

## EPILEPSIES MYOCLONIQUES PROGRESSIVES AU SERVICE DE NEUROLOGIE DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DU POINT "G".

### Progressive myoclonic epilepsy in the department of neurology of the University Teaching hospital Point "G".

Dembélé M E<sup>1</sup>, Cissé L<sup>2</sup>, Diarra S<sup>1,3</sup>, Yalcouyé A<sup>1</sup>, Taméga A<sup>1</sup>, Bocoum A<sup>1</sup>, Maïga A B<sup>1</sup>, Diallo S H<sup>1,4</sup>, Coulibaly T<sup>1,2</sup>, Diallo S<sup>4</sup>, Simaga A<sup>5</sup>, Grunseich C<sup>3</sup>, Kéita M<sup>1,6</sup>, Coulibaly MB<sup>7</sup>, Fischbeck KH<sup>3</sup>, Maïga Y<sup>1,4</sup>, Guinto C O<sup>1,2</sup>, Landouré G<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup>Faculte de médecine et d'odontostomatologie, Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako, Mali ; <sup>2</sup>Service de Neurologie, CHU du Point "G", Bamako, Mali; <sup>3</sup>Neurogenetics Branch, NINDS, NIH, Bethesda, MD; <sup>4</sup>Service de Neurologie, CHU de Gabriel Touré, Bamako, Mali; <sup>5</sup>Institut d'Ophthalmologie Tropicale de l'Afrique, Bamako, Mali; <sup>6</sup>Service d'ORL, CHU de Gabriel Touré, Bamako, Mali; <sup>7</sup>Malaria Research and Training Center, University of Sciences, Techniques and Technologies of Bamako, Bamako, Mali.

**Auteur correspondant:** Dr. Guida Landouré, Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali, Tél: +223 76 36 34 68, Fax: +223 20 22 96 58; BP 1805, email: guida@icermali.org.

### RÉSUMÉ

**But:** Les épilepsies myocloniques progressives (EMP) sont un groupe hétérogène de pathologies associant des crises épileptiques et d'autres atteintes neurologiques et non neurologiques. Nous proposons de caractériser des patients présentant des symptômes d'EMP et identifier le désordre génétique sous-jacent. **Méthodes :** Après un consentement éclairé, les patients vus dans le protocole des maladies neurologiques héréditaires et présentant des signes d'épilepsie sans cause secondaire ont été cliniquement évalués sur une période de trois ans dans le Service de Neurologie du CHU Point "G". L'EEG, une imagerie cérébrale et des examens biologiques étaient réalisés afin de consolider notre diagnostic. L'ADN était extrait pour les analyses génétiques. **Résultats :** Cent quarante et une familles dont cinq familles d'EMP totalisant huit cas étaient enrôlées. Les symptômes dominants étaient les myoclonies dans 87,5% (N=8), suivies des crises généralisées tonico-cloniques et troubles cognitifs dans 50%, chacun. Une notion de consanguinité parentale était retrouvée dans 60% et la transmission autosomique récessive évoquée dans 80% (N=5). L'EEG était pathologique dans 62,5% et l'imagerie montrait une atrophie ponto-cérébelleuse dans 25% (N=8). L'association valproate de sodium et clonazépam était le traitement principal. Un cas de décès était enregistré. **Conclusion :** Nous rapportons cinq familles d'EMP au Mali avec une possibilité de découverte de nouveaux gènes. **Mots-clés:** Épilepsie myoclonique progressive, clinique, panel de gènes, Mali

### SUMMARY

**Aims:** Progressive Myoclonic Epilepsy (PME) is a heterogeneous group of pathologies associating epileptic seizures and other neurological and non-neurological disorders. We aim to characterize patients with symptoms of PME and identify the underlying genetic disorder. **Methodology:** After informed consent, the patients seen in the protocol for hereditary neurological diseases and presenting signs of epilepsy without a secondary cause were clinically evaluated over a three-year period in the Department of Neurology of the CHU Point "G". EEG, brain imaging and laboratory tests were performed to consolidate our diagnosis. DNA was extracted for genetic analysis. **Results:** 141 families including five families with PME totaling eight cases were enrolled. The dominant symptoms in our patients were myoclonus in 87.5% (N = 8), followed by GTCS and cognitive impairment in 50%, each. A notion of parental consanguinity was found in 60% and autosomal recessive transmission evoked in 80% (N = 5). The EEG was pathological in 62.5% and imaging showed ponto-cerebellar atrophy in 25% (N = 8). The combination of sodium valproate and clonazepam was the main treatment. One case of death was recorded. **Conclusion:** We report cases of PME in Mali with a possibility of discovering new genes. **Keywords:** Progressive myoclonic epilepsy, clinical, gene panel, Mali

### INTRODUCTION

Les épilepsies myocloniques progressives (EMP) sont un groupe hétérogène de pathologies le plus souvent familiales, parfois sporadiques, associant des crises épileptiques qui sont typiquement de type généralisé, avec des crises tonico-cloniques (CGTC), des crises myocloniques (CGM), mais aussi, selon l'étiologie, des absences atypiques et des crises focales. Une atteinte neurologique (ataxie, démence, atteintes sensorielles) peut être associée aux myoclonies et contribue à la sévérité de la maladie [1-3]. Ce sont des

maladies rares, de sévérité et de pronostic très variables [1]. Bien que leurs formes caractéristiques commencent le plus souvent chez le grand enfant ou l'adolescent, les EMP peuvent se manifester à divers âges et leur distinction des épilepsies généralisées idiopathiques à la phase initiale n'est pas toujours aisée [2,3]. Leur fréquence réelle n'est pas connue, en particulier dans le tiers monde, mais elles représentent moins de 1% de l'ensemble des épilepsies [1,4] et la prévalence de ses différentes formes varie en fonction du pays et du contexte ethnique [1,2]. Ainsi, la

maladie d'Unverricht-Lundborg (MUL) est prédominante à l'Île de la Réunion et dans des cultures avec une forte consanguinité telle qu'en Afrique du Nord; de même que la Maladie de Lafora (ML) dans l'État de Karnakata au Sud de l'Inde [1,5].

En dépit des avancées notables tant sur le plan diagnostique (biologie moléculaire, biochimie, histologie) que thérapeutique; ces maladies restent graves et l'essentiel de leur traitement est à présent symptomatique [2,3]. La littérature rapporte peu de cas en Afrique au sud du Sahara; seulement une famille de ML a été décrite au Mali dans une étude de 27 familles souffrant de diverses maladies neurogénétiques [6].

Cependant, les données de la littérature montrent que la rareté des EMP est relative surtout dans des pays comme le nôtre où la consanguinité est courante. Compte tenu de cette réalité socioculturelle; les EMP ne devraient être si rares dans la sous-région. Nous avons ainsi décidé de mener une étude plus élargie pour faire l'état des lieux de ces maladies au Mali.

## MÉTHODOLOGIE

Cette étude s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU Point "G". Il s'agissait d'une étude de recherche active, longitudinale et descriptive qui s'est déroulée de Mars 2014 à Février 2017, soit sur une période de trois ans. 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) numéro U01HG007044 et approuvé par le comité d'éthique de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS) sous le numéro N°2017/149/CE/FMPOS. Ont été inclus, les patients présentant les signes d'EMP avec ou sans note familiale et aussi les parents proches, affectés ou non, après un consentement éclairé. Les patients ont bénéficié d'un examen clinique complet.

L'ADN a été extrait à partir du sang périphérique pour l'analyse génétique. Un panel de gènes (126 gènes + ADN mitochondrial) impliqués dans les épilepsies a été testé. Le gène *CSTB*, responsable de la MUL, a été testé dans une famille dont la présentation clinique faisait évoquer cette forme. Pour cela, des amorces couvrant la répétition d'un dodecamère (CCCCGCCCGCG) mutée dans cette maladie ont été désignées dans notre laboratoire et commandées chez IDT DNA (Integrated DNA Technologies, Coralville, IA, USA). Une PCR et un séquençage de nouvelle génération selon les méthodes standard ont été réalisés. D'autres examens complémentaires tels que la numération formule sanguine (NFS), la vitesse de sédimentation (VS), la glycémie, l'ionogramme sanguin, la créatininémie, l'électroencéphalographie (EEG) et l'imagerie

cérébrale [Tomodensitométrie (TDM) et/ou Imagerie par résonance magnétique (IRM)] ont été réalisés pour asseoir le diagnostic. De plus, des consultations spécialisées [ophtalmologique, oto-rhino-laryngologique (ORL) et cardiologique], selon l'orientation clinique et les plaintes des patients, ont été réalisées afin de compléter le tableau clinique. Un traitement symptomatique a été donné au besoin et un pédigrée de la famille était construit. Une réévaluation tous les 6 mois était proposée pour le suivi. Par ailleurs, les données et échantillons ont été codifiés et mis sous scellés.

## RESULTATS

De mars 2014 à février 2017, 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.

**Données épidémiologiques et sociodémographiques** : Sur les 141 familles enrôlées, cinq familles avec un total de huit patients présentaient le phénotype d'EMP, soit une fréquence de 3,55%. 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 de 11- 20 ans était la plus représentée avec une fréquence de 50% (N=8). Le sexe masculin était prédominant avec un sexe ratio de 7/1. Les régions de Kayes et Koulikoro étaient les plus représentées avec deux familles chacune soit 40% (N=5), suivies de la région de Sikasso soit 20%. Il n'y avait pas d'ethnie majoritaire et les cinq ethnies retrouvées étaient Bambara, Malinké, Peulh, Sénoufo et Soninké avec une famille chacune. Une notion de consanguinité parentale était rapportée dans trois familles (Figure 1A), soit une fréquence de 60% (N=5). La transmission autosomique récessive avait été évoquée dans quatre familles (N=5), soit 80%.

**Données cliniques** : Les symptômes survenaient dans la moitié des cas dans la tranche d'âge 6-10 ans. Les myoclonies étaient retrouvées chez sept de nos patients, soit une fréquence de 87,5% (N=8), suivies des crises généralisées tonico-cloniques (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'audition et la vision avec des fréquences respectives de 25 et 12,5%. Trois de nos patients, tous de la même famille, présentaient un syndrome extrapyramidal fait de rigidité et des mouvements choréiques (Tableau I).

**Données paracliniques** : L'EEG a été réalisée chez tous les patients et a retrouvé un rythme de fond ralenti sur lequel s'inscrivent des pointes-ondes généralisées chez les huit patients, soit 100%(Figure 2A) et une photosensibilité chez trois patients, soit 37,5% (N=8) (Figure 2B). Une imagerie cérébrale était

réalisée chez cinq patients, soit 62,5% (N=8). Il s'agissait d'une TDM cérébrale réalisée chez quatre des patients, soit 80% (N=5) et était anormale chez deux patients (50%, N=4), objectivant une atrophie ponto-cérébelleuse; et d'une IRM cérébrale réalisée chez un patient, soit 20% (N=5), montrant une atrophie ponto-cérébelleuse (Figure 1C).

**Données thérapeutiques :** Tous nos patients, soit 100% (N=8), ont bénéficié d'un traitement médicamenteux à base de Valproate de sodium à 30 mg/Kg par jour associé au Clonazépam 1 mg par jour. En plus de cette association, un de nos patients, soit 12,5%, a reçu de la Lamotrigine 100 mg par jour et du Piracétam à la dose de 2400 mg par jour en raison de la persistance des crises.

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

Nous avons enregistré un cas de décès après 19 ans d'évolution dans un contexte d'état de mal myoclonique.

**Données génétiques :** Le séquençage du panel de gènes causant les épilepsies a été négatif dans la seule famille dans laquelle cette analyse a été réalisée. En plus, le séquençage du premier exon du gène candidat *CSTB* responsable de la MUL a montré trois expansions du dodecamère CCCC GCCCGCG chez le patient index et un parent (**Figure 1D**), ce qui est normal. D'autres analyses génétiques, notamment le séquençage de tout l'exome sont en cours dans cette famille mais aussi dans le reste des familles.

## DISCUSSION

Durant la période de l'étude, nous avons enrôlé 141 familles dont 5 familles d'EMP, représentant 3,55% des pathologies neurologiques héréditaires vues. Ce résultat confirmerait ainsi l'existence des EMP dans notre pays [6].

L'âge moyen de début des symptômes dans notre étude était de 9,25 ans. Cette moyenne d'âge concorde avec celle rapportée dans la littérature qui se situerait chez le grand enfant ou l'adolescent avec une possibilité d'apparition à des âges très variables [1,3,7].

La prédominance masculine retrouvée dans notre étude a été rapportée dans d'autres études même si dans de faibles proportions que la nôtre [8]. Par contre, d'autres études ont rapporté une prédominance féminine [9]. Ces différences pourraient s'expliquer par la faible taille de notre cohorte ou la focalisation de certaines de ces études sur un type d'EMP bien défini.

Il n'y a pas eu de prédominance ethnique dans notre étude. Cependant, une notion de consanguinité parentale était retrouvée dans plus de la moitié des familles, ce qui corrobore

les résultats d'autres études faites sur des populations à forte tendance consanguine [7,10].

Les myoclonies étaient retrouvées dans la majorité des cas, suivies des CGTC, de la dysarthrie et des troubles cognitifs. Des troubles neurologiques tels que les signes extrapyramidaux et l'ataxie et d'autres troubles extra-neurologiques tels que la baisse de l'acuité visuelle et la surdité neurosensorielle étaient retrouvés dans des proportions plus basses. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature qui font état d'une prédominance nette des myoclonies associées à d'autres types de crises épileptiques [9]. Les autres atteintes neurologiques ou extra-neurologiques telles que les troubles visuels et auditifs ont été rapportés dans la littérature de façon variable en fonction des étiologies et de la taille des échantillons [1,3,6,7].

L'EEG était anormal chez tous nos patients et a retrouvé majoritairement un rythme de fond ralenti avec des pointes et pointes-ondes généralisées mais aussi une photosensibilité dans plus d'un tiers des cas. Ces données sont conformes à celles de la littérature qui rapportent sur l'EEG un rythme de fond qui peut être normal au début de la maladie puis devient anormal par la suite [2,11,12]; nos patients étant vus après plusieurs années d'évolution de leur maladie. Des études rapportent que la photosensibilité est typique [13]. Plusieurs études [14] ont rapporté que l'imagerie cérébrale peut être normale ou peut montrer une atrophie cérébelleuse et moins souvent, une atrophie cérébrale ; ce que confirme notre étude dans laquelle une atrophie cérébelleuse ou ponto-cérébelleuse a été retrouvée dans la majorité des cas.

Nous avons enregistré un cas de décès lié à l'aggravation du tableau clinique dans un contexte d'état de mal épileptique avec troubles respiratoires; confirmant ainsi les données de la littérature qui rapportent un pronostic défavorable des EMP [7].

Compte tenu du caractère stigmatisant et handicapant de ces pathologies pour le patient et son entourage, une prise en charge psychologique et sociale permettrait de diminuer leur impact négatif. Il serait utile de mener une étude sur la répercussion psychosociale de cette maladie sur un large échantillon afin de trouver des approches psychothérapeutiques et d'engagement communautaire permettant d'amoinrir le poids social sur les patients et leurs familles.

Le test du panel de gènes responsables d'épilepsie a été négatif dans une famille avec un tableau clinique inhabituel ainsi que le séquençage du gène candidat *CSTB* qui n'a montré que trois expansions du dodecamère CCCC GCCCGCG. Ce qui considéré comme normal (expansion devient pathologique de 30 à 150 expansions). Ceci suggérerait une nouvelle

forme génétique qui confirmerait la diversité génétique de la population malienne comme montrée dans d'autres études. En effet, des études de maladies monogéniques sur la population africaine ont montré que des variants retrouvés dans la population caucasienne n'expliquent pas le tiers des cas africains. D'où l'importance d'utiliser des procédés de ratissage large tels que le séquençage de tout l'exome ou de tout le génome dans l'étude de familles africaines.

## CONCLUSION

Cette étude confirme la présence des EMP dans notre pays. La forte prévalence de la consanguinité et de cas similaires suggèrerait une origine probablement génétique. Avec l'accès de plus en plus facile aux analyses génétiques, de futures investigations pourraient élucider les anomalies génétiques découvertes ailleurs ou d'identifier de nouveaux variants ou entités génétiques permettant une avancée vers une meilleure compréhension des mécanismes étiologiques et la prise en charge thérapeutique.

**Conflits d'intérêts:** les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts, en termes scientifique, financier et personnel.

**Remerciements:** Nous remercions les patients et leurs familles. Ce travail a été financé par les fonds U01HG007044 du National Institute of Neurological Disorders and Stroke des USA, administrés par National Human Genome Research Institute faisant partie du NIH Common Fund, H3Africa Initiative.

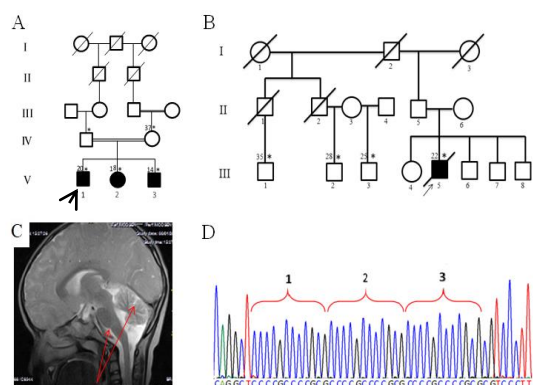
## REFERENCES

1. Genton P, Delgado-Escueta A, Serratosa MJ, Michelucci R, Bureau M. Les épilepsies myocloniques progressives. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta A, Tassinari CA, Thomas P et al. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. 5e éd. France: John Libbey Eurotext, 2013: 557-587.
2. Genton P, Bureau M. Les épilepsies myocloniques progressives : mythe ou réalité? *Epileptic Disorders*, 2004 ; 6: SI39-46.
3. Gaëtan L. Épilepsies myocloniques progressives : clinique, classification, démarche diagnostique. *Neurologie.com*, 2009; 1 (7): 186-190. doi:10.1684/nro.2009.0088
4. Berkovic SF, Andermann F, Carpenter S, Wolfe LS. Progressive myoclonus epilepsies : specific causes and diagnosis. *N Engl J Med*, 1986; 315: 296-305.
5. Acharya JN, Satishchandra P, Asha T, Shankar SK. Lafora disease in South India: a clinical, electrophysiological, and pathologic study. *Epilepsia*, 1993; (34): 476-487.
6. Traoré M, Landouré G, Motley W, Sangaré M, Mani H, Fischbeck KH et al. Novel mutation in the NHLRC1 gene in a Malian family with a severe phenotype of Lafora disease. *Neurogenetics*, 2009; 10: 319-323. doi.org/10.1007/s10048-009-0190-4.
7. Satishchandra P, Sinha S. Progressive myoclonic epilepsy. *Neurol India*, 2010; 58 (4): 514-522.
8. Sinha S, Satishchandra P, Gayathri N, Yasha TC, Shankar SK. Progressive myoclonic epilepsy: A clinical, electrophysiological and pathological study from South India. *J Neuro Sci*, 2007; 252 (1):16-23.
9. Moulard B, Darcel F, Mignard D, Jeanpierre M, Genton P, Cartault F, et al. L'épilepsie myoclonique progressive de type Unverricht-Lundborg sur l'île de la Réunion. *Epilepsies*, 2002; 14 (2): 99-106.
10. Van Bogaert P. KCTD7-related progressive myoclonus epilepsy. *Epileptic Disorders*, 2016; 18 (s2): S115-119.
11. Kinrions P, Ibrahim N, Murphy K, Lehesjoki A-E, Järvelä I, Delanty N. Efficacy of levetiracetam in a patient with Unverricht-Lundborg progressive myoclonic epilepsy. *Neurology*, 2003; 60(8):1394-1395.
12. Kyllerman M, Sommerfelt K, Hedstrom A, Wennergren G, Holmgren D. Clinical and Neurophysiological Development of Unverricht-Lundborg Disease in Four Swedish Siblings. *Epilepsia*, 1991; 32 (6): 900-909.
13. Berkovic SF, So NK, Andermann F. Progressive Myoclonus Epilepsies: Clinical and Neurophysiological Diagnosis. *J Clin Neurophysiol*, 1991; 8 (3): 261-274.
14. Mascalchi M, Michelucci R, Cosottini M, Tessa C, Lolli F, Riguzzi P, et al. Brainstem involvement in Unverricht-Lundborg disease (EPM1): An MRI and proton MRS study. *Neurology*, 2002; 58 (11): 1686-1689.

**Tableau I:** Résumé des signes clinique et paraclinique importants

**Table I:** Summary of important clinical and laboratory findings

Signes clinique et paraclinique		Nombre	%
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
EEG	Anormal	8	100
	Photosensibilité	3	37,5
Imagerie cérébrale (IRM et TDM)(N=5)	Normale	2	40
	Anormale	3	60



**Figure 1:** Caractéristiques cliniques de quelques familles: A) Pédigrée d'une famille avec consanguinité parentale dont toute la fratrie est atteinte de la même maladie. B) Pedigree d'une famille sans consanguinité apparente dans laquelle un seul membre est atteint (flèche noire). C) IRM cérébrale d'un patient index montrant une atrophie ponto-cérébelleuse (flèches rouges). D) Chromatogramme de la séquence couvrant la répétition de dodécamère sur le premier exon du gène *CSTB* chez le patient index. Remarquez qu'il n'y a que trois répétitions (accolades rouges).

**Figure 1:** Clinical features of some families: A) Pedigree of a family with parental consanguinity in which all siblings are affected with the same disease. B) Pedigree of a family with no apparent consanguinity in which only one family member

is affected (black arrow). C) Brain MRI of an index patient showing ponto-cerebellar atrophy (red arrows). D) Chromatogram of the sequence covering the dodecamer repeat expansion on the first exon of *CSTB* gene in the index patient. Note that there are only three repeats (red brackets).



**Figure 2:** EEG d'un patient index montrant un rythme de fond ralenti, des pointes-ondes et des polypointes-ondes généralisées (flèches noires): A) Yeux ouverts et B) Aggravation après unestimulation lumineuse intermittente (SLI). **Figure 2:** EEG of index patient showing slow background rhythm, spike waves and generalized polyspike waves (black arrows): A) Eyes open and B) Worsening afterintermittent photic stimulation (IPS).