MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple- Un But-Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO (USTTB)

FACULTÉ DE MÉDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE (FMOS)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017-2018

N°……

TITRE

ETUDES CLINIQUE, PARACLINIQUE ET GENETIQUE DES EPILEPSIES MYOCLONIQUES PROGRESSIVES (EMP) AU SERVICE DE NEUROLOGIE CHU POINT "G"

THESE

Présentée et soutenue publiquement le **21/06/2018** devant la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS)

Par M. Mohamed Émile DEMBELE

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'État)

JURY

Président : **Pr Youssoufa Mamadou MAÏGA**

Membre : **Dr Mamadou B COULIBALY**

Directeur : **Pr Cheick Oumar GUINTO**

Co-Directeur : Dr Guida LANDOURE

Je dédie ce travail à :

ALLAH AZAWADJAL

Le Tout Puissant, le Tout Clément, l'Omniscient, l'Omnipotent, le Tout Sachant, le Tout miséricordieux, le Très miséricordieux, Celui qui subsiste par Lui-même de m'avoir prêté une longue vie pour élaborer ce travail, de m'avoir donné le courage et la santé nécessaires pour y parvenir. Puisse-t-Il continuer à nous assister, nous protéger et guider nos pas pour des siècles et des siècles et par la suite nous accorder une meilleure fin afin d'accéder à son Paradis éternel. Amîn

Au Prophète MOHAMED « Paix et salut d'ALLAH sur Lui » de nous avoir montré que la connaissance précède l'adoration et également de nous avoir montré la voie pour atteindre ALLAH.

« J'atteste qu'il n'y a de DIEU qu'ALLAH et que MOHAMED (PSL) est Son Messager » et j'atteste qu'Il a bien transmis Son Message.

MON PÈRE Famakan DEMBELE

Tité, de tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton indulgence. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Avec toi je comprends aisément que ce que l'on n'obtient pas dans le pacifisme ce n'est pas dans la violence qu'on l'obtiendra. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin et ton encouragement ont été pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Cette phrase, je la retiens de toi « sache que les autres comptent sur toi, tu ne dois pas les décevoir mais ne compte pas sur les autres car ils vont te décevoir ». Qu'ALLAH

le Tout Puissant te préserve, t’accorde santé, longévité, bonheur, quiétude d’esprit. Amîn

MA MERE Tenimba DANSOKO

Nani, Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Tes prières et bénédictions m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire ou écrire, je ne pourrais t'exprimer assez ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère, ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance. Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé de tendresse et d'affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes ces années, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il le fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. À la fois, femme de foyer et de bureau, je tiens à te remercier d'être comme tu es. Malgré toutes les difficultés rencontrées, tu as su garder la tête haute dans une exemplarité légendaire et n'a jamais baissé les bras. Puisse l'Omniscient te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Amîn

Mes frères :

Adama

Je ne saurai traduire sur du papier l'affection que j'ai pour toi, je n'oublierai jamais ces merveilleux moments passés ensemble en famille. Ta spontanéité, ton dévouement et ta grande générosité m'ont servi d'exemple et de repère. J'implore ALLAH de vous réserver, à toi et ta famille un avenir meilleur.

Feu Boubacar Daba

Comment t'oublier cher ainé ? Ta bonté, ton esprit de famille auquel tu attachais un amour particulier restent encore gravés dans ma mémoire, j'imagine quelle serait ta joie aujourd'hui, j'aurai voulu que tu assistes à l'aboutissement de ces années de dur labeur mais ALLAH en a décidé autrement. Je témoigne que tu as préservé les liens sacrés du sang cher grand frère. Qu'ALLAH t'accorde la paix éternelle et t'accueille dans son paradis AL-Firdaws. Amîn

Mamadou Madiba

Cher frère, la valeur d'un homme réside dans sa capacité à donner et non à recevoir, tes qualités humaines et ton caractère exemplaire m'ont discrètement impressionné et servi. Ce travail est le tien. Qu'ALLAH vous assiste toi et ta famille et vous accorde le bonheur dont vous aspirez.

Mes sœurs : Mariam Diaba, Fanta, Aïssata, Kadiatou Niama, Ramata, Hawa

Vos encouragements et vos soutiens étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance. Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels, d'amour et d'attachement que j'éprouve à votre égard. Merci d'être toujours là aux petits soins pour moi, de par votre présence constante, votre amour dévoué, votre tendresse, votre grande générosité pour donner du goût et du sens à notre vie familiale. En témoignage de mon amour, de mon admiration ainsi que de ma grande affection, je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement. Puisse ALLAH renforcer notre fraternité ; accorder bonheur et prospérité à vous et à votre famille.

Mes Tantes : Feues Niama Dabo DEMBELE et Mama DANSOKO

C'est avec beaucoup d'émotions que je me souvienne de ces merveilleux moments que nous avons vécus ensemble. Vous qui avez été là pour moi, qui m'avez toujours priorisé ; hélas vous êtes parties sans voir ce jour, dormez en paix chères Tantes.

Mes oncles : Feus Fadiala DEMBELE ; Oumar DANSOKO

Votre absence nous attriste tous, votre part dans l'aboutissement de ce travail est inestimable à travers vos bénédictions. Qu'ALLAH vous accorde le paradis éternel.

Mon homonyme Pr. Émile CAMARA et sa famille :

Une famille au sein de laquelle je me suis toujours senti chez moi et qui m'a toujours considéré comme un des leurs. Les expressions me trahissent, et ne peuvent exprimer suffisamment mon attachement, mon amour et ma gratitude.

Qu'il me soit permis de vous exprimer à travers ce travail, mon respect et ma vive reconnaissance. Puisse ALLAH accorder santé et longévité à tous.

Mes remerciements :

À ALLAH de m'avoir donné le courage de faire ce travail et la chance de voir ce jour.

Au PROPHETE MOHAMED (Paix et salut d'ALLAH sur lui) pour ses beaux enseignements qui continuent à m'inspirer et à forger ma personnalité.

À mes père et mère : soyez remerciés pour votre bel effort.

À mes grands-parents : Feus Dabacoutoun DEMBELE, Madiba DANSOKO, Ya Salia SISSOKO, Fily SAKILIBA, Aminata DANSIRA je vous remercie infiniment pour avoir balisé le terrain à travers vos benedictions. Reposez en paix.

À mes oncles : DEMBELE (Feus Dansiriman et Fadiala, Mahamadi, Tamba, Falaye, Konti, Demba) ; DANSOKO (Feus Oumar et Salif, Sekou, Adama, Fodé, Bakary, Hameye, Abdoulaye) ; SISSOKO (Sekouba, Abdoulaye, Feu Sounkoun) ; Tambadou DABO, Pr. Abdoulaye DABO, merci du fond du cœur car grâce à vous, j'ai appris à me contenter de l'essentiel.

À mes tantes : Feues Niamadabo DEMBELE et Mama DANSOKO ; DANSOKO (Aïssata, Nansa, Djeneba, Aminata, Coumba) merci pour le sacrifice consenti pour ma réussite.

À mes cousins et cousines : DEMBELE (Mamadou, Adama, Lassana, Fousseni, Mamoutou, N'Faly, Niama, Moussa, Daba, Fanta, Ramata, Goundo, Kadiatou, Hawa) ; CISSE (Bintou, Sirakoye, Modibo) ; COULIBALY (Fanta, Malamine, Badialo, Sira, Aminata) ; TRAORE (Fanta, Lassine) ; SISSOKO (Beïssa, Tamba, Fatoumata, N'Galy, Diaboumady, Moussa) ; Kadidia DIABY, Feues Oumou DIARRA et Taguiba SISSOKO, DANSOKO (Madiba, Maciré) sans oublier les autres ; aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels et d'attachement que j'éprouve à votre égard. Je vous dédie ce travail en

témoignage de ma profonde affection en souvenirs du temps passé. Puisse ALLAH, le Tout Puissant vous préserver de tout mal, vous combler de santé, de bonheur et accorder paradis aux disparues.

À mes belles-sœurs : Hawa DIALLO, Hawa SAKILIBA, Merci pour les merveilleux moments.

À mes beaux-frères : Mamadou KALLE, Famakan KAMISSOKO, Kassim DEMBELE, Sidiky DIALLO, Zantigui Boua KONE, Moustapha DERO ; Merci pour votre soutien. Puisse ce travail témoigner de ma profonde affection et de ma sincère estime.

À mes neveux et nièces : DEMBELE (Mamdou dit Prince, Ismël Dansiriman, Ladji Famakan, Moussa Famakan, Korotoumou, Sira, Mama kôromba, Alima) ; KALLE (Djeneba, Mohamed, Ladji Famakan, Fanta, Ousmane, Abdoulaye, Fanta) ; KAMISSOKO (Adama, Hawa, Bla, Daniel, Sekouba, Joseph, Elizabeth), Papi, Baba, Tanti, Nana, Mamy, Jolie, etc. Sachez que seul le travail paie et que la réussite est au bout de l'effort. Que ce travail soit le symbole de ce que je ressens envers vous et qu'il vous inspire. Qu'ALLAH vous bénisse et vous accorde une longue vie pleine de joie et de réussite.

À l'équipe de neurogénétique : Pr. Mohamed KEITA, Pr. Mahamadou TRAORE, Pr. Cheick O GUINTO, Pr. Baba KOUMARE, Pr. Souleymane COULIBALY, Pr. Youssoufa MAIGA, Dr. Hammadoun A SANGO, Dr. Salimata DIALLO, Dr. Hamidou O. BA, Dr. Seybou H DIALLO, Dr. Oumar SAMASSEKOU, Dr. Guida LANDOURE, Dr. Lassana CISSE, Dr. Thomas COULIBALY, Dr. Assiatou SIMAGA, Dr. COULIBALY Dramane, Dr. Souleymane Papa COULIBALY, Dr. Abdoulaye TAMEGA, Dr. Salimata DIARRA, Dr. Fatoumata I MAÏGA, Dr. Abdoulaye BOCOUM, Soumaila NIARE, Alassane Baneye MAÏGA, Abdel Kader CISSE, Alex Joël OUABO, Cheick Oumar SIDIBE, Adama TEME, Oumou TRAORE, Kadiatou DIALLO, Youssouf BALLO; je vous remercie pour l'effort fourni dans la réalisation de ce travail.

Dr. Abdoulaye YALCOUYE : Merci pour tous ces enseignements ; en plus d'être un ami, tu as été un maître et un modèle pour moi. Qu'Allah t'assiste. Amîn

À mes encadreurs du Service de Neurologie du Point G :

Pr. GUINTO C O, Dr. KAREMBE M, Dr. LANDOURE G, Dr. COULIBALY Th, Dr. SISSOKO AS, Dr. TRAORE Zoumana, Dr. DEMBELE Kékouta, Dr. COULIBALY Toumany, Dr. DJIMDE Samba, Dr. KONE Adama Mamadou, Dr. DIALLO Hassane, Dr. COULIBALY Awa, Dr. KONATE, Dr. Sékouba GOÏTA, Dr. Mariam DAOU, Dr. Mahamadou SACKO, Dr. Charles COULIBALY, Dr. Hamidou BAGAYOKO, Dr. Ibrahima TRAORÉ, Dr. Boubacar KEITA, Dr. Ousmane DICKO, chers maîtres, j'ai été touché par la bienveillance et la sympathie avec lesquelles vous m'avez accueilli et enseigné. Veuillez accepter ma profonde gratitude pour l'aide considérable que vous m'avez apportée.

Dr. CISSE Lassana : cher maître, mes sincères remerciements pour votre extrême courtoisie, vos enseignements, votre disponibilité et vos multiples conseils qui m'ont été d'un grand soutien lors de mon passage au service. Puisse Allah vous le rendre. Amîn

Aux doctorants du Service de Neurologie :

Aba CISSE, Adama TEME, Toussaint TAMESSE, Alex Joël OUABO, Hassana SAMIR, Donald Cesar ESSOH, Abdel K CISSE, Cheick O SIDIBE, Oumou TRAORE, Momath JOSIAS, Fatoumata DAGNON. Aux anciens, MERCI pour tous ces moments agréables passés avec vous, en aucun moment je ne me suis senti abandonné. Ce travail est entièrement vôtre. Aux nouveaux qui connaissent actuellement ou qui connaîtront prochainement les affres de la rédaction ; sachez que toutes les bonnes choses ont finalement une fin et qu'il y'aura des petits moments d'exaspération inhérents à la matérialisation de la thèse. Je vous souhaite beaucoup de courage et vous exhorte de commencer à écrire le plus vite possible.

Alassane B MAÏGA : merci pour ton amitié et surtout d'avoir été cet ami qui a su me recadrer dans des moments d'extrême tension. Qu'Allah fortifie encore plus nos liens d'amitié. Amîn

Aux externes : Fofana, Souleymane, Perine, Mylaine, Danielle, Anicet, Andjalou, Bram's, Tatiana, John, Kadi, Ballo, Roméo, sans oublier les autres. Je vous remercie de m'avoir épaulé dans les travaux du service.

À mes amis du fondamental et du lycée : Makan KEITA, Mamadou SANGARE, Issa DICKO, Noé DEMBELE, Mody DIALLO, Bintou DIARRA, Oumou Wallet, Robert LAMA, Filifing DOUMBIA, Boubacar KANSAYE, Nènè dite Flatenin DIAKITE, Fatoumata A TRAORE, Abdoul Aziz SISSOKO, Balla Ibrahima SISSOKO, Sidiky DIARRA, Lucie DOUMBIA, Oulematou CAMARA, Kadiatou GUINDO, Aboubacar TRAORE**,** je vous remercie pour votre soutien, qu'ALLAH bénisse notre amitié.

À mes amis de la FMOS/ FAPH : Seydou DEMBELE, Souleymane SK TRAORE, Demba BORE, Dr. Kola CISSE, Dr. Boïssé TRAORE, Dr. Fousseyni KANE, Dr. Mamadou SIDIBE, Dr. Aïssata Djamila DIAWARA, Dr. Tiemoko MALIKITE, Dr. Mariam DOUMBIA, Hamza O DAKAO, Binta Bidane DIALLO, Fatoumata DIABY, Fatoumata COULIBALY, Fatoumata Bintou SYLLA, Fatouma KANTE, Yassa, Mohamed Sanoussi HAÏDARA, Imam Ismael BERTHE, Aboubakar Sadik, Djigui SYLLA, Ramatoulaye BERTHE ; Merci pour toutes ces années de camaraderie et collaboration amicale.

À mes amis et connaissances : Youssouf DIARRA, Mamadou BAMADIO, Abdoulaye SANGARE dit B, Ousmane DIARRA, Amadou FADIGA, Amadou DAO, Seydou TOURE, Ababacar TRAORE, Imam Youssouf KONATE, Imam Aboubacar DAO, Imam SAMAKE, Imam KONARE, Dr SYLLA O, Allaye Abary BOCOUM, Nourou BAYOGO, Hamidou TRAORE dit Nèguè, Abdramane TOGO, sans oublier les autres. Merci pour vos échanges et collaborations.

À notre grande famille RASERE : Issa YAKWE, Dr. Sekou A KONE, Gouro Soumaïla CISSE, Boubacar Yamadou Sidibé, Dr. Adama Pléa, Feu Dr. Oumar KALIFA et tous les autres militants. Les mots me manquent pour témoigner de mon amour envers vous mais permettez-moi de vous dire d'abord Merci pour m'avoir accepté parmi vous et Merci pour toutes ces années de partage.

Avec vous, j'ai appris que la vie ne nous laisse pas d'autre choix que d'être des Rassembleurs, des Secouristes et des Réformateurs. Sur ce « La parole n'est que la parole, la puissance réside dans la l'action ».

Je voudrais aussi remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse :

Au Collectif des anciens élèves de l'école communautaire de Niamakoro

À la ligue islamique des élèves et étudiants du Mali (LIEEMA)

À tous les UNESCOSIENS de la FMOS/FAPH

À l'Association des Ressortissants de Kayes et Sympathisants de la FMOS/ FAPH

À l'Association des Ressortissants de Kita et Sympathisants de la FMOS/FAPH

À l'Association des Ressortissants de Bafoulabé et Sympathisants de la FMOS/FAPH

À la 7ème Promotion du numerus clausus section Médecine « Feu Aliou BA »

À tout le personnel du Service de Neurologie CHU Point-G

À tous les membres de la Société Malienne de Génétique

À tous mes enseignants depuis la maternelle

À tout le personnel de l'Hôpital CHU Point-G.

Je dois beaucoup à de nombreuses personnes qui m'ont aidé à différents niveaux, et qui ensemble ont permis que ce travail soit possible. Qu'elles retrouvent ici mes plus sincères remerciements ainsi que la marque de mon amitié. Merci également à tous ceux que j'aurai pu oublier, en espérant qu'ils me pardonnent.

Hommages aux membres du jury

À notre Maître et Président du jury

Professeur Agrégé Youssoufa Mamadou MAÏGA

- Maître de conférences agrégé en Neurologie à la FMOS
- Chef du service de Neurologie du CHU Gabriel Touré
- Formateur de l'académie Européenne de l'Épilepsie (EUREPA)
- Membre de la Société Africaine de Neuroscience (PAANS)
- Secrétaire général de la Ligue Malienne de lutte Contre l'Épilepsie (LMCE)
- Membre de l'académie des 1000 de la Ligue Internationale de lutte contre l'épilepsie,
- Membre de la société française de neurologie

Cher maître, Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faîtes en acceptant la présidence de ce jury. Nous avons été fascinés par vos qualités humaines, scientifiques et pédagogiques. En témoignage de notre reconnaissance, nous vous prions cher maître de trouver en cet instant solennel l'expression de notre profond respect et de nos sentiments les plus distingués. Puisse ALLAH vous accorder santé et longévité. Amîn

À notre Maître et Juge

Docteur Mamadou B COULIBALY

- Docteur en Pharmacie
- PhD en sciences biologiques
- Chef de l'unité génomique et protéomique du MRTC
- Chef de l'unité LMIV/ENTOMO/MRTC
- Chef du programme Target Malaria/MRTC

Cher maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Vos qualités humaines et scientifiques ainsi que votre facilité d'abord font de vous un maître admiré de tous. Veuillez accepter cher maitre l'expression de nos sincères remerciements.
Qu'Allah vous accorde une longue vie. Amîn

À notre Maître et Co-directeur de Thèse

Docteur LANDOURÉ Guida

- Spécialiste en Neurogénétique (MD, PhD) ;
- Praticien hospitalier au CHU du Point G ;
- Maître-assistant à la FMOS ;
- Investigateur principal de l'étude sur les pathologies neurologiques héréditaires au Mali;
- Secrétaire général de la Société Malienne de Génétique Humaine ;
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences ;
- Membre de la Société Malienne de Neurologie
- Membre de la Société Africaine de Génétique Humaine ;
- Membre de la Société Américaine de Génétique Humaine ;
- Membre du consortium Human Hereditary and Health in Africa (H3Africa).

Cher Maître, nous avons été touchés par la confiance et la sympathie avec lesquelles vous nous avez accueilli et confié ce travail. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre disponibilité font de vous un maître admiré de tous et un exemple à suivre pour vos étudiants que nous sommes. Nous avons trouvé en vous certes un maître mais aussi un scientifique soucieux de notre encadrement. Veuillez accepter ici, cher Maître, l'assurance de notre estime et profond respect. Puisse ALLAH vous accorder santé et longévité afin que d'autres puissent bénéficier de vos enseignements. Amîn

À notre Maître et Directeur de Thèse

Professeur Guinto Cheick Oumar

- Maître de Conférences à la FMOS ;
- Responsable de l'enseignement de la neurologie à la FMOS ;
- Praticien hospitalier au CHU du Point G ;
- Coordinateur du DES de Neurologie ;
- Chef de Service de Neurologie du CHU du Point G ;
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences.
- Président de la Société Malienne de Neurologie

Cher Maître, nous avons été singulièrement marqués par votre simplicité, votre patience et votre objectivité. Merci de nous avoir acceptés comme étudiant, d'avoir su garder confiance en nous et de nous donner envie d'apprendre la Neurologie. À l'aune de votre grande expérience, ces petits mots « c'est très bien ; tu as fait du bon travail » ont été pour nous le stimulus indispensable pour conserver le cap. En vous, nous avons trouvé un maître exemplaire et à vous, revient le mérite de la démystification de la Neurologie. Qu'il nous soit permis aujourd'hui de vous exprimer notre entière disponibilité et notre grande estime. Qu'ALLAH vous accorde santé et longévité. Amîn

ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

AD : Autosomique dominante

AL : Anse lenticulaire

AMS : Aire motrice supplémentaire

AR : Autosomique récessive

ARN : Acide ribonucléique

CGTC : Crises généralisées tonico-cloniques

CLF : Céroïde-lipofuscinoses

DRPLA : Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy

EEG : Électroencéphalogramme

EMJ : Épilepsie myoclonique juvénile

EMP : Épilepsie myoclonique progressive

ENMG : Électro-neuromyogramme

GB : Ganglions de la base

GPe : Globus pallidus externe

GPi : Globus pallidus interne

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LEV : Lévétiracétam

LF : Faisceau lenticulaire

LMI : Lame médullaire interne

MAF: Minor allele frequency

MERRF: Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers

ML : Maladie de Lafora

MUL : Maladie d'Unverricht-Lundborg

NFS : Numération Formule Sanguine

NGC : Noyaux gris centraux

NPP : Noyau pédonculopontin

NST : Noyau sous-thalamique

ORL : Oto- Rhino-Laryngologie

PCR : Polymerase Chain Reaction

PIR : Piracétam

PLA : Atrophie pallido-luysienne pure

PLDA : Atrophie dentato-pallido-luysienne

PO : Pointe-onde

RCA : Reflexe cutanéo-abdominal

RCP : Reflexe cutanéo-plantaire

ROT : Reflexes ostéo-tendineux

SCA : Ataxie spinocérébelleuse

SLI : Stimulation lumineuse intermittente

SN : Substantia nigra

SNpc : Substantia nigra pars compacta

SNpr : Substantia nigra pars reticulata

SRH : Syndrome Ramsay-Hunt

TANs : Tonically active neurons

TDM : Tomodensitométrie

TQI : Colliculus inférieur

TQS : Colliculus supérieur

VS : Vitesse de Sédimentation

ABAT: 4-aminobutyrate aminotransferase
ABCC8: ATP binding cassette subfamily C member 8
ACADSB: acyl-CoA dehydrogenase short/branched chain
ACSF3: acyl-CoA synthetase family member 3
ADSL: adenylosuccinate lyase
ALDH5A1: aldehyde dehydrogenase 5 family member A1
ALDH7A1: aldehyde dehydrogenase 7 family member A1
ALG11: alpha-1,2-mannosyltransferase
ARHGEF9: Cdc42 guanine nucleotide exchange factor 9
ARX: aristaless related homeobox
ATIC: 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase
ATP6AP2: ATPase H+ transporting accessory protein 2
AUTS2: activator of transcription and developmental regulator
BOLA3: bolA family member 3
TWNK (C10ORF2): twinkle mtDNA helicase
CACNA1A: calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A
CACNA1H: calcium voltage-gated channel subunit alpha1 H
CACNA2D2: calcium voltage-gated channel auxiliary subunit alpha2delta 2
CACNB4: calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 4
CDKL5: cyclin dependent kinase like 5
CHRNA2: cholinergic receptor nicotinic alpha 2 subunit
CHRNA4: cholinergic receptor nicotinic alpha 4 subunit
CHRNB2: cholinergic receptor nicotinic beta 2 subunit
CLCN2: chloride voltage-gated channel 2
CLN3: ceroid-lipofuscinosis, neuronal 3 battenin
CLN5: ceroid-lipofuscinosis, neuronal 5 intracellular trafficking protein
CLN6: ceroid-lipofuscinosis, neuronal 6 transmembrane ER protein
CLN8: ceroid-lipofuscinosis, neuronal 8 transmembrane ER and ERGIC protein
CNTNAP2: contactin associated protein like 2
COG7: component of oligomeric golgi complex 7
COG8: component of oligomeric golgi complex 8
COL6A2: collagen type VI alpha 2 chain
COQ2: coenzyme Q2, polyprenyltransferase
COQ9: coenzyme Q9
CPA6: carboxypeptidase A6
CSTB: cystatin B
CTSD: cathepsin D
D2HGDH: D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase
DNAJC5: DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C5
DPAGT1: dolichyl-phosphate N-acetylglucosaminephosphotransferase 1
DYRK1A: dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A
EFHC1: EF-hand domain containing 1

EPM2A: epilepsy, progressive myoclonus type 2A laforin glucan phosphatase
ETHE1: ethylmalonic encephalopathy 1 persulfide dioxygenase
FARS2: phenylalanyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial
FASTKD2: FAST kinase domains 2
FH: fumarate hydratase
FOLR1: folate receptor 1
FOXG1: forkhead box G1
GABRA1: gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha1 subunit
GABRB3: gamma-aminobutyric acid type A receptor beta3 subunit
GABRD: gamma-aminobutyric acid type A receptor delta subunit:
GABRG2: gamma-aminobutyric acid type A receptor gamma2 subunit
GAMT: guanidinoacetate N-methyltransferase
GATM: glycine amidinotransferase
GCK: glucokinase
GFM1: G elongation factor mitochondrial 1
GJA1 : gap junction protein alpha 1
GLUL: glutamate-ammonia ligase
GOSR2: golgi SNAP receptor complex member 2
GPHN: gephyrin
GRIN2A: glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A
GRIN2B: glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A
GRN: granulin precursor
HCN2: hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium and sodium channel 2
HSD17B10: hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 10
KCNH2: potassium voltage-gated channel subfamily H member 2
KCNJ11: potassium voltage-gated channel subfamily J member 11
KCNQ2: potassium voltage-gated channel subfamily Q member 2
KCNQ3: potassium voltage-gated channel subfamily Q member 3
KCNT1: potassium sodium-activated channel subfamily T member 1
KCTD7: potassium channel tetramerization domain containing 7
LAMC3: laminin subunit gamma 3
LGI1: leucine rich glioma inactivated 1
LIAS: lipoic acid synthetase
MANBA: mannosidase beta
MAPK10: mitogen-activated protein kinase 10
ME2: malic enzyme 2
MECP2: methyl-CpG binding protein 2
MFSD8: major facilitator superfamily domain containing 8
MLYCD: malonyl-CoA decarboxylase
MOCS1: molybdenum cofactor synthesis 1
MOCS2: molybdenum cofactor synthesis 2
NHLRC1: NHL repeat containing E3 ubiquitin protein ligase 1
NRXN1: neurexin 1
PCDH19: protocadherin 19

PDSS2: decaprenyl diphosphate synthase subunit 2
PGK1: phosphoglycerate kinase 1
PLCB1: phospholipase C beta 1
PNKP: polynucleotide kinase 3'-phosphatase
PNPO: pyridoxamine 5'-phosphate oxidase
POLG: DNA polymerase gamma, catalytic subunit
PPT1: palmitoyl-protein thioesterase 1
PRICKLE1: prickle planar cell polarity protein 1
PRICKLE2: prickle planar cell polarity protein 2
PRRT2: proline rich transmembrane protein 2
ROGDI: rogdi homolog
SCARB2: scavenger receptor class B member 2
SCN1A: sodium voltage-gated channel alpha subunit 1
SCN1B: sodium voltage-gated channel beta subunit 1
SCN2A: sodium voltage-gated channel alpha subunit 2
SCN8A: sodium voltage-gated channel alpha subunit 8
SCN9A: sodium voltage-gated channel alpha subunit 9
SERPIN1: Serine protease inhibitor (SERPIN) family protein
SGCE: sarcoglycan epsilon
SLC25A22: solute carrier family 25 member 22
SLC2A1: solute carrier family 2 member 1
SLC6A8: solute carrier family 6 member 8
SLC9A6: solute carrier family 9 member A6
SMC1A: structural maintenance of chromosomes 1A
SPR: sepiapterin reductase
SPTAN1: spectrin alpha, non-erythrocytic 1
ST3GAL3: ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 3
ST3GAL5: ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 5
STXBP1: syntaxin binding protein 1
SUOX: sulfite oxidase
SYN1: synapsin I
TBC1D24: TBC1 domain family member 24
TCF4: transcription factor 4
TPP1: tripeptidyl peptidase 1
TSC1: TSC complex subunit 1
TSC2: TSC complex subunit 2
UBE3A: ubiquitin protein ligase E3A
UBR5: ubiqitin protein ligase E3 component n-recognin 5
WFS1: wolfamin ER transmembrane glycoprotein
ZEB2: zinc finger E-box binding homeobox 2

Table des matières

1. INTRODUCTION 1

2. OBJECTIFS 3

2.1. Objectif général 3

2.2. Objectifs spécifiques 3

3. GÉNÉRALITÉS 4

3.1. Définitions 4

3.2. Historique 4

3.3. Épidémiologie et fréquence de distribution des EMP 6

3.4. Rappel anatomique et physiologique 10

3.4.1. Cervelet 10

3.4.1.1. Fonctions générales 10

3.4.1.2. Situation du cervelet 10

3.4.1.3. Morphologie externe 10

3.4.1.4. Morphologie interne (Figure 5) 12

3.4.2. Anatomie des noyaux gris centraux (NGC) ou ganglions de la base (GB) 13

3.4.3. Anatomie du thalamus 14

3.4.4. Anatomie fonctionnelle des GB 16

3.4.5. Les modèles classiques de fonctionnement des GB 18

3.4.6. Physiologie du myoclonus 19

3.4.7. Physiopathologie du myoclonus 21

3.5. Rappels conceptuel et terminologique 21

3.5.1. Classification des crises épileptiques et épilepsies 21

3.6. Démarche diagnostique 25

3.7. Clinique et classification 25

3.7.1. Maladie d'Unverricht-Lundborg 25
3.7.1.1. Historique 25
3.7.1.2. Épidémiologie 27
3.7.1.3. Physiopathologie 28
3.7.1.4. Neuropathologie 28
3.7.1.5. Diagnostic 29
3.7.1.6. Génétique 29
3.7.2. Maladie de Lafora (ML) 30
3.7.2.1. Historique 30
3.7.2.2. Épidémiologie 30
3.7.2.3. Physiopathologie 30
3.7.2.4. Diagnostic 31
3.7.2.5. Génétique 31
3.7.3. Atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA) 32
3.7.3.1. Historique 32
3.7.3.2. Épidémiologie 32
3.7.3.3. Neuropathologie 32
3.7.3.4. Diagnostic 32
3.7.3.5. Génétique 33
3.7.4. Ceroïdes lipofuscinoses neuronales (CLN) 33
3.7.4.1. Historique 33
3.7.4.2. Épidémiologie 33
3.7.4.3. Physiopathologie 33
3.7.4.4. Neuropathologie 35
3.7.4.5. Diagnostic 35

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

3.7.4.6. Génétique 37
3.7.5. Épilepsie myoclonique à fibres rouges en lambeaux ou Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers (MERRF) 39
3.7.5.1. Historique 39
3.7.5.2. Neuropathologie 39
3.7.5.3. Diagnostic 39
3.7.5.4. Génétique 40
3.8. Diagnostic différentiel 42
3.9. Examens complémentaires 42
3.9.1. Hiérarchie des examens à visée diagnostique 42
3.9.1.1. Explorations biochimiques 43
3.9.1.2. Explorations génétiques 43
3.9.1.3. Électroencéphalogramme (EEG) 43
3.9.1.4. Imagerie cérébrale 44
3.10. Prise en charge 45
3.10.1. Traitement médicamenteux 45
3.10.2. Psychothérapie 46
3.10.3. Physiothérapie/Kinésithérapie 47
3.11. Pronostic 47
3.12. Conseil génétique et diagnostic anténatal 48
4. MÉTHODOLOGIE 49
4.1. Cadre et lieu d'étude 49
4.2. Type et période d'étude 49
4.3. Population d'étude 50
4.4. Critères de l'étude 50

4.4.1. Critères d'inclusion 50
4.4.2. Critères de non inclusion 50
4.5. Procédure de collecte des données 50
4.5.1. Enrôlement 50
4.6. Examens clinique et paraclinique 51
4.7. Génétique et biologie moléculaire 52
4.8. Variables 56
4.9. Recueil et analyse des données 56
4.10. Considération éthique 57
4.11. Les limites de l'étude 57
5. RESULTATS 58
5.1. Données sociodémographiques 58
5.1.1. Fréquence 58
5.1.2. Âge moyen des patients au moment du diagnostic 58
5.1.3. Sexe 59
5.1.4. Origine géographique 60
5.1.5. Groupe ethnique 60
5.1.6. Notion de consanguinité 61
5.1.7. Mode de transmission 61
5.2. Examen clinique 61
5.2.1. Age moyen de début des symptômes 62
5.2.2. Motif de consultation 62
5.2.3. Signes cliniques à l'examen 63
5.3. Données paracliniques 64
5.4. Analyse génétique : 64

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

5.5. Traitement 70
5.5.1. Médical 70
5.6. Évolution 70
5.7. Résumé de quelques observations 70
Observation 1 : 70
Observation 2: 72
Observation 3 : 75
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION 79
7. CONCLUSION ET PERSPECTIVES FUTURES 86
8. RECOMMANDATIONS 87
RÉFÉRENCES 89
SERMENT D'HIPPOCRATE 120

Table des figures

Figures 1-2 : Unverricht, Lundborg [11]..... 5
Figure 3 : Gonzalo Rodriguez Lafora 6
Figure 4: Morphologie externe du cervelet 11
Figure 5: Morphologie interne – noyaux gris centraux..... 12
Figure 6: Projections du GPi via le Faisceau lenticulaire et l'anse lenticulaire 14
Figure 7: Représentation des structures anatomiques majeures et des trajets de fibres associés au noyau sous-thalamique 17
Figure 8: Organisation somatotopique du NST 18
Figure 9: Schéma d'organisation des ganglions de la base selon Albin 19
Figure 10: Distribution de 127 cas de la maladie d'Unverricht-Lundborg autour de la mer Baltique (Figure de Eldridge, 1983) 27
Figure 11: Tracé EEG d'une fille de 13 ans 4 mois présentant une ML. 44
Figure 12:Tracé EEG d'un homme de 21 ans ayant une MUL. 44
Figure 14: Électrophorèse d'ADN sur gel d'agarose..... 55
Figure 15 : Répartition des familles selon le type de pathologie neurologique héréditaire..... 58
Figure 16: Répartition des patients selon les tranches d'âge..... 59
Figure 17: Répartition des patients selon le sexe 59
Figure 18 : Répartition des familles selon l'origine géographique..... 60
Figure 19 : Répartition des familles selon le groupe ethnique..... 60
Figure 20 : Représentation selon la notion de consanguinité 61
Figure 21 : Répartition selon l'âge de début des symptômes 62
Figure 22: Alignement des orthologues de *DNAH17* chez 10 espèces..... 67
Figure 23: Alignement des orthologues de *PSMB1* chez 11 espèces. 69
Figure 24: Arbre généalogique de la 128ème famille 71
Figure 25: IRM du patient index montrant une atrophie cérébelleuse..... 72
Figure 26: Arbre généalogique de la 48ème famille 73
Figure 27: Arbre généalogique de la 7ème famille 75
Figure 28: Électroencéphalogramme du patient index 78

Table des tableaux

Tableau I: Distribution des étiologies d'EMP selon la serie du Centre Saint-Paul, 1960-2011 9
Tableau II: Classification des crises épileptiques 23
Tableau III : Syndromes électro-cliniques et autres épilepsies..... 24
Tableau IV: Classification et identification des gènes dans les CLN..... 38
Tableau V: Caractéristiques cliniques des principales formes d'EMP..... 41
Tableau VI: Panel des 126 gènes impliqués dans l'épilepsie..... 56
Tableau VII: Répartition des familles selon le mode de transmission..... 61
Tableau VIII : Répartition des patients selon les signes cliniques à l'examen..... 63
Tableau IX : Répartition des patients selon la paraclinique..... 64
Tableau X: Répartition des familles selon le résultat du test génétique 64
Tableau XI: Résultat du séquençage de l'exome pour la famille N°7..... 66

1. INTRODUCTION

Les épilepsies myocloniques progressives (EMP) se définissent comme un groupe hétérogène de pathologies en majorité d'origine métabolique et/ou génétique [1] associant : une épilepsie de type généralisé (bien que des crises focales soient possibles dans certaines étiologies), un syndrome myoclonique souvent invalidant et d'autres atteintes neurologiques (ataxie, démence, atteintes sensorielles) qui varient énormément en fonction de l'étiologie [2,3].

Ce sont des maladies rares, de sévérité et de pronostic très variables [4]. Bien que leurs formes caractéristiques commencent le plus souvent chez le grand enfant ou l'adolescent, les EMP peuvent se manifester à des âges très variables et leur distinction des épilepsies généralisées idiopathiques à la phase initiale n'est pas toujours aisée [2,3].

Leur fréquence réelle n'est pas vraiment connue, en particulier dans le tiers monde, mais elles représentent moins de 1% de l'ensemble des épilepsies [5–7] et la prévalence de ses différentes formes varie en fonction du pays et du contexte ethnique [2,7]. Ainsi, la maladie d'Unverricht-Lundborg (MUL) est prédominante à l'île de la Réunion ou dans des cultures avec forte consanguinité telle qu'en Afrique du Nord [7] et la Maladie de Lafora (ML) dans l'État de Karnakata au Sud de l'Inde [8]. En France, la MUL est la forme la plus fréquente avec une prévalence d'environ 1/500000 [6], celle de la ML est faible, estimée à moins de 1/1 000 000 [6,9].

En dépit des avancées notables tant sur le plan diagnostique (biologie moléculaire, biochimie, histologie) que thérapeutique ; ces maladies restent graves et leurs traitements sont à présent symptomatiques [2,3].

La littérature rapporte peu de cas en Afrique au sud du Sahara. Seulement une famille de ML a été décrite au Mali par M. Traoré et al, dans une étude de 27 familles souffrant de diverse maladies neurogénétiques [10].

Compte tenu du taux élevé de mariages intra ethniques et consanguins et des résultats préliminaires, les EMP ne devraient être si rares dans la sous-région. Nous

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

avons ainsi décidé de faire cette étude plus élargie afin de définir le spectre clinique et génétique de ces maladies au Mali.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général

- Étudier les EMP dans le Service de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point "G"

2.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence des EMP
- Décrire les aspects cliniques et paracliniques des EMP dans le Service de Neurologie du CHU du Point "G"
- Déterminer les différentes formes cliniques
- Identifier les anomalies génétiques en cause

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

3. GÉNÉRALITÉS

3.1. Définitions

Le terme épilepsie myoclonique progressive (EMP) regroupe un ensemble très hétérogène de maladies rares caractérisées par un syndrome myoclonique associé à des crises d'épilepsie, le plus souvent généralisées, ainsi qu'à une atteinte neurologique progressive de sévérité et de pronostic très variables [3].

Selon la ligue internationale de lutte contre l'épilepsie en 2014, l'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une quelconque des manifestations suivantes :

1) Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus 24 heures,

2) Une crise non provoquée (ou reflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées ;

3) Diagnostic d'un syndrome épileptique [11].

Une crise épileptique est une présence transitoire de signes et/ ou symptôme due à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau[11].

3.2. Historique

Historiquement, Unverricht en 1891 et 1895, Lundborg en 1903 et Lafora en 1911 (Figures 1, 2, 3) ont contribué aux premières descriptions des patients atteints d'EMP [12].

Figure 1 : Heinrich-Unverricht (1853-1912) [11] **Figure 2: Herman-Lundborg (1868–1943) [11]**

Le concept d'EMP a été établi en 1903 par Herman Lundborg en référence à la description publiée par Heinrich Unverricht en 1891 d'une famille avec une maladie caractérisée comme une « myoclonie ». Il s'agissait d'une maladie commençant par des crises épileptiques de type clonique ou clonico-tonico-clonique, suivies d'un myoclonus d'action et d'une ataxie. Cette maladie fut connue sous le nom de maladie d'Unverricht-Lundborg (MUL) [7]. Unverricht et Lundborg ont décrit les patients atteints d'EMP des pays baltes de l'Europe du Nord ; ainsi, le terme myoclonus baltique a été introduit. Au cours du XXe siècle, d'autres maladies ont été progressivement ajoutées à cette catégorie, parfois en raison de l'impression erronée qu'elles correspondaient à la forme décrite à l'origine. Cette question a été l'objet d'une grande controverse depuis la découverte en 1911 [7] par Gonzalo Rodriguez Lafora des corpuscules d'inclusions intracellulaires (Corps de Lafora) chez un patient souffrant d'EMP et ayant eu une issue fatale [12] et qui a duré au moins jusqu'à la découverte de la maladie de MEERF (myoclonic epilepsy with ragged-red fibers) [13].

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

Le tableau d'ensemble est resté assez flou. En 1973, Diebold définissait un noyau de « syndromes héréditaires avec myoclonus-épilepsie-démence »[14] qu'il différenciait des « syndromes frontières » survenant dans des maladies qui ne correspondaient à la définition des EMP que dans certains cas.

Des efforts de classification [5,12] ont trouvé leur couronnement dans un colloque international organisé à Marseille en 1989, qui aboutît à une révision majeure de la nosologie des EMP [13]. Depuis, il y a eu d'importants progrès avec élucidation des mécanismes et la description des anomalies génétiques impliquées dans la plupart des diverses formes d'EMP.

Figure 3 : Gonzalo Rodriguez Lafora (1886–1971) [11]

3.3. Épidémiologie et fréquence de distribution des EMP

Les EMP sont des maladies rares et les controverses nosographiques historiques sont liées en grande partie à la faible incidence des EMP dans les pays développés et aux différences d'expérience des équipes. La prévalence des différentes formes d'EMP varie d'un pays à l'autre et même d'une région à l'autre. Celles transmises de façon autosomique récessive peuvent avoir une forte prévalence dans des isolats géographiques avec un effet fondateur important, comme c'est le cas pour la Ceroïde-lipofuscinose neuronale (CLN) en Scandinavie, la MUL à l'île de la Réunion ou dans des cultures qui favorisent les mariages consanguins, comme le

cas de la MUL en Afrique du Nord ou la ML dans l'État de Karnakata au Sud de l'Inde [8].

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

En France, la MUL est la forme la plus fréquente avec une prévalence d'environ 1/500 000 Hbts [6]. Celle de la ML est faible estimée à moins de 1/1 000 000 [6,9] et 0,9/100 000 pour MERRF en Europe [14].

Certaines étiologies peuvent se concentrer dans un groupe ethnique ou une région géographique bien déterminés. L'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA) [15] et la galactosialidose ont été observées principalement au Japon et dans d'autres pays asiatiques. Mais, ces formes d'EMP ont été diagnostiquées ailleurs récemment [7]. D'autres formes rares ont, en revanche, été rapportées dans des populations très variées : maladie de Gaucher, par exemple, ou le MERRF [16]. La forme juvénile de CLN est fréquente en Scandinavie, alors que la forme infantile tardive est retrouvée dans beaucoup d'autres régions [7]. Il faut noter aussi que certains patients « négatifs » sur le plan génétique, chez lesquels on avait diagnostiqué une EMP classique, comme la MUL, ont permis la découverte de nouvelles formes rares d'EMP [7]. Des familles isolées, présentant un tableau d'EMP particulier, ont été décrites. De nos jours, il y a encore de nombreux cas sans diagnostic précis [7]. La fréquence réelle des EMP n'est pas vraiment connue [7], en particulier dans le tiers-monde, car elles n'y sont pas toujours diagnostiquées de façon précise. Dans la population suivie au Centre Saint-Paul à Marseille, les EMP représentent moins de 1% de tous les cas d'épilepsie. Parmi 2273 patients nouvellement adressés, présentant une épilepsie confirmée, évalués entre 1986 et 1995, 22 patients présentaient une EMP dont 11 avec MUL, 6 ML, 3 CLN, 1 MERRF et 1 DRPLA. La distribution des différents cas d'EMP reçus dans le Centre Saint-Paul depuis 1960 est rapportée dans le Tableau I [7].

Tableau I: Distribution des étiologies des EMP selon la série du Centre Saint-Paul, 1960-2011

Étiologies des EMP	**Nombre de cas**
Céroïde-lipofuscinoses	
- Infantile tardive	13
- Juvénile	2
- Adulte (Kufs)	3
MERRF	2
Gaucher type III	1
Maladie de Lafora	45
Maladie d'Unverricht-Lundborg	70
Atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne	2
Autres/non classés	16
- Anciennes observations	10
- Récents (après 2000)	2
- EMP familiale [17]	4

NB : Dix cas évalués dans les années 1960 et 1970 n'ont pu être classés. La zone de recrutement est étendue, principalement méditerranéenne.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

3.4. Rappel anatomique et physiologique

3.4.1.Cervelet

3.4.1.1. Fonctions générales

Le cervelet est un centre nerveux régulateur de la fonction motrice, au sens large (mouvement, posture, équilibre). Il reçoit des informations de tous les segments du névraxe (moelle épinière, tronc cérébral, cerveau). Il traite ces informations pour donner aux programmes moteurs du mouvement une organisation chronologique et somatotopique (organisation temporo-spatiale) [18].

Il assure ainsi la régulation :

- Des activités musculaires du mouvement volontaire global
- Des activités musculaires toniques de la posture
- Des activités musculaires réflexes du maintien de l'équilibre.

3.4.1.2. Situation du cervelet

Il est disposé sous une forte toile fibreuse dépendant de la dure-mère, appelée la tente du cervelet. Le cervelet est placé dans la fosse crânienne postérieure ou fosse cérébelleuse de la boite crânienne. Il est recouvert par les 3 méninges classiques ; entouré par l'espace sous-arachnoïdien contenant le liquide céphalo-rachidien (LCR). Autour du cervelet, cet espace constitue des cavités plus vastes appelées : citernes [18,19].

3.4.1.3. Morphologie externe

Il est situé à la face postérieure du tronc cérébral. Il est en connexion avec la moelle allongée, le pont et le mésencéphale par l'intermédiaire des pédoncules cérébelleux inférieur, moyen et supérieur. Il est composé d'un lobe médian appelé vermis et de deux lobes latéraux très volumineux les hémisphères cérébelleux ou lobes cérébelleux. Il existe en plus un petit lobe antérieur à disposition transversale appelé lobe flocculo-nodulaire (Figure 4).

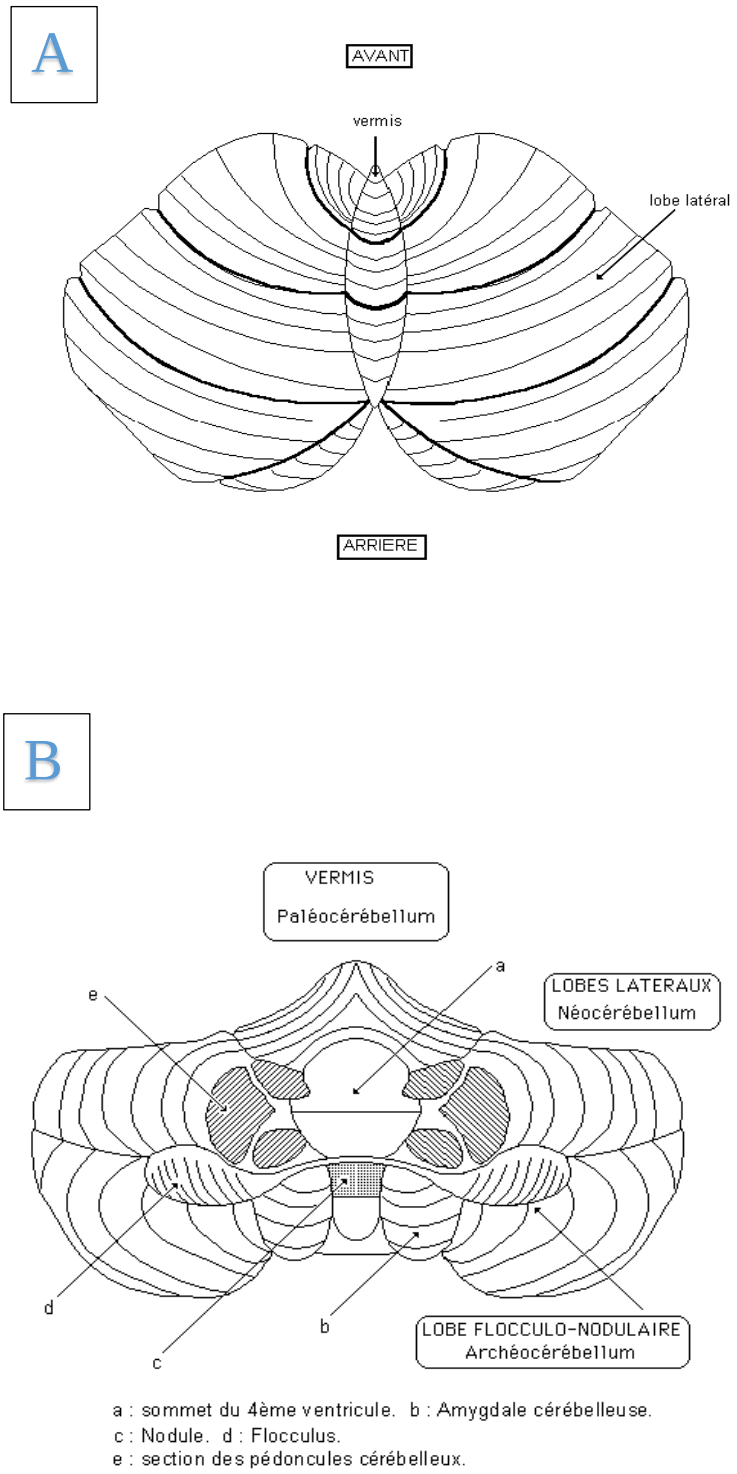


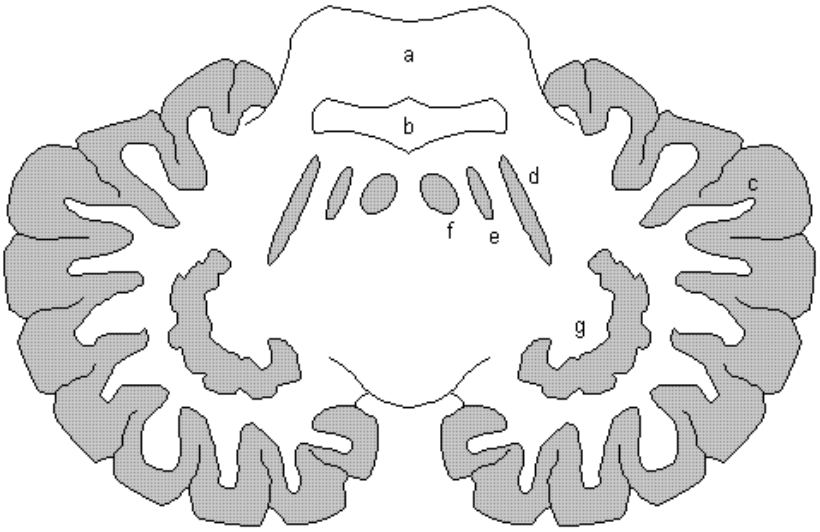
Figure 4: Morphologie externe du cervelet [Faces supérieure (A) et Ventrale (B)] [19]

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

3.4.1.4. Morphologie interne (Figure 5)

Le tissu nerveux du cervelet se présente sous 3 aspects :

- L'écorce du cervelet : les cellules principales de l'écorce sont appelées cellules de Purkinje. Elles sont en relation synaptique avec les fibres nerveuses afférentes au cervelet et avec des cellules d'association.
- La substance blanche : elle contient les fibres nerveuses myélinisées. Certaines sont efférentes ; ce sont les axones des cellules de Purkinje. Elles se rendent aux noyaux gris du cervelet. D'autres fibres sont afférentes, elles viennent de toute la hauteur du névraxe, de la moelle épinière, du tronc cérébral et du cerveau. Elles s'articulent avec les dendrites des cellules de Purkinje [20].
- Les noyaux gris centraux : au nombre de 4, de chaque côté de la ligne médiane :
  - Le noyau du toit ou noyau fastigial
  - Le globulus et l'embolus
  - Le noyau denté (appelé aussi noyau dentelé) situé au milieu de chaque hémisphère cérébelleux



a : Pont. b : cavité du 4ème Ventricule. c : Cortex cérébelleux. d : Embolus.
e : Globulus. f : Noyau du Toît (ou Noyau du Faîte). g : Noyau Dentelé.

Figure 5: Morphologie interne – noyaux gris centraux (coupe horizontale du cervelet)[19]

3.4.2. Anatomie des noyaux gris centraux (NGC) ou ganglions de la base (GB)

Les NGC sont un groupe de noyaux sous-corticaux richement interconnectés. Ils sont gris parce qu'ils contiennent essentiellement les corps cellulaires des neurones. Ils jouent un rôle capital dans la motricité [53]. On en distingue quatre noyaux : le striatum, le pallidum, le noyau sous-thalamique et la substance noire (locus niger) [4], en plus de quelques autres structures encéphaliques dont l'appartenance aux NGC est controversée (Certains auteurs incluent le thalamus parmi les ganglions de la base [39, 66], mais la plupart le traitent séparément).

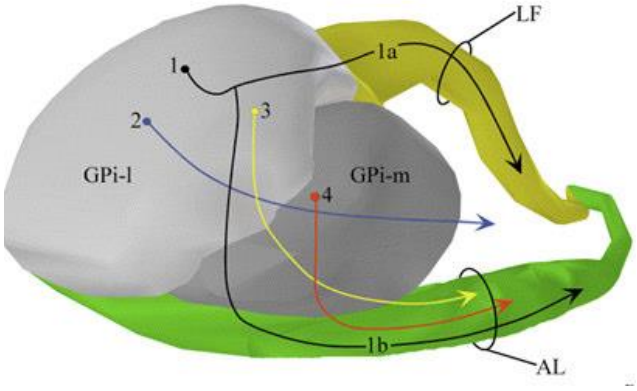
Le striatum est divisé en putamen et noyau caudé par la capsule interne, et est d'origine télencéphalique [32, 64]. Le globus pallidus est divisé en partie interne (GPi) et partie externe (GPe) par la lame médullaire interne [37]. Le noyau sous-thalamique (corps de Luys) est situé sous le thalamus et au-dessus du mésencéphale. Il a la forme d'une lentille biconvexe de petit volume et est un dérivé diencéphalique [64]. La substance noire a une origine mésencéphalique ; elle est subdivisée en pars compacta (SNpc) qui contient les neurones dopaminergiques et pars reticulata (SNpr) qui contient des neurones GABaergiques [38].

La sortie des ganglions de la base comprend 3 composants différents (Figure 6) :

(1) Une division dorsale, le faisceau lenticulaire (LF).

(2) Une division moyenne, le faisceau sous thalamique, qui se projette à travers la capsule interne au noyau sous-thalamique.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)



(3) Une division ventrale, l'anse lenticulaire (AL) [21].

Figure 6: Projections du GPi via le Faisceau lenticulaire et l'anse lenticulaire [23]

3.4.3.Anatomie du thalamus

Le thalamus est un complexe nucléaire qui occupe une grande partie du diencéphale [40, 54]. Il assure un relais impératif à la grande majorité des afférences sensorielles qui remontent jusqu'au cortex cérébral [1, 38, 40]. Il joue aussi un rôle très important dans la motricité [40, 75] et l'élaboration des émotions.

Le thalamus est constitué de deux masses de substance grise [42], droite et gauche ayant chacune une forme ovoïde [2, 36, 66]. Ces deux parties sont souvent reliées au centre par l'adhésion inter-thalamique (nucléus reuniens) [38, 43]. Le thalamus marque la paroi latérale du troisième ventricule [38, 24] et est entouré en haut et en avant par le corps et la corne frontale de chaque ventricule latéral [43,66].

Anatomiquement, il est divisé en trois grandes parties par une lame de substance blanche appelée lame médullaire interne (LMI). Cette lame se divise en deux branches en avant. Elle subdivise le thalamus en trois grandes régions :

- La région antérieure qui est compris entre les deux branches antérieures de division de la lame.
- La région médiale se trouve en dedans de la lame médullaire interne.
- La région latérale, en dehors de la LMI.

Le thalamus comporte plusieurs noyaux [2, 76], qui sont :

- Le groupe antérieur entre les deux branches antérieures de la LMI
- Le groupe médial en dedans de la LMI
- Le groupe latéral en dehors de la LMI

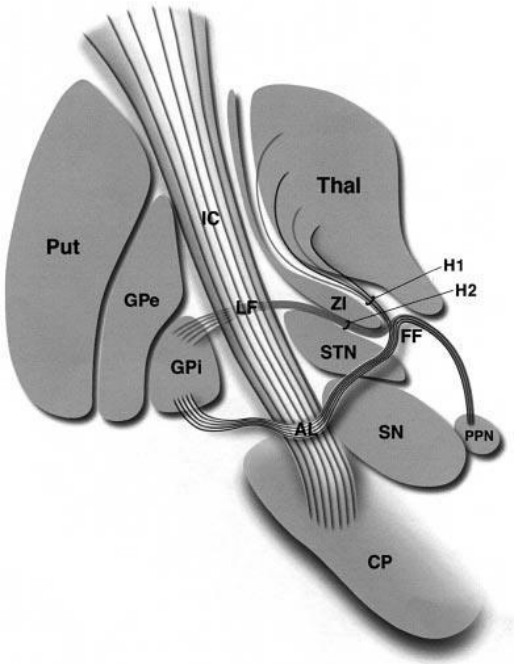
- Les noyaux intra laminaires, dans la LMI
- Le noyau réticulaire thalamique à la face latérale du thalamus
- Les noyaux de la ligne médiane, à la face médiale du thalamus.
- La lame médullaire externe recouvre la face latérale du thalamus.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

3.4.4.Anatomie fonctionnelle des GB

Le système des GB a une polarité fonctionnelle qui est à la base du modèle classique de leur organisation anatomo-fonctionnelle [22,23]. Les informations provenant du cortex se projettent sur 2 structures d'entrée : le striatum et le noyau sous-thalamique (NST). Les informations une fois traitées se dirigent vers 2 structures de sortie principales qui sont le GPi et la SNr. Le striatum reçoit ses afférences de l'ensemble du cortex, de l'hippocampe, de l'amygdale et des noyaux intra-laminaires du thalamus. Deux compartiments existent dans le striatum dorsal: les striosomes et la matrice [24]. Le striatum ventral est divisé en 2 parties, core et shell. Le striatum est composé principalement des neurones épineux moyens (96%) qui sont pour la plupart GABAergiques [25,26]. Ces neurones peuvent également contenir de la substance P, de la dynorphine et des enképhalines. Les neurones du cortex cérébral font synapses au niveau de la tête des épines des neurones épineux du striatum. Les axones des neurones épineux présentent une arborisation collatérale, contactant des neurones épineux voisins. D'autres neurones sont présents au niveau du striatum, il s'agit d'interneurones GABAergiques et de neurones cholinergiques toniquement actifs (TANs : Tonically active neurons) [27]. Le NST représente l'autre structure d'entrée GB où les afférences corticales se projettent. Le NST est une structure de forme biconvexe, glutamatergique entourée par des faisceaux denses de fibres myélinisées [28] (Figure 7). Les afférences corticales proviennent principalement du cortex moteur primaire (M1) et de l'aire motrice supplémentaire (AMS) [29]. Les projections provenant du cortex préfrontal et pré-moteur sont plutôt situées ventro-médialement et sont peu nombreuses. Les neurones localisés dans la partie dorso-latérale du NST traitent les informations sensorimotrices, les neurones provenant de la partie ventro-médiane traitent les informations associatives et enfin, les neurones de la partie médiane traitent les informations limbiques [30]. D'autre part, le noyau sous-thalamique présente des connexions réciproques avec le GPe et le noyau pédonculopontin (NPP) sur la partie médiane et les régions motrices sur la partie latérale et caudale du NST [31].

Les fibres du cortex moteur primaire liées à la jambe, au bras et à la face sont représentées dans la partie latérale, médiane et latérale du NST, respectivement [32]. La partie médiane du noyau reçoit aussi les fibres de l'AMS [32] (Figure 8).
La projection du pallidum externe au NST représente l'une de ses afférences majeures avec une projection sur l'ensemble du NST [30]. Les projections principales du thalamus au NST proviennent des noyaux para-fasciculaire et



AL=anse lenticulaire ; CP=pédoncule cérébral ; FF=champs de Forel ; GPe=globus pallidus externe ; GPi=globus pallidus interne ; H1=Champ de Forel H1 (faisceau thalamique) ; IC=capsule interne ; LF=faisceau lenticulaire (H2) ; PPN=noyau pédonculopontin ; Put=putamen ; SN=substantia nigra ; STN=noyau sous-thalamique ; Thal=Thalamus ; ZI=zone incerta.

centro-médian du thalamus [33].

Figure 7: Représentation des structures anatomiques majeures et des trajets de fibres associés au noyau sous-thalamique

Le NST reçoit aussi des projections dopaminergiques directes de la SNc [34,35], qui module l'activité des afférences pallidales GABAergiques et corticales glutamatergiques. Les noyaux tegmentaux latérodorsaux projettent des afférences cholinergiques excitatrices au NST [36,37].
En outre, le NST projette des efférences glutamatergiques excitatrices vers le GPe, le GPi/noyau ento-pédonculaire, la SNr et la SNpc. Le NST projette également des efférences excitatrices vers le striatum [38]. Les informations des structures d'entrée sont transmises aux structures de sortie des ganglions de la base, le GPi et la SNr qui projettent à leur tour des efférences inhibitrices (GABA) ascendantes vers le thalamus. Ils existent d'autres projections s'effectuant vers les cortex

temporal et pariétal [39]. Enfin, le thalamus projette en retour vers le cortex cérébral.

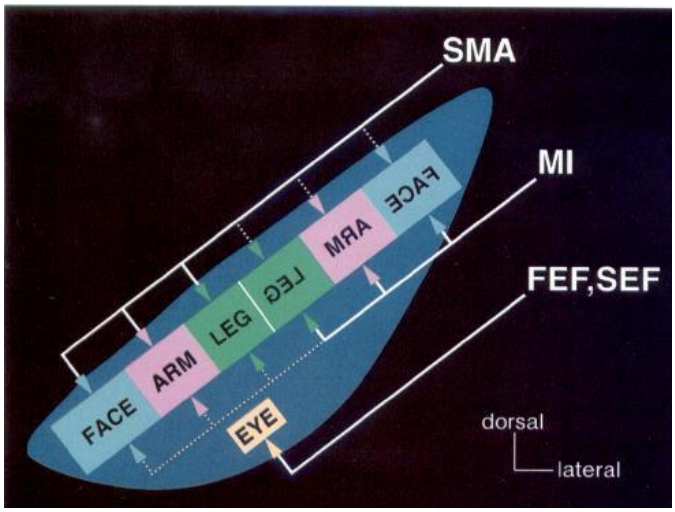


Figure 8: Organisation somatotopique du NST [34]
SMA : aire motrice supplémentaire, MI : cortex moteur primaire, FEF : champ oculaire frontal et SEF : champ oculaire supplémentaire.

3.4.5.Les modèles classiques de fonctionnement des GB

Différents modèles de fonctionnement des ganglions de la base ont été proposés.

- **Le modèle d'Albin :**

Le modèle d'Albin est construit sur l'existence de 2 voies distinctes (directe et indirecte). Ces 2 voies relient le striatum aux structures de sortie (GPi et SNr) [25] (Figure 9). La voie directe ne fait pas intervenir d'autres structures que le striatum et les structures de sortie. À l'opposé, la voie indirecte comporte 2 structures relais intermédiaires : le GPe et le NST. Les neurones de la voie directe portent des récepteurs dopaminergiques de type D1 alors que ceux de la voie indirecte portent des récepteurs dopaminergiques de type D2. La dopamine permet un équilibre entre ces 2 voies : un effet excitateur sur la voie directe, donc facilitatrice du mouvement, et inhibiteur sur la voie indirecte, donc inhibant le mouvement.

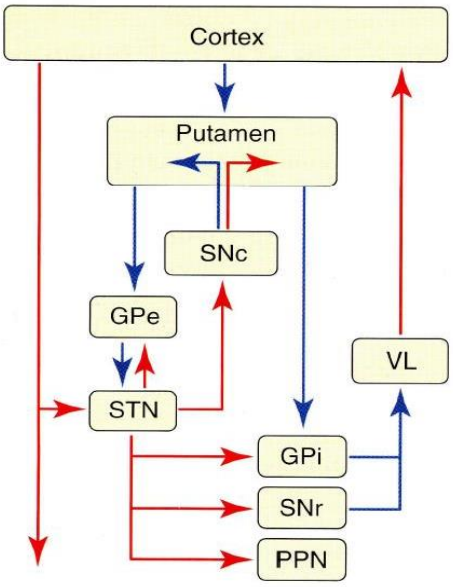


Figure 9: Schéma d'organisation des ganglions de la base selon Albin [24]
En rouge : les voies excitatrices ; en bleu : les voies inhibitrices

3.4.6.Physiologie du myoclonus

La notion de myoclonie d'origine sous-corticale n'est pas nouvelle : Van Bogaert note que cette généralisation des ondes lentes synchrones, suivie de la généralisation des pics, permet de supposer que l'instabilité corticale est principalement déterminée par l'instabilité de certains mécanismes sous-corticaux à effet diffus, responsable des ondes lentes [40]. Par la suite, Watson et Denny-Brown ont décrit un cas de myoclonus chez un patient ayant une maladie du stockage des lipides et des lésions neuronales dans le thalamus ainsi que dans les noyaux dentelés, concluant que l'instabilité du système neuronal sous-cortical diffuse est essentielle dans un processus épileptique des crises myocloniques [41]. Chauvel dans sa revue des crises d'origine frontale, a commenté que les récents problèmes de la physiologie du système moteur placent le cortex moteur principal dans une position clé, dans un grand ensemble de zones corticales reliées, interconnectées. Avec des boucles de rétroaction, de projections efférentes thalamiques, des structures cérébelleuses et du tronc cérébral, des voies efférentes de projection vers les noyaux sous-corticaux (en tant que relais des boucles

internes), et vers la moelle épinière à travers des réseaux inter-neuronaux plus ou moins directs.

Cependant, des possibilités alternatives de stimuli sous-corticaux, ainsi que l'implication du mécanisme cortico-sous-cortical, ne peut pas être facilement exclue. La même chose est évidemment vraie pour la situation inverse, c'est-à-dire la démonstration de l'origine non corticale des myoclonies [42].

3.4.7.Physiopathologie du myoclonus

Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas actuellement compris. Il a été suggéré qu'il s'agisse d'un phénomène d'origine sous-corticale responsable de phénomènes moteurs. La nature transitoire des événements et l'implication des neurotransmetteurs comme le GABA, la glycine, la sérotonine et le glutamate dans la genèse des myoclonies permet de suggérer une modification de la neurotransmission transitoire en rapport avec la maturation cérébrale [43].

3.5. Rappels conceptuel et terminologique

3.5.1.Classification des crises épileptiques et épilepsies

En 2017 la Ligue internationale de lutte contre l'Épilepsie (ILAE) a publié une nouvelle classification des types de crise, fondée en grande partie sur la classification existante formulée en 1981. Les différences primaires incluent la liste spécifique de certains types de nouvelles crise focales qui auparavant pouvaient seulement être dans la catégorie généralisée, l'accent mis sur la classification des crises focales par la première manifestation clinique (sauf une altération de la conscience) ; quelques nouveaux types de crises généralisées, la capacité de classer certaines crises lorsque le d'apparition est inconnu et le changement de terminologie [44]. Les Tableaux II, III résument la classification des crises épileptiques et des syndromes épileptiques [44,45]. En ce qui concerne la classification de l'épilepsie en 2017, ILAE propose [44] :

- **Épilepsie focale**
  - Unifocal
  - Multifocal
    - L'impact sur la conscience devrait être noté

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

- **Épilepsie généralisée**
  - Absence
  - Myoclonique
  - Tonique
  - Tonico-clonique
  - Atonique
- **Focal et généralisé combinés**
  - Sur l'EEG, nécessité de voir de façon indépendante des décharges de type focal et généralisé (Exemple : Syndrome de Dravet et épilepsie de type Lennox-Gastaut).
- **Inconnu**
  - Exemple : Patient avec plusieurs convulsions généralisées dans l'histoire mais les enregistrements EEG normaux.

Tableau II: Classification ILAE 2017 des crises épileptiques [44]

<table>
<tr><th colspan="2">Début focal</th><th>Début généralisé</th><th>Début inconnu</th></tr>
<tr><td>Conscience conservée</td><td>Conscience altérée</td><td rowspan="3">Moteur
- Tonico-clonique
- Clonique
- Tonique
- Myoclonique
- Myoclono-tonico-clonique
- Myoclono-atonique
- Atonique
- Spasmes épileptiques</td><td>Moteur
- Tonico-clonique
- Spasmes épileptiques</td></tr>
<tr><td colspan="2">Début moteur
- Automatismes
- Atonique
- Clonique
- Spasmes épileptiques
- Hyperkinétiques
- Myocloniques
- Tonique</td><td>Non-moteur
- Crise comportementale</td></tr>
<tr><td colspan="2">Début non-moteur
- Autonome
- Crise comportementale
- Cognitif
- Émotif
- Sensoriel</td><td rowspan="2">Non-moteur (absence)
- Typique
- Atypique
- Myoclonique
- Myoclonie de la paupière</td><td rowspan="2">Non Classé</td></tr>
<tr><td colspan="2">Crises tonico-cloniques focales à bilatérales</td></tr>
</table>

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

Tableau III : Syndromes électro-cliniques et autres épilepsies [45]

Syndromes électro-cliniques organisés selon l'âge de début **Période Néonatale** • Épilepsie néonatale familiale Bénigne (ENFB) • Encéphalopathie myoclonique précoce • Syndrome d'Ohtahara **Nourrisson** • Épilepsie avec crises focales migrantes. • Syndrome de West • Épilepsie myoclonique du nourrisson (MIE) • Épilepsie Bénigne du Nourrisson • Épilepsie Familiale Bénigne du Nourrisson • Syndrome de Dravet • Encéphalopathie myocloniques des affectations non évolutives. **Enfant** • Crises fébriles plus (FS+) (peut débuter chez le Nourrisson) • Syndrome de Panayiotopoulos • Épilepsie à crises myoclono atoniques (Précédemment astatique) • Épilepsie Bénigne avec pointes centro-temporales (BECTS) • Épilepsie autosomique dominante à crises frontales nocturnes (ADNFLE) • Épilepsie à crises occipitales de début tardif (type Gastaut) • Épilepsie avec absences myocloniques • Syndrome de Lennox Gastaut • Encéphalopathie épileptique avec pointes ondes continues au cours du sommeil (CSWS) • Syndrome de Landeau Kleffner (LKS) • Épilepsie Absence de l'enfant (CAE) **Adolescence-Adulte** • Épilepsie-Absence de l'Adolescent (JAE) • Épilepsie Myoclonique juvénile (EMJ) • Épilepsie crises Tonico-cloniques prédominantes • **Épilepsies myocloniques progressives (EMP)**	• Épilepsie autosomique dominante avec crises à symptomatologie auditive (ADEAF) • Autres formes d'épilepsie temporale familiale **Épilepsie dont l'âge de début est variable** • Épilepsie focale à foyer variable (Enfant, Adulte) • Épilepsies reflexes **Constellations** • Épilepsie temporale médiale avec sclérose de l'Hippocampe (MTLE with HS) • Syndrome de Rasmussen • Épilepsie à crises élastiques et hamartome hypothalamique • Hémi-convulsion-hémiplégie-épilepsie **Épilepsies qui ne peuvent pas être classées** dans une des catégories suscitées et qui peuvent être reconnues par la présence ou l'absence d'anomalies structurelles ou métaboliques (présumées causales) et sur la base du mode de début de la crise (Généralisées vs focales) • Anomalies en relation avec une anomalie structurale ou métabolique • Malformation du développement cortical (Hémimégalencéphalie, Hétérotopie, etc.) • Syndrome neurocutané (Sclérose tubéreuse, Sturge-Weber etc.) • Tumeur • Accidents vasculaires, etc. **Épilepsies de causes inconnues** **Conditions associées à des crises épileptiques** et qui ne sont pas diagnostiquées comme une forme d'épilepsie. • Crises néonatales Bénignes (BNS) • Crises fébriles (FS)

3.6. Démarche diagnostique

Les EMP sont des maladies rares dont l'âge moyen de début se situe généralement entre 6-15 ans mais peuvent se manifester à des âges très variables selon les étiologies [7]. Elles sont caractérisées par une constellation de symptômes avec notion de progression et d'aggravation. Il s'agit des myoclonies qui sont plus importantes au réveil et qui disparaissent pendant le sommeil. Elles sont souvent invalidantes, multifocales et déclenchées par la posture, le mouvement ou sa préparation, le stress, des stimuli externes de nature auditive, visuelle ou tactile [4]. Les CGTC sont prédominante, mais les patients peuvent également présenter d'autres types de crises (absences, crises…). Une atteinte neurologique (ataxie, troubles cognitifs voire démence) ou sensorielle (surdité, cécité…) peut être associée au tableau clinique en fonction de l'étiologie et contribue à la sévérité de la maladie. On en décrit plusieurs modes de transmission (autosomique récessif, autosomique dominant ou mitochondrial) [3]. L'EEG peut être normal au début ou mettre en évidence un rythme de fond ralenti avec des pointes-ondes ou polypointes-ondes généralisées au cours de l'évolution. L'imagerie également peut être normale au début ou révéler une atrophie cérébrale et/ou cérébelleuse [2].

3.7. Clinique et classification

À l'heure actuelle, les EMP sont classées en groupes étiologiques dont voici une liste non-exhaustive.

3.7.1.Maladie d'Unverricht-Lundborg

3.7.1.1. Historique

La MUL a été la première forme d'EMP à être décrite[5]. Unverricht a d'abord décrit le concept en 1891. En 1903 et 1912 Lundborg décrit 17 patients provenant de neuf familles avec la même maladie; le terme myoclonie baltique surgit car les premières descriptions faites par Unverricht, puis par Lundborg, étaient respectivement des familles d'Estonie et de la Suède orientale [46,47]. La maladie n'étant pas limitée à cette région ; le terme "myoclonie baltique" a donc été

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

abandonné ; de même que le terme "épilepsie myoclonique progressive sans les corps de Lafora" [45].

Genton et Tassinari ont décrit un groupe de patients originaires de l'Ouest de la Méditerranéen avec un grand nombre de sujets d'Afrique du Nord portant des caractéristiques typiques de la maladie d'Unverricht-Lundborg mais moins grave que la myoclonie baltique. Ils ont suggéré qu'elle soit appelée myoclonie méditerranéenne [48]. Cependant, ces formes (myoclonies Baltique et Méditerranéenne) se sont ensuite révélées génétiquement identiques [47,49].

3.7.1.2. Épidémiologie

La MUL est plus fréquente en Finlande avec une incidence estimée à plus de 1 sur 20 000 (Figure 10) , mais des cas ont été décrits au Japon, en Italie, France,

Turquie, Suède, États-Unis et d'autres pays [50,51].

Figure 10: Distribution de 127 cas de la maladie d'Unverricht-Lundborg autour de la mer Baltique (Figure de Eldridge, 1983)

3.7.1.3. Physiopathologie

Le mécanisme physiopathologique de la maladie est encore obscur. Des modèles de rongeurs déficients en cystatine-B ont été mis au point : chez les souris transgéniques, on a pu montrer que le déficit en cystatine B provoquait une activation anormale de la cathepsine S, de la chaîne C1qB du complément (C1qB), de la béta2-microglobuline, de la protéine gliale fibrillaire acidique (pGfa), de l'apolipoprotéine D, de la fibronectine 1 et de la metallothionéine II, qui sont toutes des facteurs impliqués dans la protéolyse, l'apoptose, et l'activation gliale [52]. La plupart des modifications fonctionnelles associées aux diverses mutations décrites dans la MUL semblent altérer effectivement la production de cystatine B, et ses fonctions associées aux lysosomes [53]. Il pourrait donc s'agir d'une nouvelle pathologie lysosomiale, de mécanisme indirect. Les rares observations neuropathologiques de MUL confirment l'intégrité du cortex, et mettent en évidence des lésions circonscrites sous-corticales : perte des cellules de Purkinje, atteinte discrète du noyau dentelé, du noyau caudé et du putamen, atteinte plus importante du noyau médian du thalamus [54]. Globalement, tout se passe dans la MUL comme s'il y avait, dans le système nerveux central, un groupe limité de populations neuronales sous-corticales sensibles au déficit en cystatine B, avec apoptose et dépopulation neuronale progressive, se produisant au cours de l'enfance et de l'adolescence. Cette période de perte neuronale correspondrait à la phase progressive de la maladie, avec survenue de crises épileptiques et aggravation des myoclonies [55].

3.7.1.4. Neuropathologie

L'examen neuropathologique retrouve une perte neuronale et une gliose qui touchent principalement le cervelet, le thalamus médian et la moelle [56,57] .

3.7.1.5. Diagnostic

Cette affection de transmission autosomique récessive (AR) est la même que la myoclonie méditerranéenne [5,47]. Elle débute par des myoclonies sensibles aux stimuli, augmentées par le stress et le mouvement ; et des CGTC se manifestant typiquement à un âge moyen de 10 à 11 ans, avec des extrêmes de 6 à 15 ans [47]. Le tableau clinique caractéristique comprend également l'ataxie, les tremblements d'action, la dysarthrie et la labilité émotionnelle, avec ou sans démence [47,49]. L'électroencéphalogramme montre un ralentissement avec des décharges de pointes-ondes généralisées et une photosensibilité marquée [58]. Les biopsies cutanées ont montré des vacuoles liées à la membrane avec un contenu clair dans les cellules eccrines claires [59]. L'identification du désordre génétique est maintenant disponible [50].

3.7.1.6. Génétique

Le gène de la MUL est la cystatine B (*CSTB*) encore appelé EPM1 situé sur le chromosome 21q22.3 [60,61] ; il code pour la protéine Cystatine B qui est un inhibiteur des cystéine-protéases dont le déficit conduit à une dégénérescence neuronale [62]. Plusieurs mutations peuvent être responsables de la maladie. La plus fréquente est une expansion d'un dodécamère nucléotidique CCC-CGCCCCGCG (30 à 80 copies, alors que les sujets normaux ont 2 à 3 copies) dans la région muette 5' [63] ; ce qui représente 90% des cas connus [64,65]. Les mutations ponctuelles sont beaucoup plus rares : une mutation ponctuelle homozygote d'acide aminé G4R a été constatée chez un patient marocain [63]. Les autres mutations ponctuelles sont en général retrouvées chez des hétérozygotes présentant par ailleurs l'expansion du dodécamère [66,67]. À l'inverse de la plupart des maladies avec expansion de triplets, comme la maladie de Huntington ou l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne, il n'a pas été constaté de corrélation entre le nombre d'expansions et l'âge de début ou la sévérité. Il y a un certain degré d'instabilité dans la transmission des répétitions du dodécamère [68], mais il n'y a pas d'anticipation dans la MUL. Il existe cependant des observations

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

cliniquement très évocatrices de MUL dans lesquelles l'étude du gène de la cystatine B ne révèle aucune anomalie [69]. Un début d'explication pourrait être fourni par la détection, dans une famille arabe palestinienne, d'une liaison à la région péri-centromérique du chromosome 12 ; on attend donc la caractérisation d'un probable gène EPM1b [70].

3.7.2.Maladie de Lafora (ML)

3.7.2.1. Historique

En 1911, Lafora et Glueck ont trouvé des inclusions de type amyloïde dans les neurones des patients atteints d'EMP, établissant ainsi la marque pathologique de la maladie qui porte le nom de Lafora.

3.7.2.2. Épidémiologie

La maladie de Lafora est une pathologie rare dont il n'existe aucune estimation précise de la prévalence mais décrite dans le monde entier [71].

3.7.2.3. Physiopathologie

Les Corps de Lafora ont une réaction positive aux acides périodiques-Schiff (PAS), et sont un complexe de protéine de polyglucosan [72].

Les polyglucosans sont des polymères de glucose, semblables au glycogène, mais dépourvus de sa structure ramifiée [78]. La maladie est caractérisée pathologiquement par des inclusions intracellulaires (les corps de Lafora) dans les neurones du cortex cérébral, du thalamus, du pallidum, du noyau dentelé et de la substance noire [79]. Ces inclusions typiques colorées par le PAS se retrouvent également dans d'autres organes, dont le coeur, les muscles squelettiques et les canaux excréteurs des glandes sudoripares accessoires. Les corps ont été trouvé dans tout le système nerveux ; avec le noyau denté, la substance noire, le thalamus et le pont comme principaux sites, et sont également observés dans la rétine et les nerfs spinaux [56].

En outre, les corps de Lafora sont présents dans les tissus non neuronaux, tels que les muscles et le foie. Une voie biochimique unique du métabolisme du glycogène semble exister. Celle-ci est composée de laforine, E3 ubiquitine ligase, et d'autres protéines qui interagissent avec la laforine qui semble lier les accumulations de polyglucosane et favoriser leur élimination [73].

3.7.2.4. Diagnostic

La ML est de transmission autosomique récessive [16]. Elle est caractérisée par l'apparition de crises généralisées tonico-cloniques et / ou des myoclonies entre l'âge de 6 à 19 ans [16], généralement autour de la 14ème année de vie [58] ; suivies d'une détérioration mentale rapide et sévère avec souvent des symptômes psychotiques ; des troubles visuels, d'une dysarthrie [16,59]. Cinquante pour cent (50%) des patients ont des crises partielles occipitales. La survie est courte et l'âge moyen du décès est de 20 ans (moins de 2 à 10 ans après le début de la maladie) [74]. Au début, l'EEG montre un rythme de fond bien organisé et de multiples décharges de pointes-ondes souvent augmentées par la stimulation lumineuse intermittente (SLI) mais pas pendant le sommeil. Puis surviennent une détérioration du rythme de fond et une disparition des rythmes du sommeil ; seul le sommeil paradoxal peut être identifié. Ensuite apparaissent des anomalies épileptiques multifocales à prédominance postérieure; à la phase terminale, la désorganisation de l'EEG est complète[74,75]. La biopsie cutanée dans le creux axillaire montre des corps de Lafora dans les canaux eccrines des glandes sudoripares et confirme le diagnostic en cas d'indisponibilité du test génétique [76].

3.7.2.5. Génétique

Le locus du gène est situé sur le chromosome 6q24, et le gène est appelé : Épilepsie Myoclonique progressive de type 2A (*EPM2A*) codant pour la protéine laforine, caractérisée par de liaison d'un domaine d'hydrates de carbone et un domaine de la tyrosine phosphatase [77]. En outre, le gène EPM2B (également

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

appelé gène NHLRC1) a été récemment identifié, et il code pour l'E3 ubiquitine ligase [78].

3.7.3.Atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA)

3.7.3.1. Historique

En 1946, Titica et Van Bogaert ont décrit un patient atteint de démence progressive et Hémiballisme (des mouvements involontaires de contorsion du bras gauche et des grimaces), associés à une perte visuelle [79]. En 1965, Deux cas d'EMP familiales japonaises ont été décrits, avec une pathologie impliquant le tronc cérébral et le cervelet [80]. La DRPLA n'a été décrite pour la première fois dans la littérature occidentale qu'en 1978 par Takahata [81].

3.7.3.2. Épidémiologie

La DRPLA est décrite dans le monde entier, bien qu'elle soit plus fréquente au Japon, où l'incidence est de 0,2-0,7 /100 000 [82,83].

3.7.3.3. Neuropathologie

L'examen neuropathologique retrouve une perte neuronale dans le cortex, le thalamus, le globus pallidus et des changements chromatolytiques dans les neurones du pont, les noyaux hypoglosse et vagal dorsal. Dans le cervelet, le noyau dentelé montre une perte neuronale, une dégénérescence sévère et des changements chromatolytiques, ainsi que la réduction du nombre des cellules de Purkinje [81] [15,84].

3.7.3.4. Diagnostic

Il s'agit d'une affection autosomique dominante (AD) dont l'âge d'apparition varie de l'enfance à la fin de l'âge adulte [85]. Elle associe les myoclonies, les signes cérébelleux (ataxie, tremblements postural et intentionnel), les mouvements involontaires hyperkinétiques et la rigidité [86]. Les patients présentant une apparition précoce de la maladie ont une progression plus rapide et manifeste comme l'EMP, alors que ceux présentant plus tard ont une ataxie cérébelleuse, une choréo-athétose et une démence[17,87]. L'IRM cérébrale montre une atrophie du cervelet et du tronc, en corrélation avec la taille de l'expansion de la répétition

CAG du trincucléotide [88]. Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse génétique.

3.7.3.5. Génétique

Le locus du gène pour la DRPLA est situé sur le chromosome 12p13.31 et le gène code pour la protéine atrophine 1 dont la fonction exacte est encore inconnue. La DRPLA est due à l'expansion de la répétition d'un trinucléotide instable (CAG) [89]. Chez les individus normaux les tailles de l'allèle varient entre 7 et 23 copies, alors que les patients avec DRPLA ont des expansions allant de 49 à 75 répétitions [90]. Il existe une corrélation entre le nombre de répétitions et l'âge d'apparition de la maladie avec un phénomène d'anticipation [79,91].

3.7.4. Ceroïdes lipofuscinoses neuronales (CLN)

3.7.4.1. Historique

Initialement classé comme une forme d'idiotie familiale amaurotique en raison de la présence des troubles visuels et de la démence. Avec le temps, l'idiotie familiale amaurotique infantile (maladie de Tay-Sachs) a été séparée de l'idiotie amaurotique familiale infantile tardive / juvénile (CLN). La variante adulte de CLN n'a été reconnue qu'en 1925.

3.7.4.2. Épidémiologie

Le groupe des CLN semble être pan-ethnique, avec une prédilection spéciale pour le sous-type infantile en Finlande. Sa fréquence serait aussi élevée que 1/ 12 000 à 1/ 25 000 naissances [92]. En Finlande, la forme infantile à elle seule a une incidence de 1/ 13 000 naissances.

3.7.4.3. Physiopathologie

L'accumulation généralisée d'inclusions de lipopigments autofluorescents dans divers organes est une caractéristique [93].

Cependant, la perte de cellules nerveuses la plus sévère survient dans le cortex cérébelleux. Les profils curvilignes, qui sont constitués de lamelles montrant des lignes claires et sombres alternées, sont contenus dans un cytosome lié à la membrane, tout comme les profils d'empreintes digitales[94]. Le lipopigment

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

s'accumule à un âge beaucoup plus précoce que la lipofuscine du vieillissement et en diffère par le fait qu'il contient majoritairement du céroïde.

La vulnérabilité neuronale prononcée et sélective et la perte totale de petites cellules stellaires chargées de pigments ont été démontrées dans le cortex de patients atteints de lipofuscinose cérébelleuse neuronale juvénile[95].

3.7.4.4. Neuropathologie

Dans la forme dominante de CLN, les neurones du tronc cérébral, du cortex frontal, du thalamus et du cervelet montrent une accumulation granulaire positive au PAS avec une perte neuronale dans la substance noire. Il y a une perte sévère de cellules de Purkinje dans le cervelet et une démyélinisation diffuse de la substance blanche hémisphérique cérébelleuse et cérébrale [96]. Les ganglions de la base montrent des changements similaires, et il y a une perte de cellules de Purkinje variable dans le cervelet avec le noyau dentelé montrant un grand nombre de flocons de lipides dans les neurones dégénérés [97].

3.7.4.5. Diagnostic

Les CLN sont un groupe de pathologies neurodégénératives génétiquement déterminées caractérisé par l'accumulation de quantités anormales de lipopigments fluorescents, incluant lipofuscine et céroïde, dans le péricaryon neuronal [94,98].
Il y a quatre sous-types cliniques et génétiques [99] :

- Le type infantile précoce ne se présente pas comme un syndrome d'EMP [100].

- La forme infantile tardive (maladie de Jansky-Bielschowsky) de transmission autosomique récessive (AR), commence entre 2 et 4 ans avec un large éventail de types de crises, notamment les absences atypiques, les crises atoniques et CGTC [100]. Peu de temps après l'apparition des crises, l'ataxie, la démence et les crises myocloniques sensibles aux stimuli sensoriels se développent, avec les myoclonies au-devant du tableau clinique [94,99]. La progression de la maladie est rapide et se caractérise par une épilepsie résistante, la spasticité et la cécité progressive avec atrophie optique avant l'âge de 5 ans [94,99]. Le décès survient généralement entre 6 et 9 ans [94,101].

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

L’EEG montre un ralentissement de l’activité de fond, une surcharge lente irrégulière et des décharges de polypointes-ondes. La SLI à basse fréquence induit des pointes polyphasiques postérieures très amples.

- La forme juvénile (maladie de Spielmeyer-Vogt-Sjögren), se développe entre l'âge de 4 et 10 ans des troubles visuels et par la suite apparaissent une grande variété de type de crises incluant les crises myocloniques, CGTC et d'absence ; la dysarthrie, la démence, et un syndrome extrapyramidal [16,102]. L’Atrophie optique, la dégénérescence maculaire peuvent survenir [100]. L'espérance de vie varie entre 5 et 13 ans [99]. L’EEG montre un ralentissement précoce du rythme de fond et des décharges paroxystiques, parfois de longue durée, sans photosensibilité [103].

- La forme adulte (maladie de Kuf) est rare et cliniquement plus hétérogène [101]. Elle apparait généralement vers l’âge 30 ans, mais peut commencer à l'adolescence jusqu'à la 5ème décennie [104,105] . Elle peut se présenter comme une EMP, bien que des cas peuvent également présenter un tableau de démence, de signes extrapyramidaux ou cérébelleux [99]. L’évolution clinique, de l'apparition de la maladie à la mort est d'environ 15 ans [98]. L’EEG est altéré uniquement dans les formes avec EMP, avec un rythme de fond ralenti, des pointes-ondes généralisées et une réponse intense à la SLI à basse fréquence. Il faut parfois avoir recours à la biopsie cérébrale pour mettre en évidence les inclusions, car il existe dans la peau des dépôts de lipofuscine physiologiques liés à l’âge [103].

La biopsie rectale, des muscles et de la peau met en évidence des inclusions dans les cellules sécrétrices eccrines qui sont caractéristiques et prennent différents aspects : inclusions curvilinéaires granulaires dans la forme infantile tardive, empreintes digitales dans les formes juvéniles et adultes [106]. Cette étude en microscopie électronique est délicate et exige une bonne expérience. C’est la sous-unité C de l’ATP synthase mitochondriale qui est le composant principal du dépôt [94].

3.7.4.6. Génétique

Les gènes impliqués dans les différentes formes de CLN sont décrits dans le Tableau IV.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

Tableau IV: Classification et identification des gènes dans les CLN [103,107]

Formes de CLN	**Nom du gène**	**Année**
Infantile, infantile tardive, juvénile, adulte	CLN1/PPT1	1995
Infantile tardive, juvénile	CLN2/TPP1	1997
Juvénile	CLN3	1995
Adulte (Kufs)	CLN4/DNAJC5	2011
Infantile tardive, juvénile, adulte	CLN5	1998
Infantile tardive, adulte	CLN6	2002
Infantile tardive, juvénile, adulte	CLN7/MFSD8	2007
Infantile tardive, EMP avec retard mental	CLN8	1999
Juvénile	CLN9	/
Congénitale, infantile tardive, adulte	CLN10/CTSD	2006
Adulte	CLN11/GRN	2012
Juvénile	CLN12/ATP13A2	2012
Adulte (Kufs)	CLN13/CTSF	2012
Infantile, EMP 3	CLN14/KCTD7	2012

3.7.5.Épilepsie myoclonique à fibres rouges en lambeaux ou Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers (MERRF)

3.7.5.1. Historique

MERRF est historiquement unique dans deux sens : c'était la première maladie dans laquelle la transmission maternelle a été clairement démontrée, indiquant un défaut de l'ADN mitochondrial, et c'était aussi le premier trouble dans lequel un défaut moléculaire était associé à l'épilepsie [108].

3.7.5.2. Neuropathologie

L'examen neuropathologique trouve des modifications dégénératives du noyau dentelé et de l'olive inférieure, ainsi que, dans les cas les plus sévères, des lésions des noyaux gris [109]. Dans le cervelet, il y a une perte neuronale dans le noyau dentelé, une réduction du volume de la substance blanche et une légère réduction des cellules de Purkinje. Dans la moelle épinière, il y a une atrophie marquée des colonnes dorsales, avec une atrophie des cellules de la corne antérieure [110].

3.7.5.3. Diagnostic

Le début survient généralement dans l'enfance, bien que l'apparition à l'âge adulte ne soit pas rare, avec un âge moyen de 21 ans (extrêmes 5-42 ans) [111]. Elle débute par les myoclonies, l'ataxie puis les CGTC avec d'autres caractéristiques notamment une petite taille, une perte auditive, une atrophie optique, une neuropathie, une myopathie[112–114].

Le pronostic de la maladie est variable, et les cas légèrement affectés peuvent ne pas progresser [108]. Bien que la démence puisse survenir, et des déficits neurologiques tels que la cécité corticale; MERRF a généralement une longue progression et un déficit cognitif [111]. L'EEG montre un ralentissement global du rythme de fond qui va de pair avec la détérioration intellectuelle, des décharges de pointes-ondes généralisées entre 2 et 5 Hz et une photosensibilité. La biopsie du muscle squelettique montre classiquement fibres rouges déchiquetées [100]. De transmission de type maternel ou mitochondrial.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

3.7.5.4. Génétique

Les anomalies moléculaires incluent la mutation 8344A>G du gène *tRNALys* de l'ADN mitochondrial [115]. Cette mutation est aussi parfois une cause du syndrome de Leigh. Deux autres mutations associées à MERRF sont également dans le gène *tRNALys* (8356T>C et 8363G>A) [90,116]. Le symbole du gène est *MTTK*. Les mutations associées aux crises myocloniques sont également trouvées dans le gène *tRNALeu*, qui est habituellement lié à l'encéphalopathie mitochondriale, acidose lactique et accidents vasculaires cérébraux [117]. De nos jours, d'autres mutations ont été associées au phénotype de MERRF : *tRNA* (SerUCN) 7472C-insertion [118].

Tableau V: Résumé des caractéristiques cliniques des principales formes d'EMP

Type d'EMP	Signes et symptômes spécifiques	Âge de début (années)	Évolution/pronostic
Unverricht-Lundborg (EPM1)	Pas de symptômes associés Cognition : pas ou peu atteinte Certains cas avec seulement myoclonus	7-16 (86% : 9-13)	Sévère dans une minorité de cas Souvent modérée/chronique Certains patients très peu affectés Stabilisation à l'âge adulte
Scarb2/LIMP2	Insuffisance rénale ou syndrome néphrotique chez certains patients	15-25	Le plus souvent sévère
PRICKLE	Ataxie au début	5-10	Préservation cognitive
Maladie de Lafora (EPM2)	Dépression, démence rapide Symptômes visuels critiques Progression rapide	6-19 (typiquement 14-15)	Très sévère Décès en 5-10 ans Rares cas à évolution lente
Céroïde-lipofuscinoses (Batten)			
- Infantile tardive (Jansky-Bielschowsky)	Baisse de la vision, puis cécité	1-4	Toujours sévère
- Juvénile (Spielmeyer-Vogt)	Détérioration cognitive, évolution variable	4-14	Toujours sévère
- Adulte (Kufs)	Variable ; détérioration visuelle parfois	11-50	Souvent sévère
Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers (MERRF)	Hérédité maternelle, mitochondriale Déficits associés neurologiques, musculaires, sensoriels (surtout surdité) Variabilité de la présentation	3-65	Variable, de bénigne à très sévère La sévérité peut être liée à des variations de taux d'ADNm anormal
Sialidose (type 1)	Myoclonies faciales Mains et pieds brûlant, tache rouge cerise	8-25	Variable, parfois bénigne Intellect souvent préservé
Sialidose (type 2)	Faciès grossier, atteintes osseuses Formes congénitale, infantile, juvénile	Plus précoce que type 1	Souvent très sévère Retard de développement
Galactosialidose, type infantile tardif	Dysmorphie, retard mental, ataxie,	Petite enfance	Sévère
Galactosialidose, type juvenile	Perte de vision, angiokeratomes	Adolescence ou après	Souvent sévère
Atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA)	Chorée, démence variable	Enfance-adolescence	Variable, souvent sévère
Maladie de gaucher (type III)	Mouvements saccadés des yeux, surdité, hépatosplénomégalie possible	Variable	Variable, souvent sévère
Chorée de Huntington, forme juvénile	CGTC, démence, puis myoclonus	Enfance	Très sévère
Épilepsie myoclonique sénile	Démence, puis myoclonies, puis CGTC et myoclonies erratiques	Adulte, âge moyen	Dans les maladies d'Alzheimer à début précoce, particulièrement Trisomie 21

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

3.8. Diagnostic différentiel

Enfant

- **Avec retard mental/démence :**
  - Encéphalopathies spécifiques, maladies métaboliques
  - Encéphalopathie épileptique non spécifique (± aggravation par les antiépileptiques non approprié)
- **Sans retard mental**
  - Aggravation d'une épilepsie généralisée idiopathique par traitement inadapté

Adolescent/adulte

- **Sans retard mental/démence :**
  - Épilepsie myoclonique juvénile
- **Avec retard mental/démence**
  - Maladie d'Alzheimer, encéphalopathie des dialysés….

3.9. Examens complémentaires

3.9.1.Hiérarchie des examens à visée diagnostique

La place des explorations neuropathologiques à visée étiologique a beaucoup diminué, notamment celle des examens les plus agressifs (biopsie cérébrale en particulier). Dans la maladie de Lafora, la mise en évidence des corps amylacés est possible dans une biopsie de peau [119] réalisée dans le creux axillaire, riche en glandes sudoripares (les anomalies sont particulièrement visibles au niveau des cellules des canaux excréteurs). On peut mettre en évidence des lymphocytes vacuolisés (et les analyser par microscopie électronique) dans les céroïde-liposfuscinoses. Dans le MERRF, la mise en évidence des fibres musculaires « déchiquetées » nécessite une biopsie musculaire, qui peut cependant être faussement normale ou peu altérée. Un cas particulier est représenté par la forme adulte de céroïde-liposfuscinose (maladie de Kuf), se présentant de manière

sporadique, avec une atteinte histologique limitée au SNC : une biopsie cérébrale sera souvent indispensable pour le diagnostic.

3.9.1.1. Explorations biochimiques

Elles restent utiles dans la mise en évidence des déficits enzymatiques. Elles s'avèrent difficiles et souvent trompeuses dans les pathologies mitochondriales comme le MERRF.

3.9.1.2. Explorations génétiques

Elles sont primordiales, car elles confirment aisément le diagnostic, dans la maladie d'Unverricht-Lundborg, l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne,la forme juvénile de la chorée de Huntington, le MERRF. Les connaissances dans ce domaine ont bien progressé pour la maladie de Lafora [77], mais 20 % des patients ne présentent pas de mutation identifiable sur les deux sites connus et le diagnostic peut rester clinique et neuropathologique dans ces cas.

3.9.1.3. Électroencéphalogramme (EEG)

L'évaluation neurophysiologique montre dans plupart des EMP, au moins en début d'évolution, l'existence de potentiels somato-sensitifs géants, qui peuvent s'atténuer au cours de l'évolution. L'EEG montre une importante altération, évolutive, de l'activité de fond dans les maladies cliniquement évolutives. Certaines anomalies sont évocatrices, si elles sont de localisation postérieure, d'une maladie de Lafora (Figure 11), d'autres sont localisées sur la région du vertex et ont été décrites par Tassinari et al [14] dans la maladie d'Unverricht-Lundborg (Figure 12), mais elles peuvent également s'observer dans d'autres types de myoclonus d'action. La photosensibilité est présente dans de nombreuses formes d'EMP se traduisant soit par des décharges de pointe-ondes ou poly-pointe-ondes généralisées lors de la stimulation lumineuse intermittente (SLI) accompagnées de myoclonies massives, soit par une réponse coup par coup aux fréquences lentes, très caractéristique des céroide-lipofuscinoses, des formes infantiles tardives aux formes adultes.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

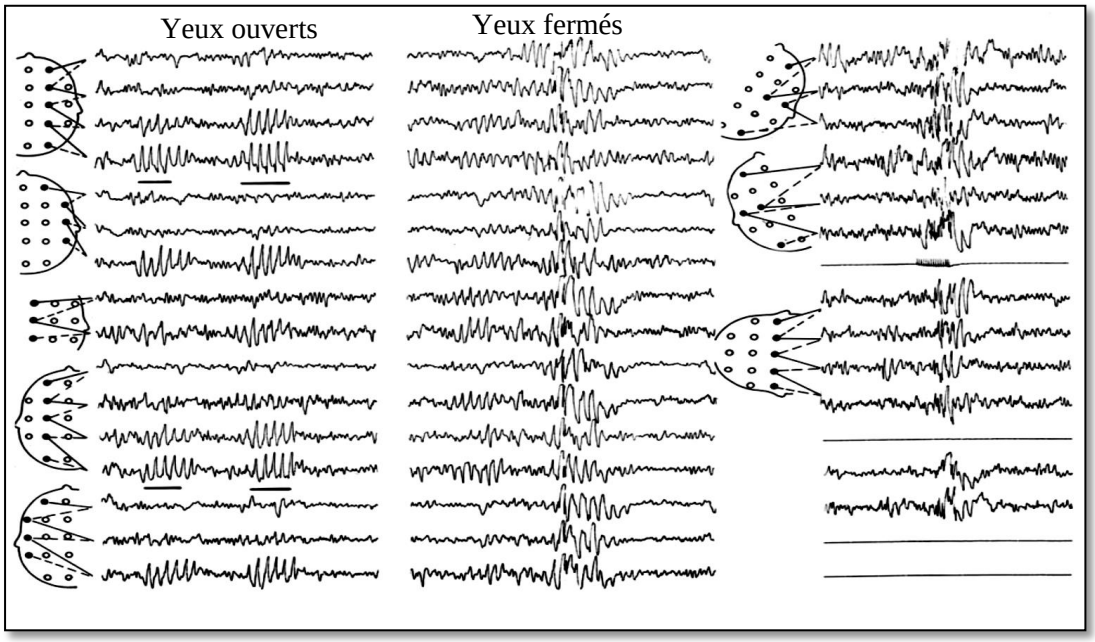


Figure 11: Tracé EEG d'une fille de 13 ans 4 mois présentant une maladie de Lafora.
À gauche : à la veille ; bouffées de pointes au niveau des régions postérieures des deux hémisphères. Au milieu : à la fermeture des yeux, apparition d'une bouffée de PO dégradées diffuse.

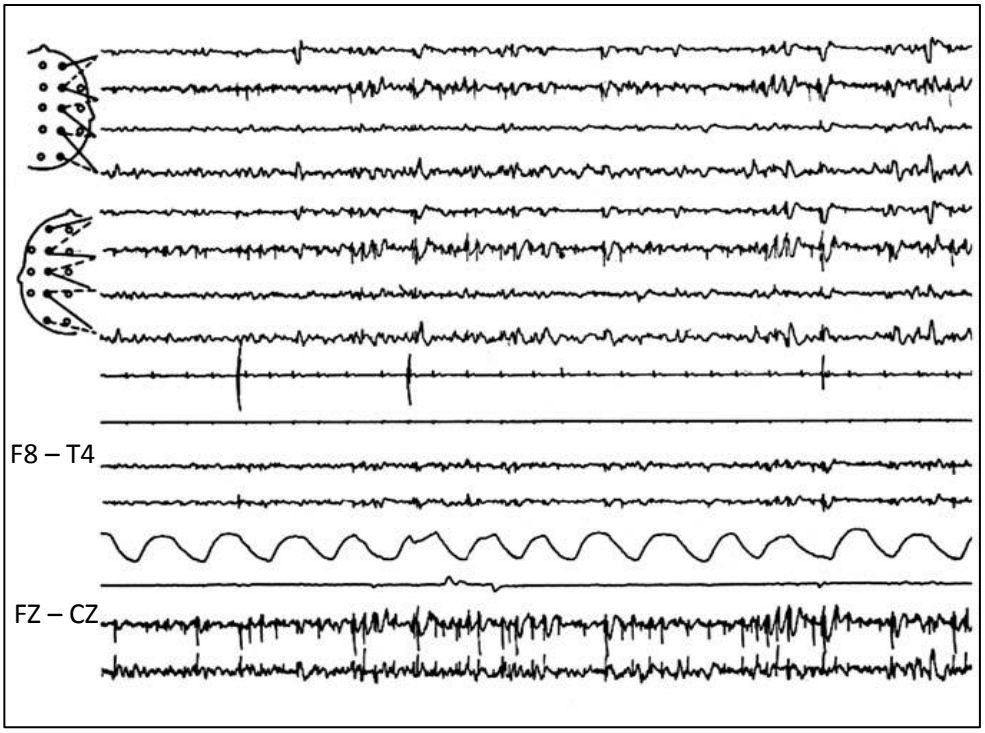


Figure 12:Tracé EEG d'un homme de 21 ans ayant une maladie d'Unverricht-Lundborg.
Apparition de pointes et poly-pointes rapides autour du vertex et des régions centrales

3.9.1.4. Imagerie cérébrale

Il s'agit de l'IRM ou de la TDM cérébrale qui peut être normale ou montrer une atrophie cérébrale et/ou cérébelleuse [120].

3.10. Prise en charge

La prise en charge thérapeutique d'une EMP est pluridisciplinaire. Elle repose sur plusieurs axes : un traitement purement symptomatique des crises épileptiques et du myoclonus, un traitement à visée étiologique, parfois possible, une prise en charge psychologique, sociale et kinésithérapique qu'il ne faut surtout pas négliger.

3.10.1. Traitement médicamenteux

Le traitement repose au départ sur une combinaison de valproate de sodium et benzodiazépines, en général le clonazépam [121,122]. Des médicaments plus anciens comme le phénobarbital et surtout la primidone peuvent être utiles.

Certains médicaments antiépileptiques ont été reconnus comme pouvant aggraver la MUL, à court terme (comme la carbamazépine, la gabapentine ou le vigabatrin), ou à long terme comme la phénytoïne [57].

Des médicaments moins conventionnels peuvent être utilisés à titre antimyoclonique dans les EMP, comme le baclofène [123] ou l'hydrate de chloral [124]. Parmi les antiépileptiques récents, la zonisamide est considérée comme un agent antimyoclonique majeur [125]. Le topiramate possède également des propriétés antimyocloniques spécifiques, et son efficacité a été démontrée chez quelques patients atteints de MUL [126]. L'alcool possède également un effet antimyoclonique important chez des patients non habitués à l'alcool, cet effet peut durer quelques heures, et peut être utilisé prudemment à l'occasion d'événements familiaux par exemple [127].

Chez des patients présentant un myoclonus sévère, le piracétam (PIR) peut apporter une aide appréciable. Des doses importantes de 16 g/jour ou plus sont nécessaires pour obtenir un effet antimyoclonique dans la MUL [128] et l'effet à long terme de ce traitement peut être maintenu pendant 10 ans ou plus à des doses pouvant atteindre 37,5 g/jour sans effets secondaires majeurs, bien qu'une diminution d'efficacité puisse se produire après quelques semaines de traitement.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

Le lévétiracétam (LEV), qui a une efficacité prouvée sur les crises photosensibles [129], a un profil pharmacologique distinct du PIR [130], mais une efficacité démontrée à court terme dans la MUL [131]. Il ne peut remplacer le PIR chez certains patients, qui présentent une aggravation du myoclonus après substitution du PIR par le LEV. L'association de LEV à 2,000-3, 000 mg/jour avec une dose de PIR de 10-15 g/jour est donc une solution souvent utile [132] ;

La stimulation du nerf vague dans la MUL peut être bénéfique avec diminution importante des crises et des symptômes cérébelleux [133]. Les stimulations fonctionnelles intracrâniennes pourraient devenir un moyen thérapeutique supplémentaire chez des patients présentant une EMP.

Parmi les traitements à visée étiologique, on note la N-acétylcystéine qui (par son activité d'antioxydant) peut ralentir ou stabiliser l'évolution de la MUL [134]. Il faut surtout noter la possibilité de thérapeutiques substitutives : dans le MERRF, les essais de traitement par le Coenzyme Q se sont révélés décevants.

Des aggravations pouvant être constatées chez certains patients ; ainsi le régime cétogène également ne semble pas constituer une voie thérapeutique pour la ML [135]. L'administration de l'enzyme déficitaire, la glucocérébrosidase, dans la maladie de Gaucher est en cours d'évaluation. Les perspectives les plus prometteuses se situent dans le domaine de la thérapie génique qui devrait apporter prochainement des solutions thérapeutiques originales.

3.10.2. Psychothérapie

La prise en charge non médicamenteuse de ces patients est primordiale. Ils doivent bénéficier d'une aide éducative et d'une aide à l'insertion professionnelle pour les formes les moins évolutives. Dans notre expérience, près d'un tiers des patients présentant une MUL sont insérés dans le monde du travail, soit en milieu spécialisé, soit dans un emploi réservé. Une bonne adaptation de leur environnement leur permettra de garder une autonomie appréciable. Un soutien psychologique et, plus rarement, un traitement spécifique antidépresseur sont indispensables chez ceux et celles qui, conscients de leurs limitations et de

l'absence de guérison à espérer, présentent un état dépressif ou un syndrome de « glissement ».

L'entourage du patient, en particulier les parents, a souvent besoin d'une écoute attentive et d'une aide dans l'obtention des prestations sociales auxquelles ces patients ont droit. Il est souvent utile, pour les adolescents et adultes jeunes, de programmer des séjours de « rupture » en milieu spécialisé, dans le cadre de vacances par exemple.

3.10.3. Physiothérapie/Kinésithérapie

Un suivi physiothérapique permettra de faciliter le maintien de la marche, de la station debout, éventuellement la conservation des possibilités motrices utiles pour la vie quotidienne.

3.11. Pronostic

Le pronostic des EMP est globalement défavorable. Il s'agit en effet, dans la majorité des cas, d'affections progressives entraînant une gêne fonctionnelle majeure, un déclin cognitif et le décès. Il faut cependant nuancer cette appréciation globale négative car :

- Certaines EMP se révèlent, en pratique, peu progressives ou se stabilisent après une évolution limitée dans le temps ;
- D’autres connaissent une évolution très variable d'un sujet à l'autre ;
- Enfin, d'importants progrès ont été réalisés dans la prise en charge des EMP, ce qui a abouti, dans une certaine mesure, à un glissement de cette catégorie de maladies vers une moindre sévérité.

Ainsi, l'espérance de vie et la qualité de survie des patients ont été bien améliorées ces dernières années. L'abandon du traitement par la phénytoïne, qui avait un rôle presque constamment aggravant, a ainsi transformé le pronostic de la MUL dans les pays nordiques. Une prise en charge globale et des traitements plus efficaces permettent actuellement une survie prolongée chez les patients présentant une forme infantile tardive ou juvénile de la CLN.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

On peut ainsi essayer de classer les EMP selon leur pronostic global :

- On peut considérer comme relativement bénignes deux formes d'EMP : la maladie d'Unverricht-Lundborg, dans laquelle il apparaît que les symptômes cessent d'évoluer après quelques années (5 à 10), avec en particulier quasi-disparition des crises épileptiques mais persistance d'un myoclonus, les patients se stabilisant à un niveau global de handicap variable, réellement sévère dans une minorité de cas ; l'épilepsie myoclonique bénigne de l'adulte, dans laquelle l'épilepsie est aisément contrôlée par la thérapeutique et le myoclonus accessible aux traitements spécifiques;
- On peut, à l'inverse, considérer comme sévères : la maladie de Lafora, dans laquelle le décès survient 5 à 10 ans après les premiers symptômes dans la grande majorité des cas, même si des évolutions prolongées ont été décrites ; la plupart des CLN, car le déficit cognitif, sensoriel et moteur progresse rapidement ; la forme juvénile de la chorée de Huntington ; la plupart des cas de MERRF ;
- L'évolution est beaucoup plus variable dans les sialidoses (la galactosialidose, associée à un retard mental et à des dysmorphies, est plus sévère), dans la maladie de Gaucher et dans d'autres formes très rares.

3.12. Conseil génétique et diagnostic anténatal

Le conseil génétique repose sur un essai de prévention des mariages consanguins dans les familles à risque. Il est possible de détecter l'anomalie hétérozygote chez des sujets sains lorsque la mutation a été identifiée. Le diagnostic prénatal, théoriquement possible également, n'a pas encore été envisagé dans la MUL, maladie compatible avec une qualité de vie acceptable chez de nombreux patients.

4. MÉTHODOLOGIE

4.1. Cadre et lieu d'étude

C'est une étude multicentrique dont la partie clinique s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU du Point "G" et la partie biologique dans le laboratoire de Neurosciences à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS), Bamako - Mali et dans les laboratoires partenaires au National Institutes of Health (NIH) aux U.S.A et à University College London (UCL) à Londres.

Notre étude s'est déroulée dans le Service de Neurologie érigé dans le CHU Point "G" avec à sa tête un Professeur titulaire (Chef de Service). Le service est composé par une équipe faite de six médecins spécialistes, neuf thésards, deux infirmiers majors (A et B), dix infirmiers et six techniciens de surface. À noter que des étudiants en spécialisation (DES) en neurologie y font des rondes, Le service dispose de deux salles de consultation et des salles d'examens électro-neurophysiologiques (électroencéphalographie : EEG et électroneuromyographie: ENMG). Le service est subdivisé en deux (2) unités d'hospitalisations (A et B) comprenant 20 salles d'hospitalisations contenant 37 lits et réparties comme suit :

Unité A: 10 salles d'hospitalisation avec un total de 18 lits, un bureau pour le surveillant, une salle des infirmiers et une salle des techniciens de surface. L'unité est pilotée par un staff de deux spécialistes, deux DES, quatre thésards, un surveillant, six infirmiers et deux techniciens de surface.

Unité B: 10 salles d'hospitalisation avec un total de 19 lits, un bureau pour le surveillant, une salle des infirmiers et une salle des techniciens de surface. L'unité est aussi pilotée par un pool de deux spécialistes, trois DES, cinq thésards, un surveillant, quatre infirmiers et deux techniciens de surface. À l'étage, il y'a le bureau et le secrétariat du Chef de Service, quatre bureaux pour les spécialistes, une salle des internes, une salle des DES, une salle de formation, une salle de réunion, une salle de staff et un laboratoire de Neurogénétique.

4.2. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude de recherche active, longitudinale et descriptive qui s'est déroulée de Mars 2014 à Février 2017, soit une période de 3 ans.

4.3. Population d'étude

Elle a porté sur les patients vus en consultation dans le Service de Neurologie ou à domicile, enrôlés dans le protocole de recherche de H3Africa (Human Heredity and Health in Africa) durant la période d'étude.

4.4. Critères de l'étude

Il s'agissait d'un échantillonnage exhaustif portant sur les patients répondant aux critères ci-dessous :

4.4.1.Critères d'inclusion

Étaient inclus les patients présentant les signes d'EMP avec ou sans note familiale ayant donné leur consentement écrit et oral pour la participation au protocole de recherche H3Africa au Mali et aussi les parents proches, affectés ou non, après consentement.

4.4.2.Critères de non inclusion

Les patients présentant une épilepsie liée à d'autres causes et ceux avec suspicion d'EMP avec ou sans histoire familiale mais non consentant n'ont pas été retenus dans l'étude.

4.5. Procédure de collecte des données

4.5.1.Enrôlement

Conformément au protocole de recherche numéro U01HG007044 sur les maladies neurologiques héréditaires en cours d'exécution et approuvé par le Comité d'éthique de la FMOS sous le numéro N°2017/149/CE/FMPOS. Les familles étaient sélectionnées parmi celles vues sous le protocole sus cité et enrôlées après un consentement libre et éclairé global puis individuel ou un assentiment pour les patients mineurs ou inaptes. Le consentement des patients a été demandé dans des locaux sécurisés, non accessibles au public pendant l'entretien dans le but de garder les échanges confidentiels.

Après présentation des membres de l'équipe de recherche composée de neurologues, d'un neurogénéticien et de thésards, le consentement était obtenu après une explication minutieuse des grandes lignes de l'étude et dans la langue du

participant. Le caractère volontaire et libre, les risques, les inconvénients et les avantages potentiels liés à leur participation ont été singulièrement soulignés.

Deux exemplaires (un pour le participant et un pour les archives du projet) de trois fiches de consentements (la fiche de consentement de l'étude de recherche U01HG07044 et les fiches de consentement général pour participer à l'étude et pour l'étude d'ADN de la Branche de Neurogénétique du NIH, USA) étaient signés par le participant, l'investigateur et un témoin. Certains de ces patients étaient vus dans le Service de Neurologie du CHU du Point "G" au cours de nos consultations neurogénétiques de routine ou référés par des collègues opérant dans d'autres structures ou à domicile. Un numéro d'anonymat unique d'étude était attribué à chaque participant et les familles étaient numérotées par ordre d'enrôlement. Une compensation financière fixée par le Comité d'éthique de la FMOS a été donnée aux personnes ayant participé à notre étude.

4.6. Examens clinique et paraclinique

Les patients avaient bénéficié d'un examen clinique réalisé par une équipe pluridisciplinaire comprenant des neurologues (C.H.U Point "G", C.H.U Gabriel Touré, Centre Hospitalier Mère-Enfant Le "Luxembourg") et un neurogénéticien. Avant l'examen clinique, l'histoire familiale était recueillie et un arbre généalogique (pedigree) construit sur un support PowerPoint. Des examens complémentaires biologiques tels que la Numération Formule Sanguine (NFS), la vitesse de Sédimentation (VS), la glycémie, l'ionogramme sanguin complet, la créatininémie, l'EEG et l'imagerie cérébrale ont été réalisés pour asseoir notre diagnostic ou exclure d'autres causes communes.

De plus, des consultations spécialisées (ophtalmologique, ORL et cardiologique), selon l'orientation clinique et les plaintes des patients, ont été demandées afin de compléter le tableau clinique. Un traitement symptomatique a été donné au besoin pour alléger les symptômes. Une réévaluation tous les 6 mois était proposée pour le suivi de l'évolution de la maladie.

4.7. Génétique et biologie moléculaire

Un prélèvement sanguin de 10 ml correspondant à deux cuillères à soupe a été effectué dans un tube EDTA (matériel utilisé: du coton hydrophile, de l'alcool 70°, des épicrâniennes, un garrot) pour l'extraction d'ADN dans le but de faire des analyses génétiques. L'extraction d'ADN a été effectuée en utilisant le Puregene Blood DNA Kit C (QIAGEN, Valencia, CA, USA) qui se compose de :

- RBC cell lysis solution
- Cell lysis solution
- Protein precipitation solution
- DNA hydration solution
- Guidebook

Les autres réactifs utilisés ne venant pas avec le Kit sont :

- L'isopropanol pur
- L'éthanol à 70% qui a été préparé dans notre laboratoire en utilisant l'éthanol pur et de l'eau de grade moléculaire.

Nous avons procédé à l'extraction de l'ADN selon le protocole en annexe 1.

Le test d'un panel de 126 gènes (Tableau VI) impliqués dans l'épilepsie en plus de l'ADN mitochondrial (mtDNA) a été fait en utilisant un laboratoire privé (Medical Neurogenetics, Atlanta, GA, USA). Dans les cas où ce test est revenu négatif, un séquençage de tout l'exome a été fait dans le laboratoire de NIH Intramural Sequencing Center (Bethesda, MD 20892). Pour ça l'ADN de deux patients etait enrichi en utilisant la technique d'enrichissement ciblé SureSelect Exome (Version 1.0; Agilent Technologies, Santa Clara, CA) et séquencé dans un Genome Analyzer IIx (Illumina, San Diego, CA). En moyenne, 91,3% des régions avaient une couverture supérieure ou égale 10X. Alignement de séquence et l'appel des variantes étaient faits contre le génome de référence humain (UCSC hg 19) en utilisant Genome Analysis Toolkit (Broad Institute, Cambridge, MA). Les variantes de séquence étaient filtrées contre la base de données dbSNP de NCBI (National Center for Biotechnology Information) (build 135). L'analyse des données a été faite dans notre laboratoire en utilisant le logiciel Varsifter et la

fonction Varsifter.command. Les variantes ont été arrangées selon leur fréquence et celles avec une fréquence 0.00000 ont été sélectionnées et vérifiées à leur tour dans la base des données ExAc Browser (Broad Institute, Texas, USA), NCBI et Ensembl. Finalement, les variantes inexistantes dans ces bases ou avec des fréquences très faibles ont été retenues pour une confirmation par le séquençage conventionnel Sanger et puis analyse de ségrégation dans la famille. Pour la PCR (Polymerase Chain Reaction), les amorces introniques flanquant les sites donneur et accepteur jusqu'à environ 200 pb du début et de la fin des exons de gènes candidats sont conçues par inspection visuelle. La spécificité de ces amorces vis-à-vis des gènes choisis est vérifiée à l'aide du logiciel BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) de nucléotides de NCBI. Le volume total est de 25 µl contenant 50 ng d'ADN génomique (concentration 50 ng/ul), 10 pmol de chaque amorce et le FastStart PCR Master (Roche, USA). Le protocole est le suivant: trois minutes à 95°C pour la première étape, suivie de 35 cycles de 95°C pendant 30 secondes, de 55°C à 60°C pendant 30 secondes et 72°C pendant une minute,une étape finale d'extension de cinq minutes à 72° C clôturant le protocole. Toutes les réactions se dérouleront dans un thermocycleur T100 de BioRad (Hercules, CA USA). Les fragments d'ADN seront séparés par électrophorèse sur 1% de gels d'agarose contenant 10% de SYBR® Safe DNA Gel Stain S33102 (Thermofisher, MA, USA). L'électrophorèse sur gel d'agarose est une méthode utilisée en biochimie et en biologie moléculaire pour séparer l'ADN, l'ARN ou des protéines en fonction de leurs poids moléculaires et leurs charges électriques. La Figure 15A correspond à l'appareil d'électrophorèse qui doit être branché à une source de courant continu direct et mis sous tension. Les molécules chargées contenues dans les échantillons pénètrent alors le gel à travers des capillaires. Les molécules chargées négativement migrent vers l'électrode positive. La Figure 15B est une photographie après la migration d'électrophorèse, le gel est éclairé sous ultraviolet afin d'observer les bandes d'ADN fluorescentes. L'estimation de la taille des fragments est faite grâce à la comparaison avec l'échelle de marqueur de taille

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

moléculaire (DNA ladder) utilisée simultanément dans un autre puits lors de la migration.

Le gel est généralement pris en photo avec un appareil photo numérique, bien que la couleur de l'ADN fluorescent soit rouge-orangée, les photographies sont publiées en noir et blanc.

Les gels seront coulés dans une cassette RunOne de EmbiTec contenant une solution tampon TAE 1X à une tension constante de 75V pendant 20 à 30 minutes. Un marqueur de taille de l'échelle de 200 pb (Hyperladder I de Bioline, Londres, Royaume-Uni) sera soumis à une électrophorèse à côté des échantillons pour permettre l'identification de fragments d'ADN corrects. Les bandes correspondantes sont coupées et purifiées en utilisant le Qiagen Gel Extraction kit (Qiagen, CA, USA). La PCR de séquençage et le séquençage direct de l'ADN génomique à partir des amorces (directe et inverse) se réaliseront dans un laboratoire partenaire à l'INRSP, Hippodrome, Bamako. Les séquences seront visualisées par le logiciel ChromaPro **(**Figure 13**)** et les séquences seront alignées et comparées avec les séquences de référence du NCBI à l'aide de l'outil BLAST (Basic Local Alignmet Search Tool) de NCBI (National Center for Bio-technology Information) pour détecter les variantes. Lorsqu'une variante se confirme, la conservation de l'acide aminé muté parmi toutes les espèces disponibles sera vérifiée par alignement à l'aide du logiciel MultAlin. En outre, au moins 200 témoins appariés sur le plan ethnique seront séquencés pour exclure que les variantes soient des SNPs.

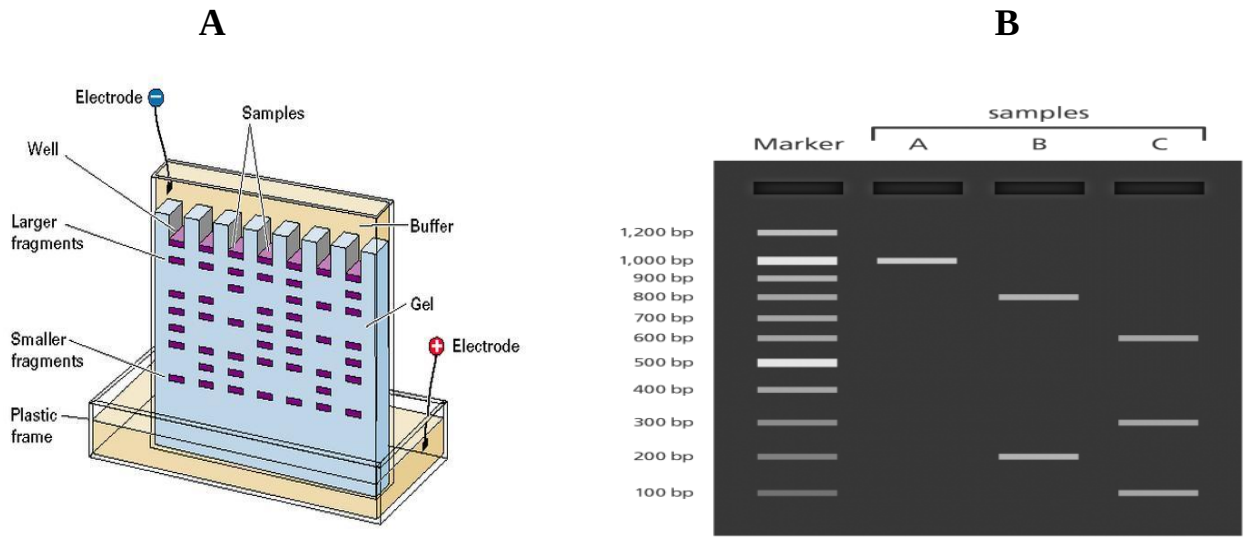


Figure 13: Électrophorèse d'ADN sur gel d'agarose [136]

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

Tableau VI: Panel des 126 gènes impliqués dans l'épilepsie	
ABAT, ABCC8, ACADSB, ACSF3, ADSL, ALDH5A1, ALDH7A1, ALG11, ARHGEF9, ARX, ATIC, ATP6AP2, AUTS2, BOLA3, TWNK, CACNA1A, CACNA1H, CACNA2D2, CACNB4, CDKL5, CHRNA2, CHRNA4, CHRNB2, CLCN2, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CNTNAP2, COG7, COG8, COL6A2, COQ2, COQ9, CPA6, CSTB, CTSD, D2HGDH, DNAJC5, DPAGT1, DYRK1A, EFHC1, EPM2A, ETHE1, FARS2, mitochondrial FASTKD2, FH, FOLR1, FOXG1, GABRA1, GABRB3, GABRD, GABRG2, GAMT, GATM, GCK,	GFM1, GJA1, GLUL, GOSR2, GPHN,GRIN2A, GRIN2B, GRN, HCN2, HSD17B10, KCNH2, KCNJ11, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCTD7, LAMC3, LGI1, LIAS, MANBA, MAPK10, ME2, MECP2, MFSD8, MLYCD, MOCS1, MOCS2, NHLRC1, NRXN1, PCDH19, PDSS2, PGK1, PLCB1, PNKP, PNPO, POLG, PPT1, PRICKLE1, PRICKLE2, PRRT2, ROGDI, SCARB2, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SCN9A, SERPIN1, SGCE, SLC25A22, SLC2A1, SLC6A8, SLC9A6, SMC1A, SPR, SPTAN1, ST3GAL3, ST3GAL5, STXBP1, SUOX, SYN1, TBC1D24, TCF4, TPP1, TSC1, TSC2, UBE3A, UBR5, WFS1, ZEB2

4.8. Variables

Des variables sociodémographiques, cliniques et paracliniques ont été évaluées (voir les annexes 3 et 4).

4.9. Recueil et analyse des données

Le recueil des données a été fait sur un dossier médical dur et certaines informations gardées sur un fichier Excel. La rédaction du texte avec le logiciel Word 2016.

Les graphes ont été générés à partir du logiciel Excel 2016 et les références par le logiciel Zotero [137]. Pubmed, Researchgate et Googlescholar ont été nos moteurs de recherche.

4.10. Considération éthique

Cette étude a été approuvée par les Comités d'éthique de la FMPOS et du NIH aux USA. Elle a été financée par le National Institute of Neurological Disorders and Stroke du National Institutes of Health des Etats-Unis sous le programme H3Africa sous le numéro U01HG007044. Les patients et familles ont été enrôlés après un consentement libre et éclairé. Le caractère volontaire de leur participation et la possibilité de leur libre retrait sans répercussion sur la qualité de leur prise en charge ont été soulignés. Les données et échantillons ont été codés et mis sous scelle. La confidentialité a été renforcée même au sein de l'équipe de recherche en limitant l'accès aux données des patients afin d'éviter une stigmatisation des familles. Un éventuel partage de données ou d'échantillons avec d'autres chercheurs a été discuté et les consentant ont signé.

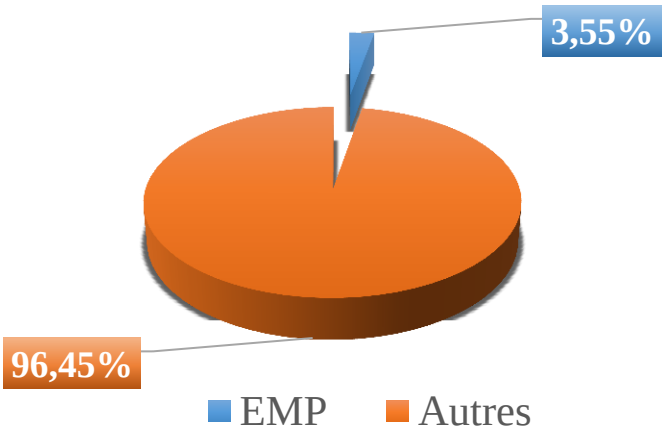
4.11. Les limites de l'étude

La non disponibilité de l'enregistrement musculaire concomitamment à l'EEG, la non réalisation des biopsies (cutané, cérébrale, musculaire etc.), le retard accusé dans la réalisation du test génétique, l'inaccessibilité de certaines zones ou des autres membres de certaines familles limitaient ainsi la sensibilité de nos critères de diagnostic.

5. RESULTATS

Durant la période d'étude allant de Mars 2014 à Février 2017, soit une durée de 3 ans, nous avons enrôlé 141 familles dans le protocole de recherche sur les pathologies neurologiques héréditaires en cours dans le Service de Neurologie du CHU du Point G.

5.1. Données sociodémographiques



5.1.1.Fréquence

Figure 14 : Répartition des familles selon le type de pathologie neurologique héréditaire

Sur les 141 familles, cinq avec un total de huit patients présentaient le phénotype d'EMP, soit une fréquence de 3,55%.

5.1.2. Âge moyen des patients au moment du diagnostic

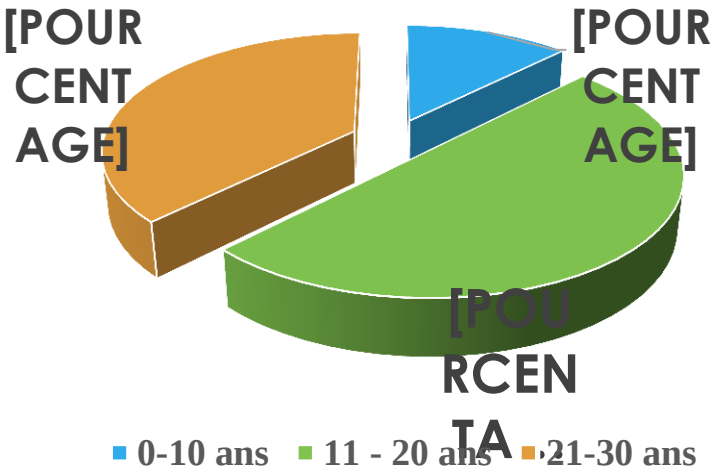
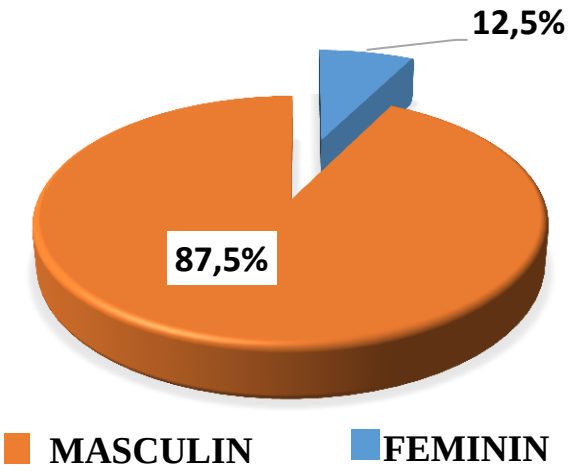


Figure 15: Répartition des patients selon les tranches d'âge

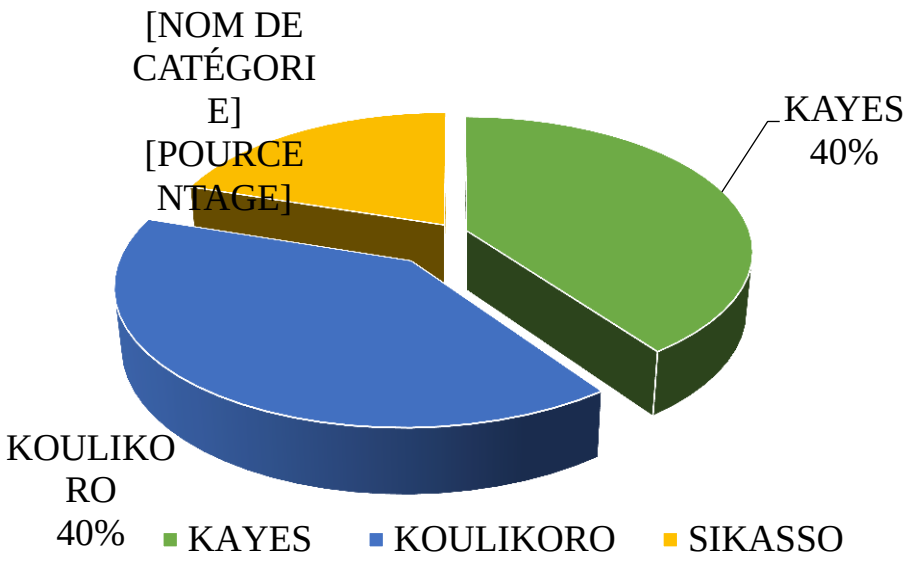
L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 9,25 ans avec des extrêmes de 1 et 16 ans La tranche d'âge 11- 20 ans était la plus représentée avec une fréquence de 50%.



5.1.3.Sexe

Figure 16: Répartition des patients selon le sexe

Le sexe masculin était largement prédominant, soit une fréquence de 87,5% (n=8), avec un sexe ratio (H : F) à 7:1.



5.1.4.Origine géographique

Figure 17 : Répartition des familles selon l'origine géographique

Les régions de Kayes et Koulikoro étaient les plus représentées avec 2 familles chacune soit 40% (n=5), suivies de la région de Sikasso soit 20%.

5.1.5.Groupe ethnique

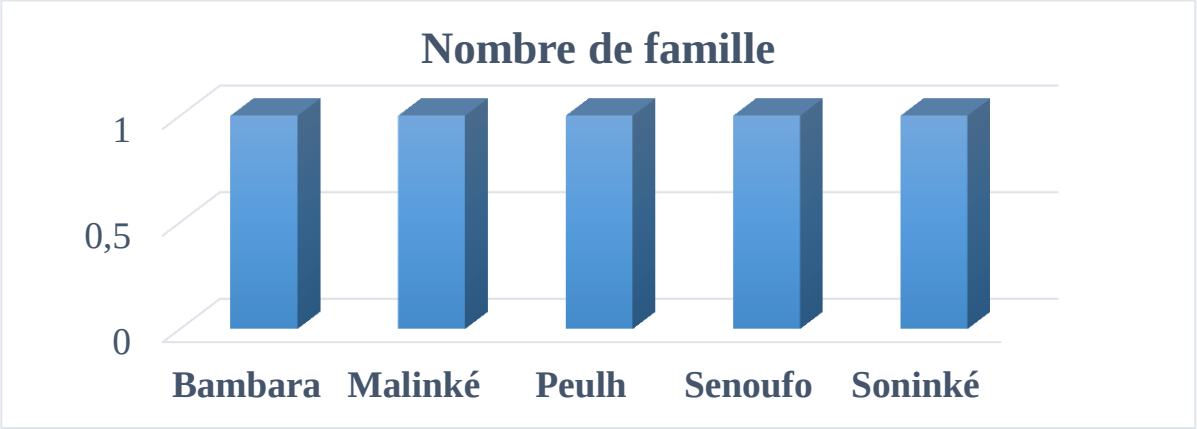
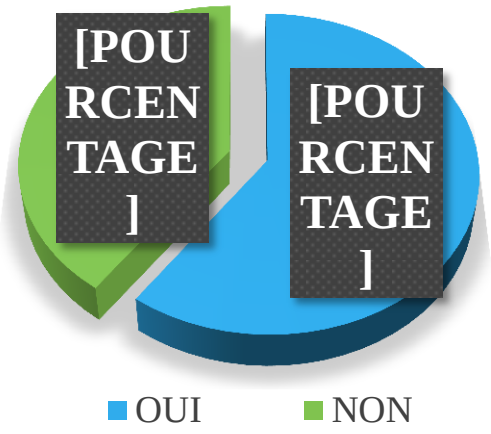


Figure 18 : Répartition des familles selon le groupe ethnique

Cinq ethnies (Bambara, Malinké, Peulh, Sénoufo et Soninké) étaient représentées et à part égale, soit 20% (n=5) chacune.



5.1.6.Notion de consanguinité

Figure 19 : Représentation selon la notion de consanguinité

Une notion de consanguinité parentale était rapportée dans trois familles, soit une fréquence de 60%.

5.1.7.Mode de transmission

Tableau VII: Répartition des familles selon le mode de transmission

Mode de transmission	Nombre de famille	Pourcentage
Autosomique récessive	4	80
Non évoqué	1	20
Total	**5**	**100**

Sur la base de la structure familiale et de la distribution de la maladie dans la famille, la transmission autosomique récessive était évoquée dans 4 familles (n=5), soit 80%.

5.2. Examen clinique

5.2.1.Age moyen de début des symptômes

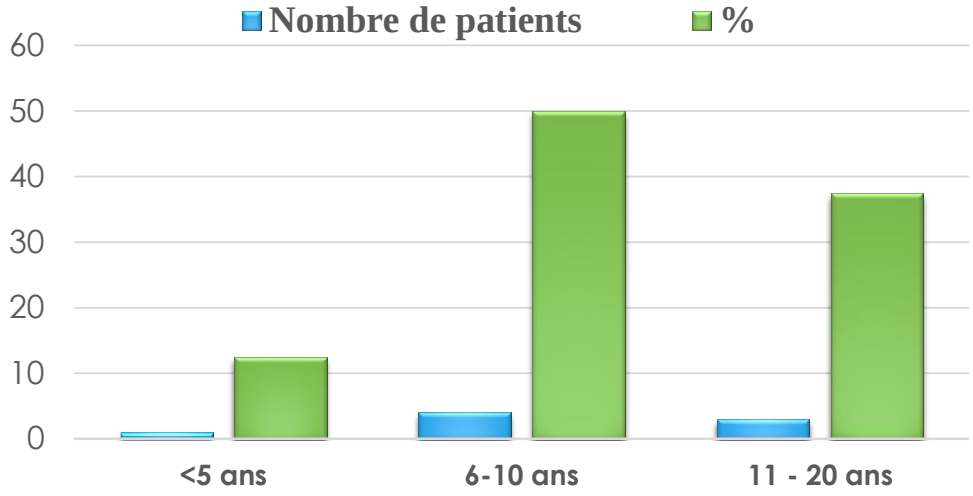


Figure 20 : Répartition selon l'âge de début des symptômes

Le début des symptômes se faisait dans la moitié des cas dans la tranche d'âge 6-10 ans.

5.2.2.Motif de consultation

Tous nos patients avaient consulté pour des crises épileptiques (100%).

5.2.3.Signes cliniques à l'examen

Tableau VIII : Répartition des patients selon les signes cliniques à l'examen

Signes cliniques	Nombre	Pourcentage
Myoclonies	7	87,5
CGTC	4	50
Dysarthrie	4	50
Troubles cognitifs	4	50
Tremblements	3	37,5
Dysmétrie	2	25
Surdité	2	25
Ataxie	2	25
Baisse de l'acuité visuelle	1	12,5
Syndrome extrapyramidal	1	12,5

Les myoclonies étaient retrouvées chez sept de nos patients, soit une fréquence de 87,5% (n=8), suivies des CGTC, de la dysarthrie, des troubles cognitifs (50% chacun) et des tremblements dans 37,5%. Trois de nos patients ont présenté une atteinte d'autres organes tels que l'ouïe et la vision avec des fréquences respectives de 25 et 12,5%. Un de nos patients présentait un syndrome extrapyramidal fait de rigidité et de mouvements choréiques.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

5.3. Données paracliniques

Paraclinique		Nombre de patients	Pourcentage
EEG	Rythme de fond ralenti avec des pointes, pointes-ondes généralisées	5	100
	Photosensibilité	3	
TDM cérébrale	Normale	3	50
	Atrophie cérébelleuse	1	
IRM cérébrale	Atrophie cérébelleuse	1	12,5

Tableau IX : Répartition des patients selon les examens paracliniques

L'EEG a été réalisée chez tous nos patients et a retrouvé un rythme de fond ralenti avec des pointes-ondes généralisées chez cinq de nos patients, soit 62,5% et une photosensibilité chez trois patients, soit 37,5%. La TDM cérébrale fut réalisée chez quatre de nos patients, soit 50% et l'IRM cérébrale chez un patient, soit une fréquence de 12,5%. L'atrophie cérébelleuse a été retrouvée chez 2 patients parmi ceux ayant réalisés l'imagerie cérébrale, soit 25% des cas (n=8).

5.4. Analyse génétique :

Test génétique	Résultats	Nombre de familles	Pourcentage
Panel de gènes	Négatif	1	20
Séquençage de l'exome	Complété	1	20
	En cours	4	80

Tableau X: Répartition des familles selon le résultat du test génétique

Le test génétique était négatif pour le panel de gènes impliqués dans l'épilepsie dans une famille (N°7), soit 20% (n=5). Le séquençage de l'exome a été complété dans une famille et est en cours dans les quatre restantes.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

Tableau XI: Résultat du séquençage de l'exome pour la famille N°7

Position chromosomique	Position génomique	Allèle		Nom du gène	Substitutions Protéiniques	Score Blosum 62	Nombre d'allèles mutés		Nombre d'allèles génotypés		Nombre d'homozygotes		Fréquence allélique	
		Référence	Muté				Afrique	Total	Afrique	Total	Afrique	Total	Afrique	Total
17p11.2	18430057	G	C	***FAM106A***	p.Leu21Val	1	2	2	1024	14326	0	0	0,001953	0,0001396
17q25.3	76482212	C	T	***DNAH17***	p.Val2369Met	1	0	0	0	0	0	0	0	0
17q25.3	79006753	T	G	***BAIAP2-AS1***	p.Gln95Pro	- 1	23	25	564	12308	0	0	0,04078	0,002031
7q11.23	76129539	G	A	***DTX2***	p.Arg24Gln	1	10	67	44	1060	0	0	0,2273	0,06321
6p21.32	32610150	C	T	***HLA-DQA1***	p.Leu245Phe	-1	0	0	2804	30298	0	0	0	0
6q27	170844402	G	C	***PSMB1***	p.Ala211Gly	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6q27	170102970	G	A	***C6orf120***	p.Val139Ile	3	0	1	9286	114620	0	0	0	0,000008724
4q34.2	177102636	A	T	***WDR17***	p.X111Tyr	-4	3	38	286	6412	0	1	0,01049	0,005926

Trois variantes détectées sur le chromosome 17. La première est une mutation faux-sens trouvée dans le gène *FAM106A* (*family with sequence similarity 106 member A*) localisé sur le chromosome 17p11.2 sur l'exon 1, à la position codante 46 entrainant une substitution de cytosine à la guanine (c.46C>G); se traduisant par une substitution protéinique de leucine à la valine à la position 21 (p.Leu21Val). Il s'agit d'une variante décrite dans les bases de données dbSNP comme étant un polymorphisme sous l'identifiant rs546328089 avec un MAF C=0,0004/2 dans les 1000 génomes. Dans les bases de données ExAC Browser de Broad Institute, cette variante est cependant rare dans la population d'origine africaine (fréquence allélique: 0,001953) et encore plus rare dans les autres populations (Européenne, Asiatique etc.) avec une fréquence allélique totale à 0,0001396. Dans cette même base, elle a été considérée comme une mutation pathogène possible. La seconde est une mutation dans le gène *DNAH17 (dynein axonemal heavy chain 17)* situé sur le chromosome 17q25.3 au niveau de l'exon 46, à la position codante 7105 entrainant une substitution de thymine à la cytosine (c.7105T>C); correspondant au changement protéinique de valine à la méthionine à la position 2369 (p.Val2369Met). Cette variante est absente dans les bases de données ExAC Browser et le résidu Val2369 est conservé dans différentes espèces allant des mammifères aux poissons (Figure 22).

```
                          1        *         20
          Homo sapiens    GAMFQDQLVDYRVEFSKWWI
               Patient    GAMFQDQLMDYRVEFSKWWI
        Macaca mulatta    GAMFQDQLVDYRVEFSKWWI
           Pongo abeli    GAMFQDQLVDYRVEFSKWWI
       Pan troglodytes    GAMFQDQLVDYRVEFSKWWI
            Bos taurus    GAMFQDQLVDYRVEFSRWWI
     Rattus norvegicus    GAMFQDQLIDYRVEFSKWWI
          Mus musculus    GAMFQDQLIDYRVEFSKWWI
        Equus caballus    GAMFQDQLIDYRVEFSRWWI
           Danio rerio    GTMFQDQLLDYRLEFSKWWV
Drosophila melanogaster   SAMFQDQAIDYRVEFSKWWV
```

Figure 21: Alignement des orthologues de *DNAH17* chez 10 espèces.

Les acides aminés conservés sont en rouge et l'Astérix désigne le résidu muté avec en bleu la variante retrouvée chez notre patient.

La troisième est également une variation sur le chromosome 17q25.3 dans le gène *BAIAP2-AS1* (BAIAP2 antisense RNA 1) au niveau du 2ème exon à la position codante 284 entrainant une substitution d'adénine à la cytosine (c.284A>C) et le changement protéinique à la position 95 de la glutamine à la proline (p.Gln95Pro). Elle est décrite dans les bases de données dbSNP rs143039501 avec un MAF C=0.0096/48 (1000Genomes). Dans la base de données ExAC Browser, cette variante est rare avec une fréquence allélique totale à 0.002031.

Une variante localisée sur le chromosome 7q11.23 située sur l'exon 1 du gène *DTX2* (deltex E3 ubiquitin ligase 2) à la position codante 71 entrainant une substitution de guanine à adénine (c.71G>A) et ayant pour conséquence au niveau protéinique la substitution à la position 24 d'arginine en glutamine (p.Arg24Gln).

Cette variante est retrouvée dans les bases de données ExAC avec une fréquence allélique à 0,06321 et dans dbSNP sous l'identifiant rs148475911 avec un MAF A=0.2989/37533 (TOPMED).

La variante identifiée sur l'exon 3 à la position codante 733 entrainant une substitution de cytosine à thymine (c.733C>T), correspondant au niveau protéinique à la position 245 au changement de leucine en phénylalanine (p.Leu245Phe), est située sur le chromosome 6p21.32 dans le gène *HLA-DQA1* (major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1). La fréquence allélique de cette variante en Afrique et totale nulle dans les bases de données dbSNP et ExAC Browser.

Une autre variante localisée sur le chromosome 6q27 au niveau de l'exon 6 du gène *PSMB1 (proteasome subunit beta 1)* siège à la position codante 632 et entraine une substitution de cytosine à guanine (c.632C>G). Elle correspond au niveau protéinique à la substitution d'alanine à la glycine en position 211 (p.Ala211Gly). Cette variante est absente dans les bases de données publiques, notamment ExAC Browser. En plus, l'acide aminé Ala211 est conservé à travers plusieurs espèces des mammifères aux nématodes et constitue le onzième acide aminé d'un domaine fortement conservé du gène appelé Ntn-hydrolase super family couvrant 20 acides aminés.

```
                                1              *      23
            Homo sapiens        DRAMRLVKDVFISAAERDVYTGD
                 Patient        DRAMRLVKDVFISAGERDVYTGD
         Macaca mulatta         DRAMRLVKDVFISAAERDVYTGD
            Pongo abeli         DRAMRLVKDVFISAAERDVYTGD
 Canis lupus familiaris         DRAMRLVKDVFISAAERDVYTGD
      Rattus norvegicus         DRAMRLVKDVFISAAERDVYTGD
             Bos taurus         DRAMRLVKDVFISAAERDVYTGD
         Equus caballus         DRAMGLVKDVFISAAERDVYTGD
           Mus musculus         ...MRLVKDVFISAAERDVYTGD
Drosophila melanogaster         ERAVSVASDTFISAAERDIYTGD
            Danio rerio         ...VQLVKDVFISAAERDVYTGD
 Caenorhabditis elegans         DRAISLMKDSFRGAAEREISTGD
```

Figure 22: Alignement des orthologues de *PSMB1* chez 11 espèces.

Les acides aminés conservés sont en rouge et l'Astérix désigne le résidu muté avec en bleu la variante retrouvée chez notre patient.

Dans le gène *C6orf120* (chromosome 6 open reading frame 120) situé sur le chromosome 6q27, une variante a été retrouvée à la position codante 415 entrainant une substitution de guanine à adénine (c.415G>A) sur l'exon 1 correspondant à la substitution au niveau protéinique de valine à isoleucine à la position 139 (p.Val139Ile). Elle est présente dans la base dbSNP rs151116596 avec un MAF A=0.0022/11 (1000 Génomes). Cependant, elle est extrêmement rare dans la base de données ExAC avec une fréquence allélique totale à 0.000008724.

Une variante a été identifiée sur le chromosome 4q34.2 dans le gène *WDR17* (WD repeat-containing protein 17) sur l'exon 4 à la position codante 333 responsable de la substitution d'adénine à thymine (c.333A>T) et correspondant, au niveau protéinique, à la substitution en position 111 d'un codon stop à la tyrosine (p.X111Tyr). Cette variante est retrouvée dans dbSNP rs559141028 avec un MAF T=0.0044/22 (1000 Génomes). Dans la base de données ExAC Browser, elle a une fréquence allélique totale à 0.005926.

À noter qu'aucune de ces variantes n'a été trouvée en statut homozygote dans les différentes bases de données.

5.5. Traitement

5.5.1.Médical

Il était symptomatique. Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement médicamenteux à base d'association Valproate de sodium et Clonazépam. En plus de cette association, un de nos patients, soit 12,5%, a reçu de la Lamotrigine et du Piracétam à la dose de 2400 mg par jour.

5.6. Évolution

L'évolution était lentement progressive chez tous nos patients. On notait une diminution de la fréquence des myoclonies et des CGTC chez les patients prenant l'association Valproate de sodium et Clonazépam.

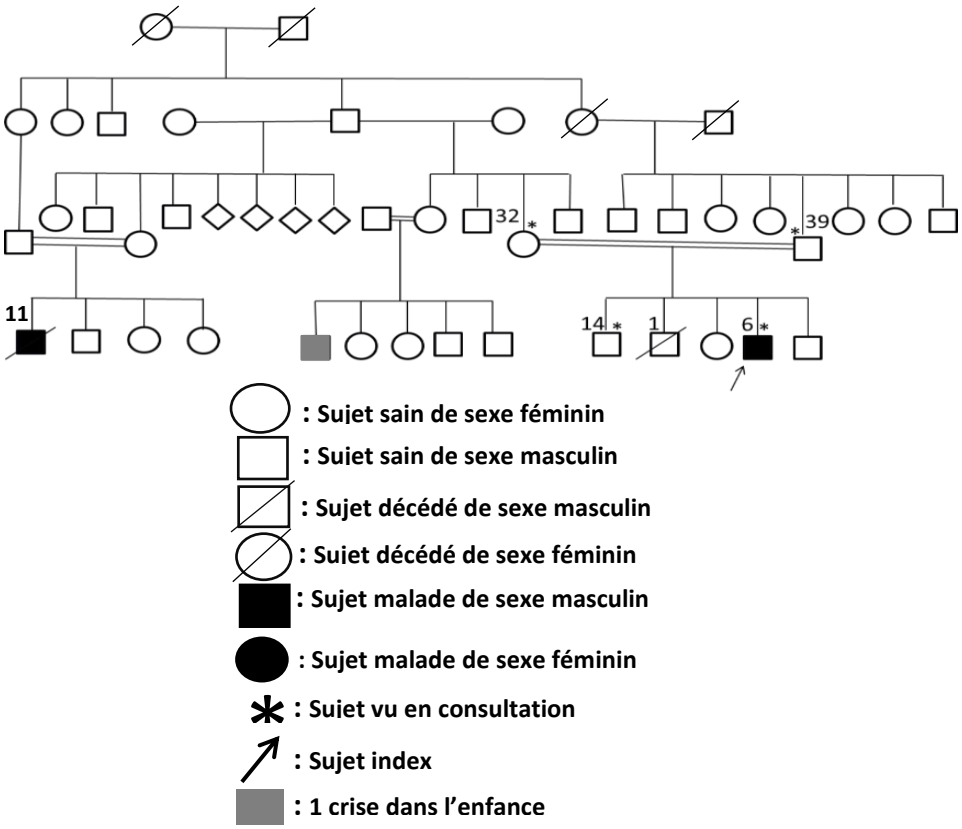
On a enregistré un cas de décès suite à l'évolution de la maladie.

5.7. Résumé de quelques observations

Observation 1 :

FAMILLE 128

Il s'agit d'une famille d'ethnie Peulh, monogame avec notion de consanguinité



parentale référée pour épilepsie myoclonique et ataxie le 15/02/2016 (Figure 22).

Figure 23: Arbre généalogique de la 128ème famille

Le patient index, âgé de 6 ans a été vu pour des myoclonies et ataxie. À l'interrogatoire, les parents ont rapporté que les symptômes ont débuté à l'âge de 12 mois par des myoclonies des quatre membres d'aggravation progressive, des crises généralisées tonico-cloniques suivies d'un trouble du langage avec baisse des performances scolaires et des troubles de la marche. Ces symptômes avaient fait l'objet de multiples explorations et de traitements sans succès.

Antécédents:

Il n'avait pas d'antécédent personnel notable. Notamment, la grossesse et l'accouchement étaient sans particularités et le développement psychomoteur s'était bien déroulé jusqu'à l'apparition des symptômes d'après sa maman. L'histoire familiale a révélé la présence de symptômes similaires chez un cousin, aussi d'un mariage consanguin, qui en est décédé à l'âge de 11 ans.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

L'examen neurologique a retrouvé des myoclonies segmentaires, une ataxie cérébelleuse, avec nystagmus horizontal et vertical bilatéral, une hypotonie généralisée et une aphasie. Le patient arrivait à marcher sans assistance mais difficilement. Par ailleurs, il n'y avait pas de troubles de la vision et de l'audition.

Devant cette présentation clinique l'hypothèse d'Épilepsie myoclonique progressive a été évoquée.

L'électroencéphalogramme réalisé a montré des pointes-ondes généralisées sur un rythme de fond ralenti. L'IRM cérébrale a mis en évidence discrète atrophie cérébelleuse (Figure 23). L'analyse génétique est en cours.

Figure 24: IRM du patient index montrant une atrophie cérébelleuse

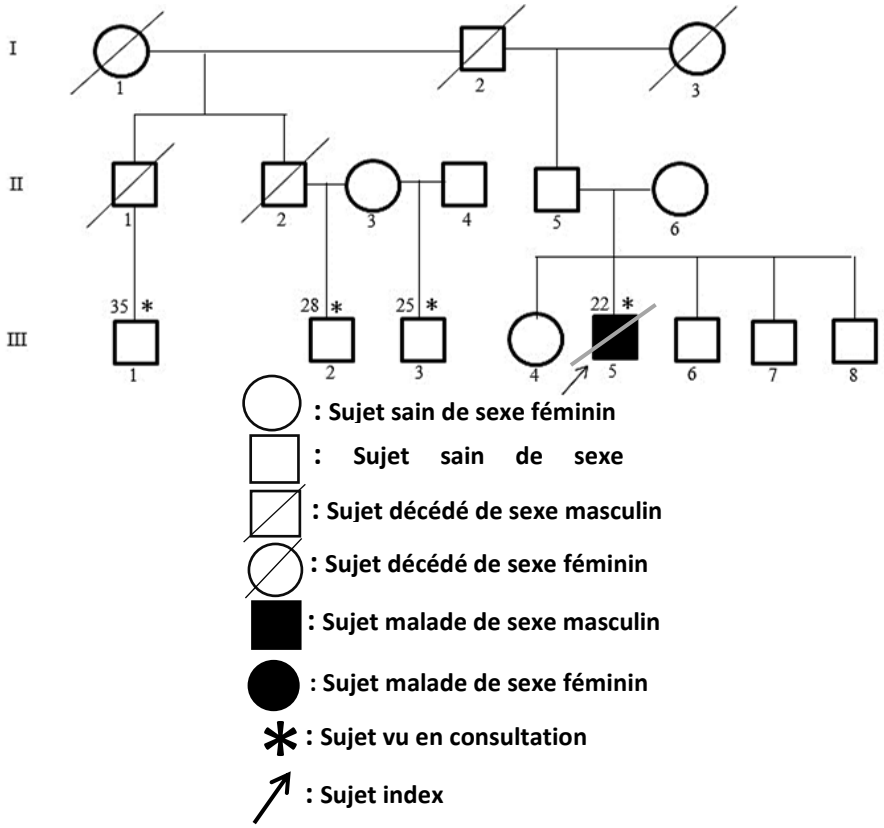
Un traitement à base d'Acide valproïque Sp : 150 mg matin et soir, Lamotrigine 25 en raison de 50 mg matin et soir, Clonazépam 2mg: ½ comprimé le soir, Piracétam Sp: 1000 mg matin et soir avait été institué.

L'évolution à 6 mois et à un an été marquée par la persistance des crises malgré les antiépileptiques, la dégradation progressive du langage et de la marche aboutissant plus tard à une perte de la marche et des tremblements de la tête.

Observation 2:

FAMILLE 48

Il s'agit d'une famille Bambara, sans notion de consanguinité ; référée à l'équipe



de neurogénétique le 07/11/2014 pour crises myocloniques (Figure 24).

Figure 25: Arbre généalogique de la 48ème famille

Le patient index était un cultivateur âgé de 22 ans. Le début de la symptomatologie remonterait à l'âge de 7 ans par l'apparition des tremblements d'attitude des membres supérieurs associés à un trouble de la marche (tremblements des membres inférieurs associés quelques fois à des chutes). Le tableau s'est aggravé progressivement avec l'apparition de myoclonies aux quatre membres et de crises généralisées tonico-cloniques entrainant un abandon scolaire (5ème année fondamentale).

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

Après 14 ans d'évolution, les crises sont devenues quotidiennes et le patient a perdu son autonomie. La famille a fait plusieurs traitements traditionnels sans succès motivant les parents à l'amener dans une clinique où il a reçu un traitement à base de Carbamazépine 200 mg à la dose 1 comprimé matin et ½ comprimé le soir et de Phénobarbital 100 mg à la dose 1 comprimé matin et soir, entrainant une aggravation du tableau clinique selon les parents qui ont décidé de l'amener dans le Service de Neurologie du CHU du Point G.

Antécédents: la grossesse, l'accouchement et le développement psychomoteur s'étaient bien déroulés mais les parents ont rapporté une baisse de l'acuité visuelle à l'âge de 12 ans qui aurait régressé sans prise en charge spécifique. Il n'y avait pas de notion de cas similaires dans la famille.

L'examen neurologique a mis en évidence un état de mal myoclonique, une dysarthrie et un nystagmus multidirectionnel (horizontal et vertical). Les myoclonies étaient aggravées par l'émotion, les mouvements et les stimulations brusques tactiles et auditives. Sur la table de consultation, le patient a présenté une CGTC. Il a été ainsi hospitalisé et mis sous un traitement à base d'Acide valproïque 500 mg à la dose 1 comprimé x 2 par jour, Clonazepam 2 mg injectable à la dose de 4 mg par 24 heures en perfusion continue.

Sous ce traitement, les myoclonies ont diminué en fréquence et en intensité et les CGTC se sont estompées. L'examen neurologique, repris, a mis en évidence une ataxie cérébelleuse et un trouble du calcul sans atteinte des autres fonctions cognitives. La marche était ainsi possible avec assistance. L'examen des autres organes était normal.

L'EEG a montré un ralentissement du rythme de fond à 6Hz avec des anomalies paroxystiques à type de bouffées de pointes-ondes généralisées.

La TDM cérébrale était revenue normale. Le bilan biologique, notamment la glycémie, l'ionogramme sanguin et la créatininémie était également normal.

L'analyse génétique est en cours.

Après trois semaines d'hospitalisation, le patient a été libéré sous Acide valproïque 500mg à 1 comprimé matin et soir et Clonazepam 2 mg à ½ comprimé matin et soir.

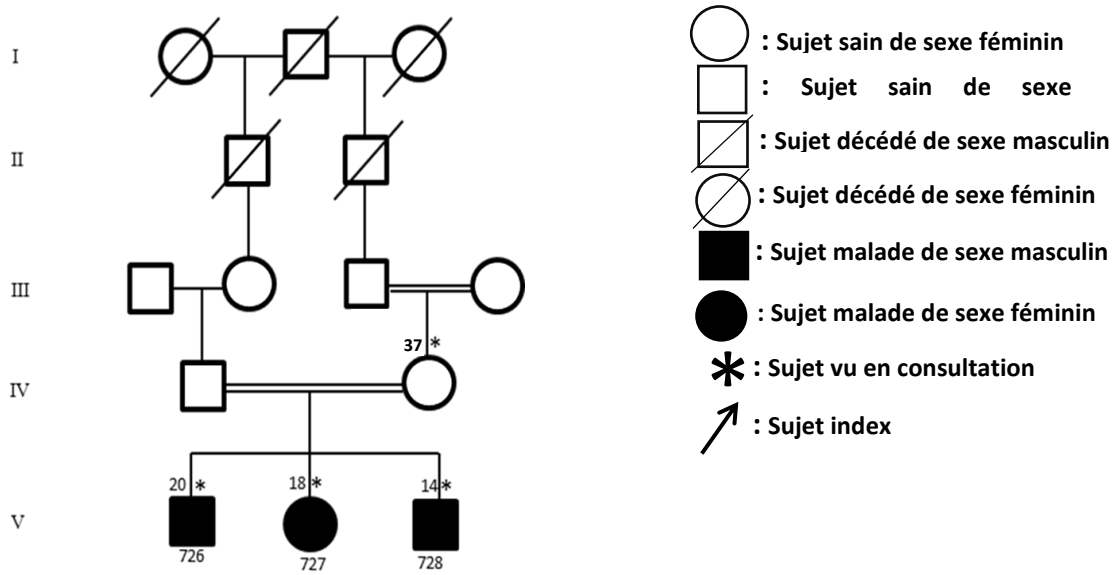
Suivi et évolution: au moment de son exéat, on notait une nette diminution de l'intensité et de la fréquence des myoclonies et l'arrêt des CGTC.

Le patient est décédé deux années plus tard suite à l'évolution de sa maladie.

Observation 3 :

FAMILLE 7

Il s'agit d'une famille d'ethnie Soninké, avec trois patients issus d'un mariage consanguin, vue en consultation neurogénétique le 03/04/2014 pour crises



épileptiques (Figure 25).

Figure 26: Arbre généalogique de la 7ème famille

Le début des symptômes chez le patient index remontait à l'âge de 7 ans par un tremblement postural des extrémités des membres supérieurs.

Les parents ont rapporté une aggravation progressive du tableau clinique avec l'apparition d'un trouble de la marche avec chutes associés à un trouble du langage à l'âge de 10 ans. Ces symptômes ont été suivis par un trouble du comportement avec agressivité et une baisse des performances scolaire aboutissant à un abandon.

Ses antécédents médicaux étaient marqués par une grossesse normale mais un accouchement difficile avec retard de l'acquisition motrice (marche à deux ans).

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

Son frère et sa sœur présentaient des symptômes similaires. Cependant, chez eux, l'accouchement a été normal et l'acquisition motrice sans retard.

L'examen neurologique mettait en évidence des myoclonies aux quatre membres, des tremblements d'attitudes, une dysmétrie, un signe de Romberg et une marche précautionneuse avec tandem difficile. Le patient présentait également un trouble de la mémoire et du calcul. Le reste de l'examen était normal. Le diagnostic d'EMP a été évoqué.

L'EEG a montré chez les 3 patients un rythme de fond ralenti associé à des pointes-ondes et polypointes-ondes généralisées, avec une photosensibilité (Figure 26).

La TDM encéphalique réalisée chez le patient index a objectivé une atrophie cérébelleuse.

L'audiogramme a retrouvé une surdité de perception bilatérale chez le patient index et une surdité de transmission chez son frère tandis qu'il était normal chez sa sœur. Les examens cardiologique et ophtalmologique, étaient sans particularités chez les trois.

L'analyse génétique est revenue négative pour le panel de gènes (126 gènes et l'ADN mitochondrial) impliqué dans les EMP mais le séquençage de l'exome a identifié des variantes homozygotes dont quelques-unes ont été rarement retrouvé dans la population africaine et mondiale. Une variante de ces variantes est localisée dans le gène *DNAH17* au niveau d'un de ses domaines répétés (dynein heavy chain, domain-1). Ce gène n'avait auparavant pas été impliqué dans l'épilepsie ou une autre maladie mais est fortement exprimé dans le système nerveux central, spécifiquement dans le cortex et cervelet qui sont cliniquement pertinents chez nos patients. Des variantes hétérozygotes composes dans ce gène avaient été identifiées chez un autre de nos patients présentant une EMP, faisant de ce gène un nouveau candidat important causant l'EMP. Ces découvertes sont en cours de confirmation et seront explorées dans de modèles cellulaires. Cependant, les autres gènes, de faibles priorités, seront considérés en cas d'études non concluantes des variantes du gène *DNAH17*.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

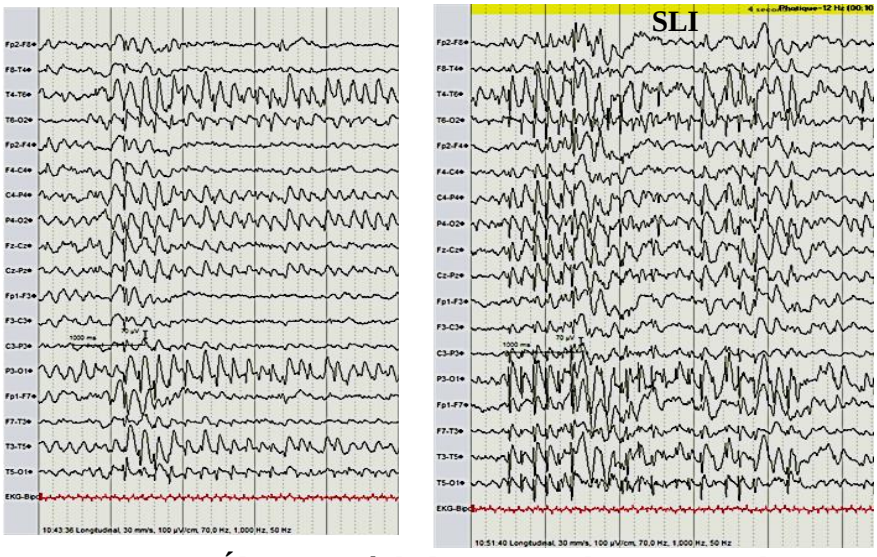


Figure 27: Électroencéphalogramme du patient index

Les trois patients ont été mis sous Acide valproïque 500 : 1 comprimé 2 fois par jour et Clonazépam 2 mg : ½ comprimé le soir. Au bout de deux ans on notait une amélioration des crises (chez le patient index et sa sœur) tandis que le petit frère était dans un état de mal myoclonique à la suite d'un arrêt du traitement. Cependant, les troubles cognitifs se sont aggravés chez les trois mais plus sévères chez le patient index qui présentait un ralentissement psychomoteur et n'arrivait plus à reconnaitre certains parents proches. Un an plus tard, les patients étaient toujours autonomes sur le plan moteur avec une persistance des troubles cognitifs. On notait également une nette diminution de la fréquence des myoclonies.

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Notre travail a eu lieu, pour la partie clinique, dans le Service de Neurologie du CHU du Point "G" et la partie génétique dans notre laboratoire à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS), Bamako, Mali et dans des laboratoires partenaires au National Institutes of Health (NIH) aux U.S.A.

Il s'agit d'une étude prospective, longitudinale et descriptive qui s'est déroulée de Mars 2014 à Février 2017 portant sur les aspects clinique, paraclinique et génétique des épilepsies myocloniques progressives.

La réalisation de ce travail a permis d'établir les prémisses du spectre clinique, paraclinique et génétique des EMP au Mali. Jadis, seulement une famille de ML avec confirmation génétique avait été décrite dans notre pays par M. Traoré et al, dans une étude portant sur 27 familles souffrant de diverses maladies neurogénétiques [10]. Quelques rares études avec confirmation génétique ont été rapportées d'Afrique du Nord [138,139]. Par ailleurs, elle a contribué aussi à faire la prise en charge symptomatique des patients atteints de cette pathologie selon les limites du financement disponible. La non disponibilité de l'EEG avec enregistrement musculaire, la non réalisation des biopsies (cutanée, cérébrale, musculaire etc.) et l'accès limité aux nouvelles techniques de séquençage ont constitué les limites de notre étude.

Durant la période de l'étude, nous avons enrôlé 5 familles, soit 3,55% des pathologies neurologiques héréditaires vues au cours de nos différentes consultations de neurogénétique. Ce résultat vient soutenir celui de M. Traoré et al, [10] et confirme ainsi l'existence des EMP dans notre pays.

L'âge de début des symptômes dans notre étude variait de 1 à 16 ans et la tranche d'âge 6-10 ans était la plus représentée, soit 50% avec une moyenne d'âge à 9,25 ans. Cette moyenne d'âge concorde avec les données de Satishchandra P et al. [140] qui ont eu dans leur étude sur les EMP un âge moyen au début à 10,7 ± 8,2 ans, ainsi que celles rapportées dans la littérature qui se situerait chez le grand

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

enfant ou l'adolescent avec une possibilité d'apparition à des âges très variables [3,7].

Le sexe masculin était prédominant dans notre étude, soit 87,5% avec un sexe ratio (H:F) à 7:1. Cette prédominance masculine a été retrouvée par Sinha *et al.* [141] qui, dans leur cohorte, ont rapporté un sexe ratio (H:F) à 63:34. Par contre, Moulard B *et al.* [67] à l'Île de la Réunion ont eu un sexe ratio à 5:9 en faveur des femmes. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que son échantillonnage n'a concerné que les patients ayant une MUL.

Nous avons répertorié cinq groupes ethniques représentés à part égale, soit 20% chacun. Une notion de consanguinité parentale était retrouvée dans trois familles, soit une fréquence 60%. Nos données corroborent celles de Satishchandra et Sinha, [140] qui ont rapporté dans leur étude une consanguinité parentale chez 60 patients, soit 61,8%, ainsi que Van Bogaert *et al*. qui ont retrouvé un taux élevé de consanguinité et une variabilité ethnique dans cinq familles sur 12 [142].

Les crises épileptiques étaient le motif de consultation le plus fréquent chez nos patients, soit 100% des cas; ce qui est conforme aux données de la littérature qui rapportent une constellation de symptômes caractéristiques dominées par des crises épileptiques [142] (myoclonies, CGTC, absences, crises focales etc.), avec notion de progression et d'aggravation [2].
Les myoclonies étaient retrouvées chez 87,5% de nos patients, suivies des CGTC, de la dysarthrie et des troubles cognitifs, dans 50% des cas chacun. Les tremblements et la dysmétrie étaient retrouvés respectivement, chez 37,5 et 25% de nos patients alors que l'ataxie, la baisse de l'acuité visuelle, les mouvements anormaux et le syndrome extrapyramidal étaient retrouvés dans 12,5% des cas, chacun.

Ces résultats concordent avec ceux de la littérature qui font état une prédominance nette des myoclonies [122] dans le tableau clinique associée à d'autres crises épileptiques telles que les CGTC, les crises focales et les absences. Les troubles cognitifs ainsi que les autres atteintes neurologiques ou sensorielles, quant à eux,

sont variables en fonction des étiologies [7]. Satishchandra et Sinha rapportent dans leur cohorte seulement deux cas avec des signes extrapyramidaux [140].

La consultation ORL avait retrouvé une surdité chez 25% de nos patients, ce résultat est conforme à celui de la littérature[3] et différent de celui de Roger J et al [12] qui ont trouvé dans leur cohorte 25 cas de surdité. Cela pourrait s'expliquer par la grande taille de leur échantillon soit 48 cas.

L'EEG a retrouvé un rythme de fond ralenti avec des pointes et pointes-ondes généralisées chez cinq de nos patients, soit 62,5% et une photosensibilité chez trois patients, soit 37,5%. L'atrophie cérébelleuse a été constatée chez deux patients parmi ceux ayant réalisé l'imagerie cérébrale, soit 25% des cas. Ces données sont conformes à celles de la littérature qui rapportent sur l'EEG un rythme de fond qui peut être normal pendant les premières années de la maladie puis devient anormal au cours de l'évolution de la maladie, avec une activité de fond ralentie et diffuse, des paroxysmes de pointes-ondes et de polypointes-ondes généralisées [2,143,144].

Des études rapportent que la photosensibilité est typique [58]. L'imagerie cérébrale peut être normale ou peut montrer une atrophie cérébelleuse et moins souvent, une atrophie cérébrale [145].

Le test génétique, réalisé dans une famille, était négatif pour le panel de gènes (126 gènes + ADN mitochondrial) impliqués dans les épilepsies. Ce qui pourrait suggérer une mutation dans un nouveau gène non préalablement associé à l'épilepsie et de là, une probable hétérogénéité génétique de la population malienne.

En effet l'analyse des données du séquençage de l'exome dans une famille a identifié des variantes dans huit gènes. Parmi eux, cinq ont été exclus du fait de la présence des variantes en question dans les différentes bases de données publiques de polymorphisme telles dbSNP et Exac Browser. Ces gènes sont ***FAM106A*** (family with sequence similarity 106 member A) localisé sur le chromosome 17p11.2 dont la variante polymorphique est rs546328089 (c.46C>G, p.Leu21Val),

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

BAIAP2-AS1 (BAIAP2 antisense RNA 1) situé sur le chromosome 17q25.3 (c.284A>C, p.Gln95Pro), ***DTX2*** (deltex E3 ubiquitin ligase 2) localisé sur le chromosome 7q11.23 (rs148475911: c.71G>A, p.Arg24Gln), ***C6orf120*** situé sur le chromosome 6q27 (rs151116596: c.415G>A, p.Val139Ile), ***WDR17*** situé sur le chromosome 4q34.2 (rs559141028: c.333A>T, p.X111Tyr).

Trois variantes ont une fréquence allélique très rare voire nulle et absentes dans les bases de données SNP.

La première variante est située au niveau de l'exon 46 du gène ***DNAH17*** (dynein axonemal heavy chain 17) localisé sur le chromosome 17q25.3, à la position codante 7105 entrainant une substitution de thymine à la cytosine (c.7105T>C); correspond au changement protéinique de valine à la méthionine à la position 2369 (p.Val2369Met). Cette variante absente dans les bases de données ExAC, dbSNP et Ensembl est située dans une région importante du gène, un domaine conservé de répétitions. La Val2369 est conservée dans différentes espèces allant des mammifères aux poissons, suggérant que sa substitution moins conservatrice soit délétère. Le gène *DNAH17* code pour une dynéine. Les dynéines sont des complexes protéiques moteurs associés aux microtubules composés de plusieurs chaînes lourdes, légères et intermédiaires. *DNAH17* est une chaîne lourde associée à la dynéine axonémique [146]. Les dynéines axonémiques forment les rangées internes et externes des bras associés aux microtubules du doublet de cils mobiles. Les enzymes convertissent l'énergie chimique libérée par l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) en travail mécanique en faisant glisser les doublets l'un par rapport à l'autre. En outre, ces enzymes contiennent d'autres composants qui sont nécessaires pour l'assemblage des particules complètes et / ou pour la régulation de la fonction motrice en réponse à l'état de phosphorylation, des ligands tels que Ca^{2+}, des changements dans l'état redox cellulaire. C'est cette dernière propriété qui semble conduire à des ondes de la fonction motrice se propageant le long de l'axone. Ce gène s'exprime fortement dans le cortex et le cervelet ainsi que les testicules et n'a pas été rapporté comme étant lié à l'épilepsie [147]. Cependant, du fait que des variantes sur ce gène aient été retrouvées dans deux de nos familles, en

plus de son profil d'expression dans des organes cliniquement expressifs chez nos patients et de sa fonction, ce gène pourrait bien être celui en cause des phénotypes rapportés ici. Néanmoins, des explorations plus poussées seraient nécessaires pour la confirmation de cette hypothèse.

La seconde variante est située au niveau de l'exon 6 du gène ***PSMB1*** (proteasome subunit beta 1) localisé sur le chromosome 6q27. Il s'agit d'une variante siégeant à la position codante 632 substituant la cytosine à la guanine (c.632C>G). Elle correspond au niveau protéinique à la substitution d'alanine à la glycine en position 211 (p.Ala211Gly). Cette variante est absente dans les bases de données publiques notamment ExAC Browser. Le gène *PSMB1* code pour un membre de la famille du type B du protéasome, également connu sous le nom de famille T1B, qui est une sous-unité bêta du noyau 20S. Il est étroitement lié au gène TBP (TATA-binding protein) chez l'homme et chez la souris et est transcrit dans une orientation opposée chez les deux espèces [148]. Les protéasomes sont distribués dans les cellules eucaryotes à une concentration élevée et clivent les peptides dans un processus dépendant de l'ATP / ubiquitine dans une voie non lysosomale.

La protéine sous-unité protéasome bêta-type 1 contribue à former un environnement protéolytique pour la dégradation du substrat [149].

L'ubiquitination protéique et la protéolyse et la dégradation subséquentes par le protéasome sont des mécanismes importants dans la régulation du cycle cellulaire, la croissance et la différenciation cellulaire, la transcription génique, la transduction du signal et l'apoptose [150]. Un assemblage et une fonction complexe du protéasome compromis conduisent à des activités protéolytiques réduites et à l'accumulation d'espèces protéiques endommagées ou mal repliées ; pouvant contribuer à la pathogenèse et aux caractéristiques phénotypiques de plusieurs maladies (neurodégénératives, maladies cardiovasculaires etc.) [151,152]

Les protéasomes constituent un composant essentiel du système ubiquitine-protéasome (ASI) et du contrôle de la qualité des protéines cellulaires (PQC) [153].

Des études expérimentales et cliniques ont montré que les aberrations et dérégulations de l'ASI contribuent à la pathogenèse de nombreuses maladies

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

neurodégénératives et myodégénératives, dont la maladie d'Alzheimer [154], la maladie de Parkinson [155] et plusieurs formes rares de maladies neurodégénératives associées à la démence [156]. Ce gène s'exprime dans plusieurs organes dont le cerveau et n'a pas été rapporté comme responsable d'épilepsie [157].

L'implication de ce gène dans des maladies neurodégénératives et son profil d'expression fait de lui un autre gène candidat pour la maladie dans la famille étudiée, malgré que des variantes ne soient retrouvées dans d'autres familles.

La troisième variante est située sur l'exon 3 du gène ***HLA-DQA1*** (major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1) localisé sur le chromosome 6p21.32 à la position codante 733 de cytosine à la thymine (c.733C>T), correspondant au niveau protéinique à la position 245 au changement de leucine en phénylalanine (p.Leu245Phe). Elle absente dans les différentes bases de données des polymorphismes telles que ExAC Browser et dbSNP.

Le gène *HLA-DQA1* fait partie d'une famille de gènes appelée complexe de l'antigène leucocytaire humain (HLA), qui est la version humaine du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ce complexe HLA aide le système immunitaire à distinguer les protéines du corps des protéines fabriquées par des envahisseurs étrangers tels que les virus et les bactéries. Certaines variations normales du gène *HLA-DQA1* ont été associées à un risque accru de maladies auto-immunes, qui surviennent lorsque le système immunitaire fonctionne mal et attaque les propres tissus et organes du corps. On ne sait pas comment différentes versions du gène *HLA-DQA1* influencent le risque de développer des maladies auto-immunes. On pense que ces conditions résultent d'une combinaison de multiples facteurs environnementaux et génétiques [158]. Ce gène s'exprime dans le cerveau et dans d'autres tissus mais n'a pas été rapporté comme étant lié à l'épilepsie [58]. Compte tenu de ses fonctions et de son profil d'expression, ce gène est moins susceptible d'être la cause de la maladie étudiée ici. Cependant, il est important de le garder comme alternative en cas d'exclusion des deux premiers.

Il est aussi possible que la mutation soit dans une région non codante d'un gène associé à l'épilepsie, le test ne couvrant que les parties codantes des gènes.

Le traitement était symptomatique. Tous nos patients, soit 100% des cas, ont bénéficié d'un traitement médicamenteux à base de Valproate de sodium souvent associé au Clonazépam. En plus de cette association, un de nos patients, soit 12,5%, a reçu de la Lamotrigine et du Piracétam.

Ces données corroborent celles de la littérature qui classent l'association Valproate de sodium-benzodiazépines comme étant le traitement de choix pour les EMP [122,160,161], sauf pour le MERRF. Une étude randomisée multicentrique en double aveugle contre placebo a récemment montré une efficacité du Piracétam à 24 g/jour sur les myoclonies et sur les capacités fonctionnelles [128].

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

7. CONCLUSION ET PERSPECTIVES FUTURES

Les épilepsies myocloniques progressives sont un groupe très hétérogène de maladies rares non curables, handicapantes, de sévérité et de pronostic très variables selon l'étiologie. En raison de leur rareté, mais aussi de leur sévérité globale, elles représentent un challenge diagnostique avant de constituer un défi thérapeutique. Il s'agit d'un groupe d'affections dont la présentation clinique peut être considérée comme typique, souvent spectaculaire mais parfois trompeuse. Le diagnostic sera évoqué devant le manque d'efficacité thérapeutique, l'existence d'autres manifestations neurologiques et la dégradation de l'EEG associés aux signes classiques des EMP. La combinaison de l'histoire familiale, de l'histoire de la maladie et de l'examen clinique, comprenant la recherche d'une atteinte extra neurologique associée, permettent de guider la recherche étiologique. Les progrès de la génétique moléculaire apportent la confirmation du diagnostic chez une proportion croissante de patients. L'obtention d'un diagnostic étiologique précis est utile pour l'établissement du pronostic, l'organisation globale de la prise en charge, sans oublier le conseil génétique.

Ainsi, les perspectives futures seront de procéder à des études de ségrégation des variantes identifiées dans les familles, le séquençage de contrôles dans la population malienne et les études fonctionnelles sur milieu cellulaire identifieront les gènes en cause. En plus, une étude plus élargie dans la sous-région permettra d'uniformiser les données sur les épilepsies myocloniques progressives qui demeurent une réalité dans nos pays. Avec le coût du séquençage génétique qui devient de plus en plus accessible, des études africaines plus élargies deviennent envisageables et pourraient aboutir à de nouvelles découvertes de gènes ; permettre dans le futur de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

8. RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes:

Au ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique:

- Renforcer l'enseignement de la génétique dans le système éducatif.
- Intégrer des travaux pratiques dans l'enseignement de la génétique à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) en utilisant les laboratoires de recherche travaillant sur des projets de biologie moléculaire.
- Assurer une meilleure formation des chercheurs, des médecins et des étudiants dans le domaine de la génétique, de la biologie moléculaire et de la bio-informatique.

Au ministère de la santé et de l'hygiène publique:

- Utiliser les médias pour véhiculer des messages d'information et de sensibilisation sur les maladies génétiques (Formations, conférences, débats, sketchs, émissions radiophoniques, etc.).
- Intégrer dans le bilan prénuptial une séance de conseil génétique sur le mariage consanguin et les conséquences qui peuvent en découler notamment la survenue de maladies génétiques.
- Mettre en place des unités d'accompagnement et prise en charge des patients avec des maladies chroniques et handicapantes.
- Mettre en place des associations de patients pour les différentes maladies génétiques afin de diminuer le poids social de ces maladies.
- Rendre disponible et à un coût très abordable les médicaments antiépileptiques, antimyocloniques et tout médicament rentrant dans la prise en charge des EMP.

Au personnel de santé :

- Référer tout cas d'épilepsie et/ou retard psychomoteur avec une histoire familiale ou non vers une structure spécialisée.
- Informer, éduquer et communiquer avec les populations sur les conséquences et risques des mariages intra ethniques et/ou intra-communautaires.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

- Organiser des causeries débats communautaires pour la sensibilisation sur les maladies génétiques.

Aux populations :

- Consulter pour tous les cas d'épilepsies, de tremblements et de retard psychomoteur.
- Lutter contre la stigmatisation de ces malades et leur famille, rester indulgent vis à vis d'eux afin de réduire le poids de la maladie.

RÉFÉRENCES

1. www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_EpilepsieMyocloniqueProgessive-frPro13278.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2018]. Disponible sur: https://www.google.fr/orpha.net

2. Pierre Genton, Michelle Bureau. Les épilepsies myocloniques progressives : mythe ou réalité ? Epileptic Disord. 2004;6:SI39-46.

3. Gaëtan Lesca. Épilepsies myocloniques progressives : clinique, classification, démarche diagnostique. Neurologie.com. nov 2009;1(7):186‑ 190.

4. Genton P, Malafosse A, Moulard B, et al. Les épilepsies myocloniques progressives. In: Roger J, BureauM, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. 4e éd. Paris: John Libbey Eurotext; 2005. p. 441‑ 466.

5. Berkovic S, Andermann F, Carpenter S. Andermann E, Wolfe, LS. Progressive myoclonus epilepsies : specific causes and diagnosis. N Engl J Med. 1986;(315):296‑ 305.

6. Genton P, Bureau M. Les épilepsies myocloniques progressives dans la pratique épileptologique. Epilepsies. 2003;(15):119‑ 127.

7. Genton P, Bureau M, Michelucci R, et al. Les épilepsies myocloniques progressives. In: M Bureau, P Genton, C Dravet, et al Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. 5e éd. France: John Libbey Eurotext; 2013. p. 557‑ 587.

8. Acharya NJ, Asha T, Shankar SK, et al. Lafora disease in South India: a clinical, electrophysiological, and pathologic study. Epilepsia. 1993;(34):476‑ 487.

9. Genton P. Lafora's disease (EPM2). Rev Neurol. 2007;163(1):47–53.

10. Traoré M, Landouré G, Motley W, et al. Novel mutation in the NHLRC1 gene in a Malian family with a severe phenotype of Lafora disease. Neurogenetics. 26 mars 2009.

11. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger C, et al. «Definition clinique et pratique de l'epilepsie de 2014,» Epilepsia, vol. 55, n°14, pp. 475-482, 2014.

12. Roger J, Genton P, Bureau M. Progessive myoclonus epilepsies. In: Dam M, Gram L (eds). Comprehensive Epileptology. 1990;215‑ 231.

13. Classification of progressive myoclonus epilepsies and related disorders. Marseille Consensus Group. Ann Neurol. juill 1990;28(1):113‑ 116.

14. RESERVES IU--TD. Orphanet: MERRF [Internet]. [cité 13 janv 2018]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=551

15. Naito H, Oyanagi S. Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis. Neurology. 1 août 1982;32(8):798.

16. ROGER J. Progressive myoclonic epilepsy in childhood and adolescence. Epileptic Syndr Infancy Child Adolesc. 1985;302‑310.

17. Ferlazzo E, Italiano D, An I, Calarese T, Laguitton V, Bramanti P, et al. Description of a family with a novel progressive myoclonus epilepsy and cognitive impairment. Mov Disord. 2009;24(7):1016–1022.

18. Le Cervelet [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: http://www.anatomie-humaine.com/Le-Cervelet.html

19. Manto M, Habas C. Le cervelet: de l'anatomie et la physiologie à la clinique humaine. Springer; 2013.

20. Konnerth A, Llano I, Armstrong CM. Synaptic currents in cerebellar Purkinje cells. Proc Natl Acad Sci. 1990;87(7):2662‑2665.

21. Parent M, Parent A. The pallidofugal motor fiber system in primates. Parkinsonism Relat Disord. 2004;10(4):203‑211.

22. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci. 1 janv 1989;12(10):366‑375.

23. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci. 1990;13(7):266‑271.

24. Graybiel AM. The basal ganglia: learning new tricks and loving it. Curr Opin Neurobiol. 2005;15(6):638‑644.

25. Braak H, Braak E. Neuronal types in the striatum of man. Cell Tissue Res. 1982;227(2):319‑342.

26. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretzschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. Acta Neuropathol (Berl). 2006;112(4):389‑404.

27. Yelnik J, Francis C, Percheron G, Tandéa D. Morphological taxonomy of the neurons of the primate striatum. J Comp Neurol. 1991;313(2):273‑294.

28. Yelnik J, Percheron G. Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. Neuroscience. 1979;4(11):1717‑1743.

29. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico–subthalamo–pallidal ‘hyperdirect’pathway. Neurosci Res. 2002;43(2):111‑117.

30. Parent A, Hazrati L-N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. Brain Res Rev. 1995;20(1):91‑127.

31. Haynes WI, Haber SN. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. J Neurosci. 2013;33(11):4804‑4814.

32. Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, et al. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. J Neurophysiol. 2000;84(1):289‑300.

33. Sugimoto T, Hattori T, Mizuno N, Itoh K, Sato M. Direct projections from the centre median- parafascicular complex to the subthalamic nucleus in the cat and rat. J Comp Neurol. 1983;214(2):209‑216.

34. Brown JS, Collins A, Duguid P. Situated cognition and the culture of learning. Educ Res. 1989;18(1):32‑42.

35. Lavoie B, Smith Y, Parent A. Dopaminergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey as revealed by tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. J Comp Neurol. 1989;289(1):36‑52.

36. Jackson A, Crossman AR. Nucleus tegmenti pedunculopontinus: efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. Neuroscience. 1983;10(3):725‑765.

37. Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract- tracing methods. J Comp Neurol. 1994;344(2):210‑231.

38. Smith CJS, Watson CF, Bird CR, Ray J, Schuch W, Grierson D. Expression of a truncated tomato polygalacturonase gene inhibits expression of the endogenous gene in transgenic plants. Mol Gen Genet MGG. 1990;224(3):477‑481.

39. Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. J Chem Neuroanat. 2003;26(4):317‑330.

40. Van Bogaert, L. Les Syndromes Myocloniques. Folia Psychiatr Neerl. 1950;(53):650‑690.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

41. Watson C. W, Denny-Brown, D. Studies of the mechanism of stimulus sensitive myoclonus in man. ArchNeurol. 1955;341‑ 356.

42. Chauvel P. Somotomotor seizures of frontal lobe origin. Adv Neurol. 1992;57:185‑ 232.

43. Caraballo RH, Capovilla G, Vigevano F, Beccaria F, Specchio N, Fejerman N. The spectrum of benign myoclonus of early infancy: clinical and neurophysiologic features in 102 patients. Epilepsia. 2009;50(5):1176‑ 1183.

44. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia. 58(4):531‑ 542.

45. Berg A, Berkovic S, Brodie M, et al. «Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009,» Epilepsia, vol. 51, pp. 676-685, 2010.

46. Lundborg H. Der Erbgang der progressiven Myoklonus-Epilepsie. (Myoklonie-Epilepsie s. Unverrichts familiäre Myoklonie). Z Für Gesamte Neurol Psychiatr. 1 déc 1912;9(1):353‑ 358.

47. Koskiniemi M, Toivakka E, Donner M. Progressive Myoclonus Epilepsy. Acta Neurol Scand. 1 juin 1974;50(3):333‑ 359.

48. Azizieh R, Orduz D, Van PB, Bouschet T, Rodriguez W, Schiffmann SN, et al. Progressive myoclonic epilepsy-associated gene KCTD7 is a regulator of potassium conductance in neurons. Mol Neurobiol. août 2011;44(1):111‑ 121.

49. Dreifuss FE. Pediatric epileptology: classification and management of seizures in the child. J. Wright, PSG; 1983.

50. Andermann F. Unverricht-Lunborg Disease. Gilman, S. www.medlink.com . 2002. MedLink Neurology.

51. Norio R, Koskiniemi M. Progressive myoclonus epilepsy: genetic and nosological aspects with special reference to 107 Finnish patients. Clin Genet. 1 mai 1979;15(5):382‑ 398.

52. Lieuallen K, Pennacchio LA, Park M, Myers RM, Lennon GG. Cystatin B-deficient mice have increased expression of apoptosis and glial activation genes. Hum Mol Genet. 2001;10(18):1867‑ 1871.

53. Alakurtti K, Weber E, Rinne R, Theil G, de Haan G-J, Lindhout D, et al. Loss of lysosomal association of cystatin B proteins representing progressive myoclonus epilepsy, EPM1, mutations. Eur J Hum Genet. 2005;13(2):208.

54. Haltia M, Kristensson K, Sourander P. Neuropathological Studies in Three Scandinavian Cases of Progressive Myoclonus Epilepsy. Acta Neurol Scand. 1 mars 1969;45(1):63‑ 77.

55. Ferlazzo E, Magaudda A, Striano P, Vi-Hong N, Serra S, Genton P. Long-term evolution of EEG in Unverricht-Lundborg disease. Epilepsy Res. 2007;73(3):219‑ 227.

56. Koskiniemi, M, Donner, M, Majuri, H, Haltia, M, and Norio, R. Progressive Myoclonic Epilepsy-A clinical and pathological study. Acta Neurol Scand. 1974;50:307‑ 322.

57. Eldridge R, Stern R, Anainen M, Koerber T, Wilder BJ. « BALTIC » MYOCLONUS EPILEPSY: HEREDITARY DISORDER OF CHILDHOOD MADE WORSE BY PHENYTOIN. The Lancet. 8 oct 1983;322(8354):838‑ 842.

58. Berkovic SF, So NK, Andermann F. Progressive Myoclonus Epilepsies: Clinical and Neurophysiological Diagnosis. J Clin Neurophysiol. juill 1991;8(3):261.

59. Cochius J, Carpenter S, Andermann E, Rouleau G, Nousiainen U, Kalviainen R, et al. Sweat gland vacuoles in Unverricht- Lundborg disease. Neurology. 1 déc 1994;44(12):2372.

60. Lehesjoki AE, Koskiniemi M, Sistonen P, Miao J, Hästbacka J, Norio R, et al. Localization of a gene for progressive myoclonus epilepsy to chromosome 21q22. Proc Natl Acad Sci. 1 mai 1991;88(9):3696‑ 3699.

61. Przuntek H, Muhr H. Essential familial myoclonus. J Neurol. 1983;(230):153‑ 162.

62. Pennacchio LA, Lehesjoki A-E, Stone NE, Willour VL, Virtaneva K, Miao J, et al. Mutations in the Gene Encoding Cystatin B in Progressive Myoclonus Epilepsy (EPM1). Science. 22 mars 1996;271(5256):1731‑ 1734.

63. LALIOTI M, MIROTSOU M, BURESI C et al. Identification of mutations in Cystatin B, the gene responsible for the Unverricht-Lundborg type of progressive epilepsy (EPM1). Am J Hum Genet. 1997;(60):342-352.

64. Virtaneva K, D'Amato E, Miao J, Koskiniemi M, Norio R, Avanzini G, et al. Unstable minisatellite expansion causing recessively inherited myoclonus epilepsy, EPM1. Nat Genet. avr 1997;15(4):393‑ 396.

65. Lafreniére RG, Rochefort DL, Chrétien N, Rommens JM, Cochius JI, Kälviäinen R, et al. Unstable insertion in the 5′ flanking region of the cystatin B gene is the most common mutation in progressive myoclonus epilepsy type 1, EPM1. Nat Genet. mars 1997;15(3):298.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

66. Lalioti MD, Scott HS, Buresi C, Rossier C, Bottani A, Morris MA, et al. Dodecamer repeat expansion in cystatin B gene in progressive myoclonus epilepsy. Nature. 1997;386(6627):847.

67. Moulard B, Darcel F, Mignard D, Jeanpierre M, Genton P, Cartault F, et al. Progressive myoclonus epilepsy of Unverricht-Lundborg type in la Réunion island. Epilepsies. 24 juin 2002;14(2):99‑ 106.

68. Mazarib A, Xiong L, Neufeld MY, Birnbaum M, Korczyn AD, Pandolfo M, et al. Unverricht–Lundborg disease in a five-generation Arab family Instability of dodecamer repeats. Neurology. 2001;57(6):1050‑ 1054.

69. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. Neurology. 2005;64(4):713‑ 715.

70. Berkovic SF, Mazarib A, Walid S, Neufeld MY, Manelis J, Nevo Y, et al. A new clinical and molecular form of Unverricht–Lundborg disease localized by homozygosity mapping. Brain. 2005;128(3):652‑ 658.

71. Andermann F, Berkovic S, Carpenter S, Andermann E. The Ramsay Hunt syndrome is no longer a useful diagnostic category. Mov Disord. 1989;4(1):13‑ 17.

72. Schnabel R, Gootz M. Zur Substruktur der Myoklonuskörper bei progressiver Myoklonusepilepsie (Typ Unverricht). Acta Neuropathol (Berl). 1971;18(1):17‑ 33.

73. Tinuper P, Aguglia U, Pellissier JF, Gastaut H. Visual Ictal Phenomena in a Case of Lafora Disease Proven by Skin Biopsy. Epilepsia. 1 avr 1983;24(2):214‑ 218.

74. VAN HEYCOP TEN HAM M. Lafora disease, a form of progressive myoclonus epilepsy. Handb Clin Neurol. 1974;382‑ 422.

75. Matthews WB, Howell DA, Stevens DL. Progressive myoclonus epilepsy without Lafora bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. avr 1969;32(2):116‑ 122.

76. Kaufman MA, Dwork AJ, Willson NJ, John S, Liu JD. Late- onset Lafora's disease with typical intraneuronal inclusions. Neurology. 1993;43(6):1246‑ 1246.

77. Minassian BA, Lee JR, Herbrick JA, Huizenga J, Soder S, Mungall AJ, Dunham I, Gardner R, Fong CY, Carpenter S, Jardim L, Satishchandra P, Andermann E, Snead OC3, Lopes-Cendes I, Tsui LC, Delgado-Escueta AV, Rouleau GA, Scherer, SW. Mutations in a gene encoding a novel protein

tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. Nat Genet. 1998;(20):171‐174.

78. Chan EM, Young EJ, Ianzano L, Munteanu I, Zhao X, Christopoulos CC, et al. Mutations in NHLRC1 cause progressive myoclonus epilepsy. Nat Genet. 2003;35(2):125.

79. TITICA J, VAN BOGAERT L. Heredo-degenerative hemiballismus: a contribution to the question of primary atrophy of the corpus Luysii. Brain. 1946;69(4):251‐263.

80. Yokoi S, Kobori H, Yoshihara H. Clinical and neuropathological studies of myoclonic epilepsy. Acta Neuropathol (Berl). 1965;4(4):370‐379.

81. Takahata N, Ito K, Yoshimura Y, Nishihori K, Suzuki H. Familial chorea and myoclonus epilepsy. Neurology. 1978;28(9):913‐913.

82. Koide R, Onodera O, Ikeuchi T, Kondo R, Tanaka H, Tokiguchi S, et al. Atrophy of the cerebellum and brainstem in dentatorubral pallidoluysian atrophy Influence of CAG repeat size on MRI findings. Neurology. 1997;49(6):1605‐1612.

83. Warner TT, Williams L, Harding AE. DRPLA in Europe. Nat Genet. 1994;6(3):225.

84. Goto I, Tobimatsu S, Ohta M, Hosokawa S, Shibasaki H, Kuroiwa Y. Dentatorubro- pallidoluysian degeneration Clinical, neuro- ophthalmologic, biochemical, and pathologic studies on autosomal dominant form. Neurology. 1982;32(12):1395‐1395.

85. Smith JK, Gonda VE, Malamud N. Unusual form of cerebellar ataxia Combined dentato- rubral and pallido- Luysian degeneration. Neurology. 1958;8(3):205‐205.

86. Oguni H, Uehara T, Tanaka T, Sunahara M, Hara M, Osawa M. Dramatic effect of ethosuximide on epileptic negative myoclonus: implications for the neurophysiological mechanism. Neuropediatrics. 1998;29(01):29‐34.

87. Jellinger K. Pallidal, Pallidonigral, and pallidoluysonigral degeneration. Handb Clin Neurol. 1986;5:445‐463.

88. Tsuji S. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy: clinical aspects and molecular genetics. Adv Neurol. 2002;89:231‐239.

89. Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, Endo K, et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral–pallidoluysian atrophy (DRPLA). Nat Genet. 1994;6(1):9.

90. Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Liu A, Weissbecker K, Medina MT, Gee, M,, Treiman LJ, Sparkes RS. Progress in mapping human epilepsy genes. Epilepsia. 1994;1(35):S29-40.

91. Gelisse P, Crespel A, Genton P, Baldy- Moulinier M. Dramatic effect of levetiracetam on epileptic negative myoclonus. Acta Neurol Scand. 2003;107(4):302‑ 303.

92. Rider JA, Rider DL, Opitz JM, Reynolds JF, Pullarkat RK. Batten disease: past, present, and future. Am J Med Genet A. 1988;31(S5):21‑ 26.

93. Carpenter S, Opitz JM, Reynolds JF, Pullarkat RK. Morphological diagnosis and misdiagnosis in Batten- Kufs disease. Am J Med Genet A. 1988;31(S5):85‑ 91.

94. Carpenter S, Karpati G, Andermann F, Jacob JC, Andermann E. The ultrastructural characteristics of the abnormal cytosomes in Batten-Kufs' disease. Brain J Neurol. 1977;100:137‑ 156.

95. Braak H, Goebel HH. Loss of pigment-laden stellate cells: a severe alteration of the isocortex in juvenile neuronal ceroid-lipofuscinosis. Acta Neuropathol (Berl). 1978;42(1):53‑ 57.

96. Boehme DH, Cottrell JC, Leonberg SC, ZEMAN W. A dominant form of neuronal ceroid-lipofuscinosis. Brain. 1971;94(4):745‑ 760.

97. Klinken- Rasmussen L, Dyggve H v. A case of late infantile amaurotic idiocy of the myoclonus type. Acta Neurol Scand. 1965;41(2):172‑ 186.

98. Greenwood RS, Nelson JS. Atypical neuronal ceroidlipofuscinosis. Neurology. 1978;28(7):710‑ 710.

99. Zeman W. The neuronal ceroid-lipofuscinoses (Batten-Vogt syndrome). Handb Clin Neurol. 1970;10:588‑ 679.

100. Berkovic SF, Andermann F, Carpenter S, Wolfe LS. Progressive Myoclonus Epilepsies: Specific Causes and Diagnosis. N Engl J Med. 1986;315(5):296‑ 305.

101. Zeman W, Siakotos AN, Vinken PJ, Bruyn GW. Neuronal ceroid lipofuscinosis. Amsterdam, North-Holland 1981;(42):461‑ 468.

102. Minassian BA. Progressive myoclonus epilepsy with polyglucosan bodies: Lafora disease. Adv Neurol. 2002;89:199‑ 210.

103. Haltia M, Goebel HH. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: A historical introduction. Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis. 1 nov 2013;1832(11):1795‑ 1800.

104. Pallis CA, Duckett S, Pearse AGE. Diffuse liplfuscinosis of the central nervous system. Neurology. 1967;17(4):381‑381.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

105. Robitaille Y, Carpenter S, Karpati G, DiMauro SD. A distinct form of adult polyglucosan body disease with massive involvement of central and peripheral neuronal processes and astrocytes: a report of four cases and a review of the occurrence of polyglucosan bodies in other conditions such as Lafora's disease and normal ageing. Brain. 1980;103(2):315‑ 336.

106. Schiffman, R., Pearlman, E. M., and Naidu, S. Batten Disease. Gilman, S. www.medlink.com . 2004. MedLink Corporation. 14-1-0004.

107. Mole SE, Cotman SL. Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). Biochim Biophys Acta BBA-Mol Basis Dis. 2015;1852(10):2237‑ 2241.

108. Rosing HS, Hopkins LC, Wallace DC, Epstein CM, Weidenheim K. Maternally inherited mitochondrial myopathy and myoclonic epilepsy. Ann Neurol. 1985;17(3):228‑ 237.

109. Baraitser M, Gooddy W, Halliday AM, Harding AE, Rudge P, Scaravilli F. Autosomal dominant late onset cerebellar ataxia with myoclonus, peripheral neuropathy and sensorineural deafness: a clinicopathological report. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1984;47(1):21‑ 25.

110. Skre H, Löken AC. MYOCLONUS EPILEPSY AND SUBACUTE PRESENILE DEMENTIA IN HEREDO- ATAXIA. Acta Neurol Scand. 1970;46(1):18‑ 42.

111. DiMauro S, Hirano M, Kaufmann P, Tanji K, Sano M, Shungu DC, et al. Clinical features and genetics of myoclonic epilepsy with ragged red fibers. Adv Neurol. 2002;89:217‑ 229.

112. Tsaris P. Familial myoclonic epilepsy syndrome associated with skeletal muscle mitochondrial abnormalities. Neurology. 1973;23:408.

113. Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa K, Tsubaki T. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibres (mitochondrial abnormalities): Disease entity or a syndrome?: Light- and electron-microscopic studies of two cases and review of literature. J Neurol Sci. 1 juill 1980;47(1):117‑ 133.

114. Sasaki H, Kuzuhara S, Kanazawa I, Nakanishi T, Ogata T. Myoclonus, cerebellar disorder, neuropathy, mitochondria1 myopathy, and ACTH deficiency. Neurology. 1983;33(10):1288‑ 1288.

115. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AM, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNALys mutation. Cell. 1990;61(6):931‑ 937.

116. Nakamura T, Saito M, Shimada Y, Fukaya H, Shida Y, Tokuji Y. Induction of aminolevulinic acid synthase gene expression and enhancement of metabolite, protoporphyrin IX, excretion by organic germanium. Eur J Pharmacol. 2011;653(1‑3):75‑81.

117. Hosford DA, Caddick SJ, Lin FH. Generalized epilepsies: emerging insights into cellular and genetic mechanisms. Curr Opin Neurol. 1997;10(2):115‑120.

118. Pulkes T, Liolitsa D, Eunson L, Rose M, Nelson I, Rahman S, et al. New phenotypic diversity associated with the mitochondrial tRNASer (UCN) gene mutation. Neuromuscul Disord. 2005;15(5):364‑371.

119. Carpenter S, Karpati G. Sweat gland duct cells in Lafora disease diagnosis by skin biopsy. Neurology. 1981;31(12):1564‑1564.

120. Dubeau F, Andermann F. Une longue histoire, toujours non résolue ? Epilepsies. 1 juill 2008;20(3):200‑203.

121. Iivanainen M, Himberg JJ. Valproate and clonazepam in the treatment of severe progressive myoclonus epilepsy. Arch Neurol. avr 1982;39(4):236‑238.

122. Genton P. La maladie d'Unverricht-Lundborg (EPM1). Rev Neurol (Paris). 1 sept 2006;162(8):819‑826.

123. Awaad Y, Fish I. Baclofen in the treatment of polymyoclonus in a patient with Unverricht-Lundborg disease. J Child Neurol. 1995;10(1):68‑70.

124. Pranzatelli MR, Tate ED. Chloral hydrate for progressive myoclonus epilepsy: a new look at an old drug. Pediatr Neurol. 2001;25(5):385‑389.

125. Henry TR, Leppik IE, Gumnit RJ, Jacobs M. Progressive myoclonus epilepsy treated with zonisamide. Neurology. 1988;38(6):928‑928.

126. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, Chadwick D, Cooper P, Doelman J, et al. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add- on therapy to carbamazepine in patients with partial- onset seizures. Epilepsia. 2000;41(9):1167‑1178.

127. Genton P, Guerrini R. Antimyoclonic effects of alcohol in progressive myoclonus epilepsy. Neurology. 1 sept 1990;40(9):1412.

128. Koskiniemi M, Van Vleymen B, Hakamies L, Lamusuo S, Taalas J. Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy

and safety of three dosages of oral piracetam with placebo. J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry. 1 mars 1998;64(3):344.

129. Trenité DK-N, Marescaux C, Stodieck S, Edelbroek PM, Oosting J. Photosensitive epilepsy: a model to study the effects of antiepileptic drugs. Evaluation of the piracetam analogue, levetiracetam. Epilepsy Res. 1996;25(3):225‑ 230.

130. Genton P, Van BV. Piracetam and levetiracetam: close structural similarities but different pharmacological and clinical profiles. Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape. 2000;2(2):99‑ 105.

131. Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? Neurology. 2000;55(8):1106‑ 1109.

132. Magaudda A, Gelisse P, Genton P. Antimyoclonic effect of levetiracetam in 13 patients with Unverricht–Lundborg disease: clinical observations. Epilepsia. 2004;45(6):678‑ 681.

133. Smith B, Shatz R, Elisevich K, Bespalova IN, Burmeister M. Effects of Vagus Nerve Stimulation on Progressive Myoclonus Epilepsy of Unverricht-Lundborg Type. Epilepsia. 2000;41(8):1046‑ 1048.

134. Hurd RW, Wilder BJ, Helveston WR, Uthman BM. Treatment of four siblings with progressive myoclonus epilepsy of the Unverricht-Lundborg type with N-acetylcysteine. Neurology. 1996;47(5):1264‑ 1268.

135. Cardinali S, Canafoglia L, Bertoli S, Franceschetti S, Lanzi G, Tagliabue A, et al. A pilot study of a ketogenic diet in patients with Lafora body disease. Epilepsy Res. 2006;69(2):129‑ 134.

136. Brody JR, Calhoun ES, Gallmeier E, Creavalle TD, Kern SE. Ultra-fast high-resolution agarose electrophoresis of DNA and RNA using low-molarity conductive media. Biotechniques. 2004;37(4):598‑ 602.

137. https://www.zotero.org/download/.

138. Van Bogaert P, Azizieh R, Désir J, Aeby A, De Meirleir L, Laes J-F, et al. Mutation of a potassium channel–related gene in progressive myoclonic epilepsy. Ann Neurol. 1 juin 2007;61(6):579‑ 586.

139. Khiari HM, Lesca G, Malafosse A, Mrabet A. A novel exon 3 mutation in a Tunisian patient with Lafora’s disease. J Neurol Sci. 2011;304(1):136‑ 137.

140. Satishchandra P, Sinha S. Progressive myoclonic epilepsy. Neurol India. août 2010;58(4):514‑ 522.

141. Sinha S, Satishchandra P, Gayathri N, Yasha TC, Shankar SK. Progressive myoclonic epilepsy: A clinical, electrophysiological and pathological study from South India. J Neurol Sci. 1 janv 2007;252(1):16‑23.

142. Van Bogaert P. KCTD7-related progressive myoclonus epilepsy. Epileptic Disord. 1 sept 2016;18(s2):S115‑119.

143. Kinrions P, Ibrahim N, Murphy K, Lehesjoki A-E, Järvela I, Delanty N. Efficacy of levetiracetam in a patient with Unverricht-Lundborg progressive myoclonic epilepsy. Neurology. 22 avr 2003;60(8):1394.

144. Kyllerman M, Sommerfelt K, Hedstrom A, Wennergren G, Holmgren D. Clinical and Neurophysiological Development of Unverricht-Lundborg Disease in Four Swedish Siblings. Epilepsia. 1 déc 1991;32(6):900‑909.

145. Mascalchi M, Michelucci R, Cosottini M, Tessa C, Lolli F, Riguzzi P, et al. Brainstem involvement in Unverricht–Lundborg disease (EPM1): An MRI and ^{1}H MRS study. Neurology. 11 juin 2002;58(11):1686.

146. Milisav I, Affara NA. A potential human axonemal dynein heavy-chain gene maps to 17q25. Mamm Genome. 1 mai 1998;9(5):404‑407.

147. DNAH17 Gene Expression - Gene - NCBI [Internet]. [cité 27 avr 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8632/?report=expression

148. PSMB1 proteasome subunit beta 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cité 27 avr 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=5689

149. Tomko RJ, Hochstrasser M. Molecular architecture and assembly of the eukaryotic proteasome. Annu Rev Biochem. 2013;82:415‑445.

150. Goldberg AL, Stein R, Adams J. New insights into proteasome function: from archaebacteria to drug development. Chem Biol. août 1995;2(8):503‑508.

151. Sulistio YA, Heese K. The Ubiquitin-Proteasome System and Molecular Chaperone Deregulation in Alzheimer’s Disease. Mol Neurobiol. mars 2016;53(2):905‑931.

152. Ortega Z, Lucas JJ. Ubiquitin-proteasome system involvement in Huntington’s disease. Front Mol Neurosci. 2014;7:77.

153. Kleiger G, Mayor T. Perilous journey: a tour of the ubiquitin-proteasome system. Trends Cell Biol. juin 2014;24(6):352‑359.

154. Checler F, da Costa CA, Ancolio K, Chevallier N, Lopez-Perez E, Marambaud P. Role of the proteasome in Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta. 26 juill 2000;1502(1):133‑ 138.

155. Chung KK, Dawson VL, Dawson TM. The role of the ubiquitin-proteasomal pathway in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. Trends Neurosci. nov 2001;24(11 Suppl):S7-14.

156. Mayer RJ. From neurodegeneration to neurohomeostasis: the role of ubiquitin. Drug News Perspect. mars 2003;16(2):103‑ 108.

157. PSMB1 Gene Expression - Gene - NCBI [Internet]. [cité 27 avr 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5689/?report=expression

158. Reference GH. HLA-DQA1 gene [Internet]. Genetics Home Reference. [cité 27 avr 2018]. Disponible sur: https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HLA-DQA1

159. HLA-DQA1 Gene - GeneCards | DQA1 Protein | DQA1 Antibody [Internet]. [cité 29 avr 2018]. Disponible sur: http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HLA-DQA1#function

160. Genton P. La maladie de Lafora (EPM2). Rev Neurol (Paris). 1 janv 2007;163(1):47‑ 53.

161. Ferlazzo E, Trenite DK-N, de Haan G-J, Felix Nitschke F, Ahonen S, Gasparini S, et al. Update on pharmacological treatment of Progressive Myoclonus Epilepsies. Curr Pharm Des. 9 août 2017;

ANNEXES

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

Annexe 1 :

Procédure de l'extraction d'ADN

On a procédé à l'extraction selon 6 étapes en utilisant les tubes de 50ml EDTA, avec les numéros des stickers correspondant qui sont les numéros d'enrôlements et de confidentialités des patients.

1ère étape

Objectif : elle a pour but d'obtenir les globules blancs puis qu'ils contiennent l'ADN. La mise en tube de 30 ml de RBC cell lysis solution, et on ajoute de10ml de sang puis on remue 10 fois environ afin d'obtenir un mélange homogène. Ce mélange est mis au repos pendant 5min à une température (15-25°c), puis centrifugé à 25°c à 2000 x g (rcf)* pendant 2 min. On verse avec précaution le liquide surnageant (hématocytes) dépourvus d'ADN, en gardant 200 µl du liquide résiduel et le culot de globules blancs au fond du tube.

2ème étape

Objectif : lyser les leucocytes contenant l'ADN

On procède par l'application du vortex vigoureusement sur le pellet dans le liquide résiduel brièvement jusqu'à ceux que le pellet soit complètement dispersé dans le liquide. On ajoute 10ml de cell lysis solution puis vortex fortement pendant de 10s et ainsi une solution gluante est obtenue.

3ème étape

Objectif : c'est de précipiter les protéines (d'assembler les protéines)

On ajoute 3.3 3 ml de protein precipitation à la solution obtenue à l'étape précédente et à vortexer vigoureusement pendant 20s puis centrifuge à 25°C 2000 x g (rcf)* pendant 5 secondes.

4ème étape :

Objectif : c'est de précipiter L'ADN (rassembler l'ADN)

La mise en tube de 10 ml de propranol-2 dans de nouveau tube 50 ml EDTA avec les mêmes numéros d'échantillons respectifs. Une fois la centrifugation terminée le liquide surnageant sera versé dans de nouveaux tubes contenant du propranol, puis remué 50 fois jusqu'à la visualisation à l'œil nu d'un filament blanc flottant. Centrifugé à 25°C, 2000 x g (rcf)* pendant 3 secondes.

Après la centrifugation, on jette le liquide surnageant en gardant le dépôt blanchâtre au fond du tube qui correspond au pellète d'ADN à sécher pendant 5min.

5ème étape :

Objectif : le lavage de l'ADN

On ajoute 10 ml d'éthanol 70% : préparé à partir de 35 ml éthanol pur et 15 ml d'eau pour un tube de 50 ml. Pour débarrasser le culot de toute impureté après de multiples manipulations, il va être lavé en le remuant plusieurs fois. Centrifuger à 25°C à 2000 x g (rcf)* pendant une seconde car l'étape suivante est très délicate. Une fois la centrifugation terminée, on verse délicatement le liquide surnageant tout en gardant le culot d'ADN, et laisser sécher pendant 15 minutes.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

6ème étapes :

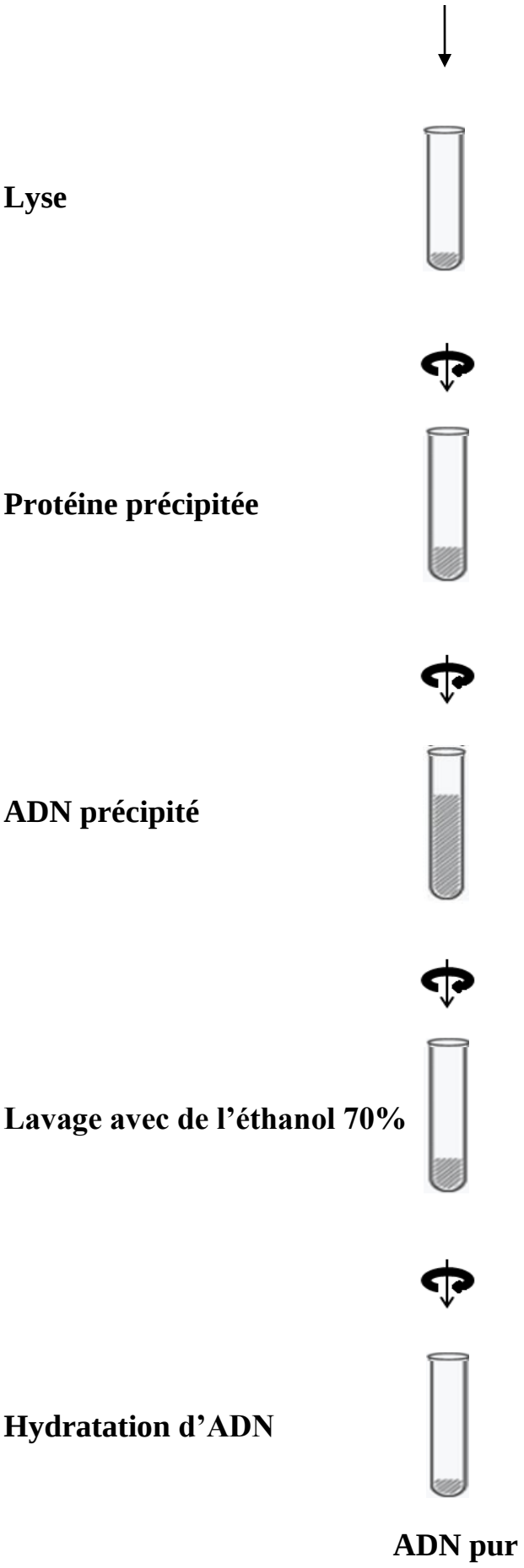
Objectif : réhydratation de l'ADN

Après le séchage, on ajoute 500 µl de DNAhydration solution et secouer à une vitesse moyenne jusqu'à une dissolution complète du culot dans la solution, puis placer dans le bain-marie à 65°c pendant une heure.

Une fois l'heure épuisée, centrifugé l'ADN sur une courte durée de quelques secondes pour pouvoir rassembler les gouttelettes éparpillées dans le tube suite à l'évaporation. Placer l'échantillon en léger balancement durant toute la nuit.

Le lendemain l'échantillon d'ADN pur sera centrifugé brièvement et mis dans un nouveau tube gradué avec le sticker correspondant, conservé dans un climat de moins 80°C pour un stockage prolongé. Et ainsi l'extraction prend fin.

Schéma d'extraction d'ADN Simple



Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

Annexe 2 :

Technique d'amplification de l'ADN : PCR (Polymerase Chain Reaction)

But : Elle a pour but de produire une quantité élevée d'un fragment d'ADN.

Réactifs : la PCR a été effectuée en utilisant les réactifs suivants

- ADN à amplifier

- Amorces : pour initier la synthèse d'ADN, le choix des amorces se font selon les critères ci-dessous cités :

  - 19-24pb
  - Un en avant (5')
  - Un en inverse (3')
  - C ou G aux bouts
  - 50% AT, si possible

- dNTPs (désoxynucléoside triphosphates)

- Polymérase (enzyme) : assemble le nouveau brin d'ADN

- Solution tampon : qui permet à la réaction de se tenir

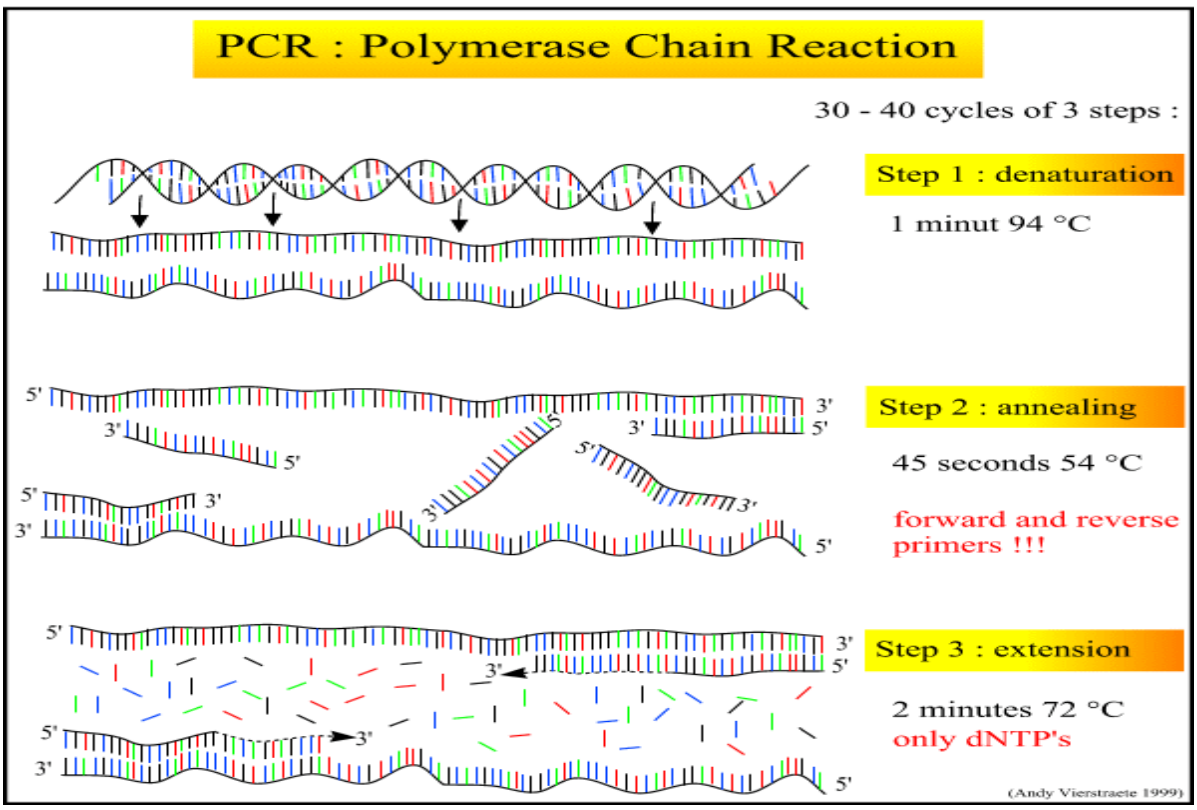
- Eau

Phases : on procède selon 3 étapes de 30- 40 cycles voir figure ci-dessous.

Étape 1 : dénaturation

Étape 2 : recuit

Étape 3 : extension



Résultat : c'est obtenir 100 000 paires de bases en une minute environ voir figure ci-dessous

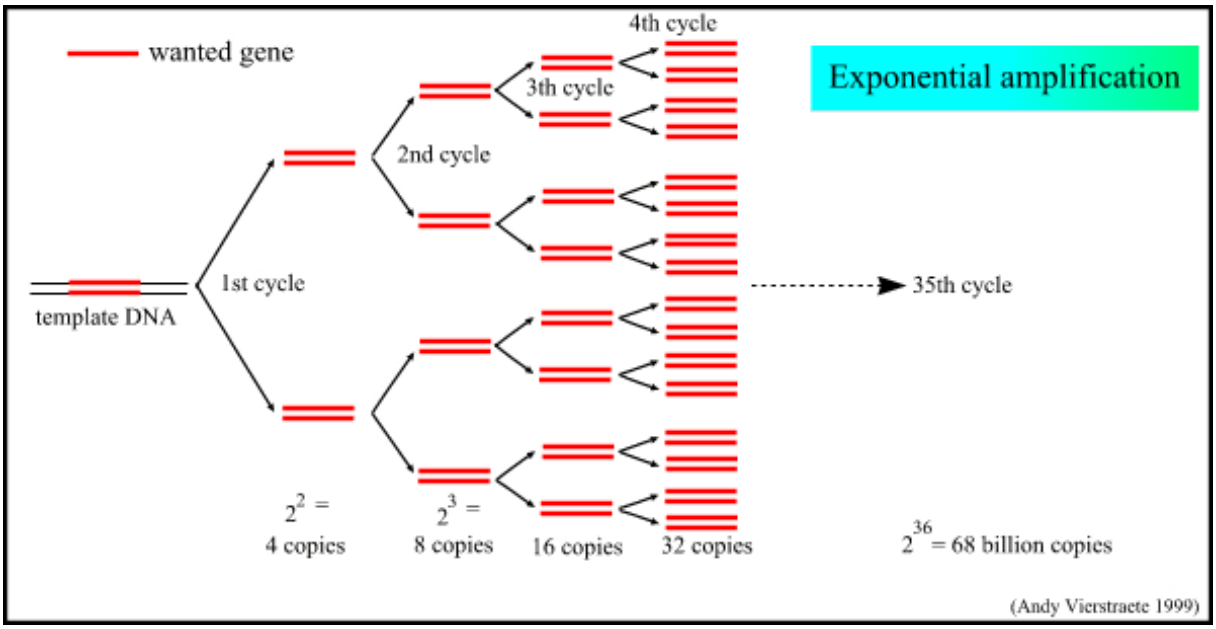


Figure : résultat du PCR de deux copies à 32 copies.

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

Annexes 3 :

Clinical and genetic studies of hereditary neurological disorders in Mali

A.Social demographic information:

Date /___/___/___/___/___/___/

ID: /___/___/___/___/

Sticker /___/___/___/___/

Last name

First Name

Date of birth (dd/mm/yyyy)

Age:(years)

Contacts:

Adresse:

Gender:1=Male 0=Female

Weight (Kg)Height (cm)Blood pressure (mm Hg): R L

Village of origin: Village/City of current residency:

Ethnic group*: 1=Bamanan 2=Fulani 3=Shonrai 4=Soninke5=Manika 6=Kassonk 7=Bozo8=Dogon 9=Senoufo10=Dafing 11= Mianka 12=Others

If other Specify

Mother's ethnic group*

Paternal grandmother's ethnic group*

Maternal grandmother's ethnic group*

Consanguinity: between parents1=Y 0=N

Between paternal grandparents: 1=Y 0=N Between maternal grandparents:1= Y 0=N

Education level :0=Illeterate 1= Primary 2=Secondary 3=Higher4=other

Occupation: 1=Unemployed 2=Official 3=Housewife4=Traders 5=OccupationWorker 6=Liberal7=Pupils orStudents 8=Farmer 9=Fisherman 10=Breeder 12=Other

If other occupation specify

Average income before disease onset (CFA) Average income after disease onset

B. Medical information:

Main complain

First symptoms

Age at onset (year)

Duration of disease (year)

C. Collective representations of the disease:

1. What is the illness you are suffering from?_____

a. Specify it with a lay word:_____

b. Specify it with a specialist word:_____

2. How does it express?_____

_____

3. What are the signs of this disease?_____

_____

4. What are the causes of this disease?_____

5. What are the solutions for taking care of this disease?_____

6. Is this disease curable? Yes or No____

7. If yes, is there a treatment?_____

D. Experience of the disease:

Respond to Yes, No, DK (doesn't know)

1) Do you often have violent headaches?_____

2) Do you currently eat very well? (nugu da yèlè)_____

3) Do you have a satisfactory sleep? (sunogo ka fori)_____

4) Do you often have nightmares? (sogo jugu)_____

5) Do you often have warning dreams? (sogo fari)_____

6) Do you easily get afraid? (jatikè kadi)_____

7) Do you have palpitations? (dusu pan pan)_____

8) Do you often have thoracic oppressions? (nenakili degun)_____

9) Are you currently irritable? (dusu bo)_____

10) Do you currently have memory lapses? (hakili bo)_____

11) Do you currently have thoughts that keep your mind off things so that you cannot sleep? (ka miri kojugu fo ka i bali ka sunogo)_____

12) Do you unhappy? (dusu kasilen)____

13) Did you lose hope? (jigui misenya kow la)_____

14) Do you currently have problems in your relationship with others? (a ka gelen i ma ka don mogow la sisan)_____

15) Do you consider yourself as lucky? (e fe, e garijige kadi wa)____

16) Do you take care of yourself like before? (i tun be i yere la don cogoya min na, sisan, i be i yere la don o cogo kelen na wa)_____

17) Do you currently think being able to count on someone? (jigiya be i la wa?)_____

18) Do you think in the future? (ka sini nyè sigi)_____

19) Do you feel tired with no reason, even in the morning on waking?_____

20) Did you lose interest for things? (fosi nège te i minè)_____

21) Do you currently feel a physical unease so that it bothers you? (fari faga min bi e ka kow kè ta bali)_____

22) Are you usedto take many treatments without obtaining satisfaction?_____

23) Do you currently have bad thoughts? (ka miri ko juguw la)_____

24) If you see people talk to each other, would you think that they are talking about you?_____

25) Do you currently think that someone is seeking to harm you, whatever mean used for this purpose?_____

26) Do you hear or see things that other do not? (i be fè yé to té moukalama)_____

27) Do you, some days, have visit of “spirits” (non human)? (kun na fenw)_____

28) Do you think being a much more important person than what others think?_____

29) Do you think having special powers (extraordinary), too unusual_____

E. Clinical examination

Head and neck:

Consciousness: 0=Normal 1=Abnormal

Orientation: 0=Normal 1=Abnormal

If abnormal specify: 2=time 3=place 4=time+place

Memory: 0=Normal 1=Abnormal

If abnormal specify:1=anterograde, 2=retrograde, 3=anterograde + retrograde

Nystagmus: 0=Absent 1=Present

If present specify:1=horizontal,2=vertical, 3=horizontal+unidirectional,4=horizontal + bidirectional

Oculomotricity: 0=Normal 1=Abnormal

If abnormal specify:1=III2=IV3=VI 4= VII 5=III+IV 6=III+VI 7=IV+VI 8=III+IV+VI

Dysarthria: 0=Absent 1=Present

If present specify: 1=spastic,2=slurred speech

Akinesia:0=Absent 1=Present Hoarseness of voice: 0=Absent 1=Present

Visual loss: 0=Absent 1=Present Hearing loss: 0=Absent 1=Present

Tongue atrophy : 0=Absent 1=Present Tongue fasciculations : 0=Absent1= Present

Facial weakness: 0=Absent 1=Present

Cervical muscle: 0=Abnormal 1=Normal

Upper limbs:

Weakness: 0=Absent 1=Present If present specify1=Symmetric 2=Asymmetric

Rigidity: 0=Absent 1=Present If present specify 1=plastic 2=non plastic

Atrophy:0=Absent 1=Present If present specify1=Symmetric 2=Asymmetric

Scapular winging: 0=Absent 1=Present Sensory: 1=Normal 2=Abnormal

If abnormal specify: 1=light touch 2=pinprick3=temperature 4=vibration 5=light touch+pinprick 6=light touch+temperature 7=light touch+vibration 8=pinprick+temp 9=pinprick+temp+vibration 10=temp+vibration

Joint position: 1=Normal 2=Abnormal Fasciculations: 0=Absent 1=Present

Tonus: 1=Normal 2=Hypotonic 3=Hypertonic If hypertonic specify 1=Plastic2=No

Dysmetria:0=Absent 1=Present If present worse eye closed? 0=No 1=Yes

Adiadochokinesis: 0=Absent 1=Present Reflexes: 1=Normal 2=Brisk 3=Reduced/abs

Idiomotor reflexes: 1=Normal 2=Reduced/AbSkeletal deformities: 0=Absent 1=Present

If Skeletal deformities present specify

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

Trunk:

Atrophy: 0=Absent 1=Present If present specify

Urinary incontinence: 0=Absent 1=Present Bowel incontinence: 0=Absent 1=Present

Skeletal deformities: 0=Absent 1=Present If present specify: 1=scoliosis 2= cyphosis

Fasciculations: 0=Absent 1=Present

Lower limbs:

Weakness: 0=Absent 1=Present If present specify 1=Distal 2=Proximal

Atrophy: 0=Absent 1=Present If present specify1=Distal 2=Proximal

Sensory: 0=Normal 1=Abnormal

If abnormal specify : 1=light touch 2=pinprick 3=temperature 4= vibration

Joint position: 1=Normal 2=Abnormal Fasciculations: 0=Absent1=Present

Tonus: 1=Normal 2=Hypotonic 3=Hypertonic Dysmetria: 0=Absent 1=Present

Reflexes: 1=Normal 2=Brisk 3=Reduced/Absent Plantar stimulation: 1=In flexion2=Indifferent 3=Extension

Idomotor reflexes: 1=Normal 2=Reduced 3=Absent

Skeletal deformities: 1=Absent 2=Hammer toes 3=Contracture flexion 4=Pes cavus

Romberg: 1=Normal 2=Oscillations 3=Oscillations+Worse eye closed 4=Desequilibrium 5=Desequilibrium+Worse eye closed

Gait: 1=Normal 2=Waddling 3=Wide polygon of support 4=Oscillations5=Spastic gait6=Steppage 7=Wide polygon of support+Oscillations

Tandem gait:1=Normal 2=Difficult 3=Impossible Gower sign: 0=Absent 1=Present

Specialized examination

Eye examination:1=Normal 2=Visual loss 3=Optic atrophy 4=Pigmentary retinopathy 5=Maculopathy 6=Visual loss/Optic atrophy 7=Visual loss/Pigmentary retinopathy 8=Visual loss+Maculopathy 9=Other to specify

ENT examination: Audiogram:0=Normal 1=Abnormal

If abnormal specify: 1=High frequencies 2=Low frequencies

Tympanogram: 0=Normal 1=Abnormal

Laryngoscopy:0=Normal 1=Abnormal

If abnormal specify side:1=Paralysis of right vocal folds 2=Paralysis of left vocal folds 3=Bilateral paralysis of vocal folds

Heart examination: 1=Normal2=Cardiomyopathy hypertrophic 3=Cardiomyopathy constrictive4=HTA
5=Arythmia 6=HTA/Cardiomyopathy hypertrophic 7=HTA/Cardiomyopathy constrictive
8=HTA/Arythmia 9=Otherto specify

EEG

NCS

F. Blood checkup:

Blood glucose: 0= Normal 1= low 2= High

CK levels: 0= Normal 1= High Aldolase: 0= Normal 1= High

LDH: 0= Normal 1= High usTSH: 0= Normal 1= low 2= High

FT4: 0= Normal 1= Low 2= High

Vitamin levels: B1: 0= Normal 1= low 2= High B6: 0= Normal 1= low 2= High

B12: 0= Normal 1= low 2= High E: 0= Normal 1= low 2= High

Blood cell count: 1= Normal 2=Anemia

If anemia 3= Normochrome+Normocytosis4=Normochrome+Microcytosis 5= Normochrom
Megaloblastic 6= Hypochrome+Normocytosis 7= Hypochrome+Microcytosis
Hypochrome+Megaloblastic

ASAT: 0= Normal 1= High ALAT: 0= Normal 1= High

Creatinine: 0= Normal 1= High CRP: 0= Negative 1= Positive

Myoglobinuria: 0= Absent 1= Present

HTLV-1/2: 0= Negative 1= Positive If positive specify: 1= 1 2= 2

Lyme disease: 0= Negative 1= Positive

G.Radiologic evaluation:

Brain MRI

Brain CT-scan

Thèse de médecine financée par NINDS (U01HG007044)

Spinal CT-scan

Chest X-rays

Spinal X-rays

Long bones X-rays

Joint X-rays

H.Available samples/tissues:

DNA: 1=Yes 0=No

RNA: 1=Yes 0=No

cDNA: 1=Yes 0=No

Skin biopsy: 1=Yes 0=No

Muscle biopsy: 1=Yes 0=No

Lumbar puncture: 1=Yes 0=No

Lymphoblast cell lines: 1=Yes 0=No

Fibroblast cell lines: 1=Yes 0=No

IPs cell lines: 1=Yes 0=No

I.Genetic analysis:

Linkage analysis: 1=Yes 0=No If yes, region of interest

LOD score:

K.Gene testing results:

Gene name Genomic position of variant Protein translation

Exome sequencing:

Gene name Genomic position Protein translation

SNPs found:

L.Data access and sample sharing:

Data sharing: 1=Yes0=No Sample sharing: 1=Yes0=No

FICHE SIGNALETIQUE

Nom: DEMBELE

Prénom: Mohamed Émile

Titre: Études clinique, paraclinique et génétique des Épilepsies myocloniques progressives (EMP) au service de neurologie du CHU Point "G"

Année: 2018

Ville de soutenance: Bamako

Pays d'origine: Mali

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie (FMOS) et de la Faculté de la Pharmacie (FAPH).

Secteur d'intérêt: Neurologie, Neurogénétique, Biologie moléculaire, recherche scientifique.

Résumé: Cette étude a concerné des patients souffrant d'épilepsie myoclonique progressive vus dans le Service de Neurologie du C.H.U du Point "G" de Mars 2014 à Février 2017. Elle s'était déroulée en deux phases: une première phase clinique et une seconde phase de biologie moléculaire.

Sur les 141 familles enrôlées pendant la période d'étude, cinq familles dont huit patients, répondant aux critères d'inclusion étaient retenues, soit une prévalence d'environ 3,55%.

L'âge moyen de début était de 9,3 ans avec des extrêmes allant de 1 à 16 ans. La tranche d'âge 6-10 ans était la plus représentée, soit 50%. Le sexe masculin était prédominant avec un sex ratio de 7:1.

Les régions de Kayes et Koulikoro étaient les plus représentées, soit 40% chacune avec une variabilité ethnique (Bambara, Soninké, Malinké, Peulh, Senoufo) soit 20% chacune.

La transmission autosomique récessive était le modèle héréditaire le plus retrouvé, soit 80% et l'antécédent majeur était la notion de consanguinité parentale, soit 60%.

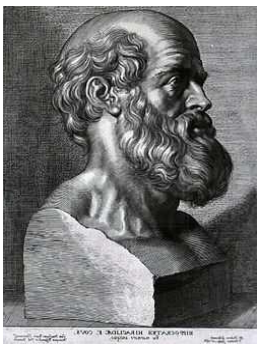
Tous nos patients avaient consulté pour des crises épileptiques et les symptômes dominants étaient les myoclonies retrouvées chez 87,5%, suivis des CGTC, de la dysarthrie, des troubles cognitifs chez 50% des cas chacun.

L'EEG a retrouvé un rythme de fond ralenti avec des pointes-ondes généralisées chez 5 de nos patients soit 62,5%, une photosensibilité était retrouvée chez 37,5%. L'atrophie cérébelleuse a été constatée chez deux patients, soit 25% des cas. Le test génétique était négatif dans une famille soit 12,5%.

Le traitement était majoritairement à base d'association Valproate de sodium et Clonazepam avec une diminution de la fréquence des myoclonies et des CGTC.

Nous avons enregistré un cas de décès suite à l'évolution de la maladie.

Mots clés : Épilepsie myoclonique progressive, fréquence, génétique, traitement, évolution, Mali.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque ! **Je le jure !**