

Ministère de l'enseignement supérieur
Et de la recherche scientifique

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple Un But Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

FACULTÉ DE MÉDECINE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021



U.S.T.T-B

N°.....



TITRE

**ETUDE CLINIQUE ET GENETIQUE DES
EPILEPSIES FAMILIALES DANS LE SERVICE
DE NEUROLOGIE DU CHU DU POINT "G" DU 21
JUILLET 2014 AU 30 JUIN 2021.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 19/11/2021 devant la Faculté de Médecine et
d'Odontostomatologie du Mali

par : Mr Ephrata Samuel MEFOUNG

Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

Jury

Président : Pr Mahamadou TRAORE
Membre : Dr Karamoko NIMAGA
Co-directeur : Dr Guida LANDOURE
Directeur : Pr Cheick Oumar GUINTO

DEDICACES

Je dédie ce travail au Dieu tout puissant, l'Alpha et l'Oméga, Dieu trois fois saint, Père Eternel, lion de la tribu de Juda, créateur de la terre et des cieux, rédempteur de l'humanité, auteur de ma foi et guide de mon âme. Tu es celui qui a conduit mes pas dans tes sentiers, tu m'as guidé dans mes choix et a rendu possible ces instants. Tu m'as accordé force, courage, santé et intelligence pour mener à bien ce travail. Tu mérites la louange, la gloire et l'adoration aux siècles et des siècles.

MES REMERCIEMENTS

A mon seigneur et sauveur Jésus-Christ, rédempteur de l'humanité, toi qui as versé ton sang à Golgotha pour me racheter, tu es l'auteur du souffle qui m'anime. Je te remercie pour la force et la santé que tu m'as accordée pour mener à bien ce travail.

A ma mère Kossoni Boyoguéno Sophie

Toi qui m'as supporté durant 10 mois et une semaine, tu as comblé mon enfance d'un amour sans pareil et tu m'as toujours soutenu dans mes choix. Tes conseils n'ont jamais été un sujet de scandale loin de toi, et toutes les valeurs morales que tu as su m'inculquer m'ont accompagné dans mes prises de décision jusqu'à ce jour. Je te remercie énormément pour tout ce que tu as fait pour moi, sans toi, je ne serais pas là où je suis. Que Dieu tout puissant de bénisse sans limites, qu'il t'accorde longévité et santé.

A mon père Mefouma Nkama Gabriel

Tu m'as montré la voie à suivre depuis ma petite enfance, et tu ne m'as jamais imposé tes choix de carrière. Ton soutien dans mes choix a été le fondement de ma persévérance, et ta ténacité est l'une des qualités que j'espère avoir acquis de toi. Tu m'as prodigué une éducation qui ne m'a jamais été reprochée, tu m'as appris le sens de la responsabilité depuis les classes élémentaires, et quand est venu le moment, tu m'as fait confiance et m'as donné le gouvernail de mon avenir. Ton souhait de me voir médecin depuis l'âge de 10 ans est bien sur le point de se réaliser et pour tout, je te remercie. Que Dieu tout puissant qui t'a relevé après des mois dans le coma te fasse vivre la gloire, qu'il te bénisse à tous égards, et qu'il t'accorde santé et longévité.

A ma chère et tendre grande Sœur bien aimée Katchang Pierrette Sidoine

Ma deuxième mère, ma compagne de toutes les situations. Deux ans de différence mais on dirait celle qui m'a enfanté. Tu as usé de beaucoup d'amour et de tendresse envers moi, alors que je ne te le rendais pas. Depuis mes classes de maternelle, tu te privais déjà de ton goûter à mon profit, malgré toutes tes propres difficultés, tu es restée la même jusqu'à ce jour, faisant de mon bien-être une priorité absolue. Tu as toujours été un modèle pour moi, ton intelligence à l'école est une qualité que j'ai beaucoup louée et cela m'a poussé à travailler doublement pour rivaliser avec toi. Tu m'as tenu la main dans pratiquement tout ce que j'ai

entrepris, même loin de toi en terre étrangère, je n'ai jamais ressenti ton absence, tu ne t'es jamais lassée de me motiver à être meilleur. Durant la rédaction du présent document, tu as été le moteur de mes réalisations, si tu ne m'avais pas donné le tempo, je n'y serais jamais arrivé. Autant mes problèmes ont été les tiens, les tiens seront miens autant que dureront nos jours. Sincèrement, les pages de ce document seraient très insuffisantes pour t'exprimer toute ma gratitude. Reçois mes profonds remerciements, que Dieu tout puissant te bénisse sans restriction, qu'il te comble de ses bienfaits, qu'il conduise ton âme, qu'il t'accorde tes vœux et même les plus secrets, qu'il t'accorde longévité, succès et santé, que tu trouves grâce chez tous ceux qui poseront les yeux sur toi.

A ma petite sœur Kossoni Boyomo Priscille

Tu m'as forcé à croire en responsabilité et cette valeur s'accommode bien au métier pour lequel j'ai opté. Tu m'as témoigné beaucoup d'affection et de respect, et quand j'avais besoin d'une oreille, tu as toujours su mettre la tienne à ma disposition. Merci pour tout, que Dieu tout puissant te le rende au centuple.

A mon regretté grand frère Nkama Cyril Augustin

Tu nous as quittés très tôt, cependant, les techniques de dessin que tu m'as appris alors que je n'avais que 5 ans, m'ont été utiles dans la compréhension de l'anatomie humaine. Ton apport dans mon cursus ne sera jamais négligé.

A mon cousin Ambassa Simon Pierre

Mon compagnon de tous les temps, tu as toujours été un bon grand frère pour moi, tu as été celui qu'aurait été feu Augustin pour moi. Tu as toujours tout partagé avec moi, et tu as su me supporter malgré mes défauts. Mes remerciements ne seront jamais à la hauteur de ton implication dans ma vie, néanmoins je te souhaite beaucoup de bonheur, santé, longévité et succès.

A mon beau-frère Dr Bidjeck Mathias

Je ne cesserais de t'appeler tonton, j'ai toujours le souvenir de tes conseils, et mon admiration pour toi m'a bien conduit dans ce domaine que tu pratique de façon très exemplaire. Ton aide s'est faite ressentir à tous les niveaux, tu as pris en charge mes parents, oncles et tantes sans faire abstention. Je ne saurais jamais t'exprimer toute ma gratitude, que cela te soit rendu au centuple.

Au Docteur Mafoma Rosine

Tu n'avais rien à gagner en m'orientant vers la FMOS, mais tu l'as fait quand bien d'autres m'avaient fermé les portes, tu m'as promis la réussite, et tes vœux se sont réalisés. Je ne te dirai jamais assez de merci, reçois l'expression de ma gratitude.

Au Docteur Achille Jipap

Mon père de Bamako, toi qui as pris à tes propres frais le dépôt de mon dossier à la FMOS, tu m'as par ce biais donné une chance d'accéder à une formation de qualité au moment où beaucoup d'autres dans le besoin n'en ont pas trouvé. Que Dieu tout puissant te le rende au centuple, et que ta descendance soit traitée aussi bien que tu l'as fait pour moi.

A Sadio Diallo

Ce travail n'aurait pas été possible sans toi. Tu as été un très grand soutien pour moi, tant dans les épreuves que dans la joie, une source d'inspiration. Même quand mon moral était au plus bas, tu savais m'apporter les mots appropriés, me motivant toujours à repousser mes limites. J'ai beaucoup appris de toi durant ces années, ta détermination, ta capacité à garder le calme devant les situations les plus difficiles, ton sens de l'écoute et ta force de caractère sont des attitudes que j'ai louées et continuerai d'appliquer au chevet de mes patients s'il m'est accordé d'exercer. Je ne te remercierai jamais assez pour cette aide précieuse, que Dieu te bénisse, autant que durent tes jours, qu'il te récompense.

A Djénéba Sidibé

D'une rencontre accidentelle tu es devenu une amie, et plus qu'une amie, tu es une sœur pour moi. Je n'ai pas rencontré assez de personnes aussi simples que toi. Tu as comblé les espaces vides qu'avaient laissés mes multiples connaissances antérieures, et tu as su me faire tenir parole là où j'ai fait des promesses à mes parents. Si je performais dans les évaluations, c'est aussi en partie grâce à la préparation psychique que tu me prodiguais. Je ne pourrai jamais te remercier assez, reçois l'expression de ma gratitude, et sois béni tout comme ta descendance.

A mes oncles et tantes : feu **Béyégué Nkama Louis, Mokong Nkama Marie Thérèse, Ntang Boyoguéno Gabriel, Guéwoada Boyoguéno Honorine, Boyomo Boyoguéno Jean-Baptiste, Ayangma Boyoguéno Joseph**, je vous remercie pour les efforts fournis à mon endroit, vos conseils ainsi que votre soutien.

A mes cousins et cousines : **Nkama Bényégué Honoré, Agondo Bényégué Solange, Badang Hubert, Okala Benjamin, Agnabana Savitri, Keyi Ruth, Nkama aimé Césaire, Bassanguena Ntang Daniel, Boyoguéno Boyomo Elisée, Mafoma Salomé, Nkomidio Ambassa Barbara, Ambadian Ambassa Rosalie, Irène Adoubé, Mamba Yvonne, Mokong Boyomo Dorcas, Kesseng Madeleine, Katsang Armelle, Boussougué Gabriel, Onana, Mpono Aloumbé Mathurin, Katsang Jeanne**, vos conseils et votre soutien ont été comme une pierre angulaire au fondement de mon édifice.

A la République du Mali

Ma terre d'accueil, si tu n'avais été ouverte pour moi, rien de ce travail n'aurait été possible. Que le tout puissant bénisse le Mali.

A la république du Cameroun

Tu m'as vu naître et grandir, tu m'as offert une éducation nécessaire pour franchir la barrière du *numerus clausus*. Que le tout puissant te bénisse, mon Cameroun.

A mes amis et promotionnaires **Dr Monkam Ngoudjo Jaurel Brunel, Nzouékeu Tchakouté Ines Leandrie, Linda Fotsa et Lemale Ulrich**, je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils, votre patience et toutes les qualités dont vous avez usé pour pérenniser notre collaboration. Si c'était à refaire, je ne vous changerais contre aucun de ceux que je connais. Vous êtes une famille. Je vous souhaite prospérité, longévité et succès.

A l'équipe de Neurogénétique : Pr. **Mohamed Keïta**, Pr. **Mahamadou Traoré**, Pr. **Cheick O Guinto**, Pr. **Baba Koumare**, Pr. **Souleymane Coulibaly**, Pr. **Youssoufa Maïga**, Dr. **Hammadoun A Sanogo**, Dr. **Salimata Diallo**, Dr. **Hamidou O. Ba**, Dr. **Seybou H Diallo**, Dr. **Oumar Samassekou**, Dr. **Guida Landouré**, Dr. **Lassana Cissé**, Dr. **Thomas Coulibaly**, Dr. **Coulibaly Dramane**, Dr. **Souleymane Papa Coulibaly**, Dr. **Abdoulaye Yalcouyé**, Dr. **Salimata Diarra**, Dr. **Mohamad Emile Dembélé**, Dr. **Abdoulaye Bocoum**, Dr. **Alassane Baneye Maïga**, Dr. **Abdel Kader Cissé**, Dr. **Cheick Oumar Sidibé**, Dr. **Oumou Traoré**, Mr **Salia Bamba**, **Linda Fotsa**, **Aïssata Touré**, **Ibrahim Guindo**, **Moussa Aly Sangaré**, **Mahamadou Kotioubé**, **Kadiatou Diallo**, **Youssouf Ballo**, **Soumaila Niaré**, merci pour votre collaboration dans la réalisation de ce travail.

A mes encadreurs du service de Neurologie :

Pr. **Cheick Oumar Guinto**, Dr. **Mamadou Karembé**, Dr. **Guida Landouré**, Dr. **Thomas Coulibaly**, Dr. **Adama Sissoko**, Dr. **Zeinabou Koné**, Dr. **Toumani Coulibaly**, Dr. **Samba Djimdé**, Dr. **Abdoulaye Yalcoué**, Dr. **Mohamad Emile Dembélé**, Dr. **Oumou Traoré**, Dr. **Abdoulaye Bocoum**, Dr. **Aba Cissé**, Dr. **Kochene Chimène**, Dr. **Hassana Samir**, Dr. **Sangaré** sans oublier les autres, malgré la situation Covid-19 qui a tant ralenti le processus d'apprentissage, vous m'avez ouvert l'esprit sur cette filière médicale considérée comme la plus complexe. Merci pour vos enseignements.

Au Pr Cheick Oumar Guinto

Cher maître, au-delà de la pédagogie dans laquelle vous êtes incontesté, vous êtes un véritable guide, vos leçons ne se sont pas limitées à la neurologie mais vous m'avez appris les rouages de la responsabilité et renforcé notre sens de l'intégrité. Recevez longévité et santé, et que votre descendance soit traitée avec autant d'honneur que vous méritez.

Au Dr Thomas Coulibaly

Cher maître, votre sens de la pédagogie et votre simplicité sont des qualités que j'ai louées chez vous. Vous avez été à mon écoute tout à tous les niveaux, prenant en compte même mes difficultés extrascolaires. Recevez l'expression de toute ma gratitude.

Au Dr Guida Landouré

Cher maître, vous m'avez accueilli tel que je suis, sans distinction, aussi bien que je ne l'aurais rêvé, et vous m'avez offert l'opportunité de participer à ce projet de recherche qui ne cessera de m'enchanter. Votre rigueur dans le travail, vos méthodes pédagogiques, votre capacité de gestion et votre intellect forcent l'admiration. Vous êtes exceptionnel, incontestable maître de Neurogénétique, un exemple à suivre pour la jeune génération. Veuillez accepter l'expression de toute ma gratitude.

Au Dr Zeinab Koné

Chère maître, votre disponibilité à toutes les heures, durant les gardes vous n'hésitez pas à décrocher les appels à n'importe quelle heure quand vous étiez sollicitée. Votre ardeur dans le suivi des patients fera toujours l'objet de mon admiration. Veuillez recevoir l'expression de toute ma gratitude.

A Salia Bamba, un génie de la Bio-informatique.

Vous avez été d'une grande aide dans la réalisation de ce travail, votre disponibilité et votre sens de l'écoute ont été des qualités que j'ai louées. Merci pour vos efforts.

Aux autres internes du Service de Neurologie :

Moussa **Ziguimé**, Ali **Souleymanou**, Linda **Fotsa**, Aïssata **Touré**, Ibrahim **Guindo**, Moussa Aly **Samgaré**, Mahamadou **Kotiombé** et le tout nouveau Sounkalo **Koné**, les moments passés avec vous sont inoubliables, tant ceux qui ont été éprouvants que ceux qui nous ont rempli de joie, j'ai beaucoup appris de vous et ce travail est le résultat de vos efforts. Merci infiniment pour votre aimable collaboration.

A Aïssata Touré, ma coéquipière.

Notre collaboration n'a réellement pris de sens que dès le jour où nous avons formé l'équipe « Tigre », avec pour objectif de veiller en sentinelle sur l'ensemble des patients du Service de Neurologie chaque fois qu'il nous était donné de garder. Nous avons vécu un an dans le stress, la joie, la recherche et bien d'autres. Avec toi, j'ai appris à croire en relations humaines et je ne t'échangerais contre aucun coéquipier qui m'aurait été proposé. Je te souhaite longévité, santé et succès dans tout ce que tu entreprendras.

A mes externes du service de Neurologie

Fianyoh Jordane, **Ngueking** Alida, Tania **Nguépi**, Steve **Fokoua**, **Emmanuella**, merci pour les services rendus, merci pour votre collaboration, je vous souhaite de franchir les sommets et d'être les meilleurs.

Au personnel infirmier et les techniciens de surface, merci pour vos efforts dans la collaboration qui a été notre, vous m'avez été d'un grand secours, merci de tout cœur.

Au Dr Anicet Foka

Un ami, un frère, un aîné académique exceptionnel, tu as tenu la main à toute notre génération, nous montrant le chemin du succès. Ta sympathie, ta modestie et ta rigueur dans le travail font de toi un exemple à suivre.

Au Dr Salimata Koné

Une amie très généreuse, fidèle compagne, tu resteras à jamais gravée dans ma mémoire. Ton aide m'a été très précieuse dès mon arrivée à Bamako, tu m'as facilité l'intégration culturelle, tu m'as appris mes premiers mots en Bambara, et dans les tourments du numérus clausus, tes plats m'ont apporté force et sourire, depuis lors je te considérerai déjà comme ma réanimatrice, et voilà que tu te prépares à le devenir. Je te souhaite bonne carrière et de nombreuses bénédictions.

A mes aînés : **Dr Van Jule Nkamen, Dr Stéphan Owona, Dr Christian Kadjé, Dr Christian Siéléche, Dr Youssouf Kansaye, Dr Christelle**, merci pour votre confiance et vos enseignements, n'ont pas été nombreux ceux de mes aînés qui ont eu compassion pour moi comme vous.

A mes filleuls et disciples académiques : **Edouba Mvou Dési, Henga Vanessa, Omboudou Emanuel, Kiari Stéphan, Mediomme Ines, Fabiola Tagne, Noumsi Josepha Darline, Sally Zoua, Nyenkotch Merveilles (Ma fille de Bamako), Timéné Julie, Doussous Ninelle, Ezinsé Léa, Wabo Jaures, Franklin Ngotué, Denise Mbandi Noh, Farima coulibaly, Kadidiatou Wélé Diallo, Arthur Yepmou, Mariembé Rabiatoou Blanche, Mapoko Marianne, Noubissi Baudouin, Dongo Bertin, Hanane Kam, Nempeu Kevin 237, Mbilé Raphael, Kévin Yowan, Abada Sophie, Mingoudie Ernestine, Maurine Monthé, Doriane Monthé, Nina Tonfo**, vous êtes une famille pour moi, bonne chance dans vos différentes carrières.

A mes cofondateurs du Collectif ASSURANCE : Dr MonKam Jaurel, Dr Aristide Melingui et Dr Willy Fopoussi, ce fut un réel plaisir de briller à vos côtés, nous avons préparé les meilleurs étudiants de notre faculté pour le numérus et nos résultats seront encore scandés après nous.

A mes cofondateurs du Collectif ASSURANCE^{Plus} : Dr Monkam Jaurel, et anciens étudiants du collectif ASSURANCE (**Tsayo Darius, Arthur Yepmou, Moumonie Traoré dit Falcao, Kamgang Aubrey et Franklin Ngotué**), merci pour votre collaboration, avec vous j'ai beaucoup appris.

A mon staff de Génétique, Chimie Organique, Physiologie, Histologie et Physiologie : Tsayo Darius, Wabo jaures, Derrick Siéwé, Marianne Mapoko, Yowan Kevin, Henga Vanessa, quand le temps s'est fait rare pour continuer à encadrer

convenablement nos cadets, vous avez su prendre la relève et avec vous nous avons formé le major des majors de la FMOS.

Au différents **major Ezinsé léa, Dongo Berthin, Nina Tonfo, Fokam Vanelle**, et vices majors **Timéné Julie, Téwoussi Joël**, en brillant au sein de notre faculté, vous avez porté mon nom au-delà de mon champ d'action, renforçant ma confiance dans les connaissances que j'avais de la génétique. Je vous remercie pour la confiance et je vous souhaite bonne carrière.

A l'ensemble des étudiants du collectif ASSURANCE et ASSURANCE Plus, vos nombreuses questions m'ont toujours poussé à quitter ma zone de confort pour chercher encore plus, ce qui m'a maintenu dans l'apprentissage continu. Vous m'avez fait confiance et par celle-ci, j'ai osé la Neurogénétique, ma plus belle expérience en tant qu'étudiant. Merci à tous, bonne carrière à ceux qui sont avancés en classe, bonne chance au numérisé pour ceux qui le préparent.

Aux étudiants de la 11^{ième} promotion du numérisé, merci pour votre collaboration.

Au pasteur Baba Traoré et son équipe, Merci pour tous vos efforts à la réalisation de ce travail

Au Docteur Anoma Josué et sa famille, vous m'avez accueilli comme un fils alors qu'on ne se connaissait pas, vous avez été un tuteur très aimable et vos conseils m'ont été d'une aide précieuse. Je vous souhaite longévité, prospérité et santé.

**HOMMAGES
AUX
MEMBRES DU JURY**

A notre Maitre et Président du jury :

Pr. Mahamadou TRAORE

- Professeur honoraire de génétique à l'USTTB
- Co-investigateur de l'étude sur les pathologies neurologiques héréditaires au Mali
- Président de la Société Malienne de Génétique Humaine
- Membre du consortium Human Hereditary and Health in Africa (H3Africa)
- Membre de la Société Africaine de Génétique Humaine
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences

Cher maître, C'est un honneur et un réel plaisir que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples et importantes occupations. Vos qualités humaines et pédagogiques ainsi que votre rigueur scientifique font de vous un enseignant remarquable, modèle et respecté de tous.

Cher maître, veuillez agréer l'expression de notre plus profond respect.

A notre maitre et juge

Docteur Karamoko NIMAGA

- Médecin, Directeur de la clinique médicale "DINANDOUGOU" de Markacoungo
- Médecin épidémiologiste et épileptologue
- Membre et formateur à l'académie Européenne d'Epilepsie (EUREPA)
- "Tête" du Réseau-Action Recherche sur les Epilepsies au Mali(RARE) et du Réseau Santé Mentale
- Président de la ligue Malienne contre l'épilepsie
- Président de l'Alliance du Secteur Privé pour la Promotion de la Santé au Mali (ASP-PSM)
- Membre de la Société Malienne de Santé Mentale (SOMASAM)
- Prix d'Excellence du Prince Mahidol de Thaïlande.

Cher Maître, nous nous réjouissons de vous avoir comme membre du jury. Votre disponibilité, votre simplicité, ainsi que votre qualité d'homme de science ont contribué à l'amélioration de ce travail.

Veillez accepter, cher maitre notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Co-directeur de Thèse

Docteur Guida LANDOURE

- 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, vous nous avez accueillis dans la simplicité et de la façon la plus aimante que nous aurions pu imaginer. Votre modestie, votre dynamisme, votre endurance, votre sens du travail d'équipe, votre attachement à la recherche scientifique et votre réalisme font de vous un modèle à suivre. Nous ne saurions vous cacher notre désir de marcher dans l'empreinte de vos pas. Nos remerciements ne seront jamais suffisants pour vous exprimer notre gratitude.

A notre Maître et Directeur de Thèse

Professeur Cheick Oumar GUINTO

- Professeur 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 fondateur de la Société Malienne de Neurosciences
- Président de la Société de Neurologie du Mali
- Vice-président de la ligue Malienne contre l'épilepsie
- Membre de la société Africaine de Neurosciences (SONA)
- Membre du Consortium H3Africa

Cher maître, nous avons été conquis par votre grande sympathie et vos méthodes pédagogiques. Votre sens de la responsabilité, votre sens de l'écoute, votre disponibilité et vos aptitudes à gérer les ressources humaines font de vous un modèle à suivre pour notre génération. Vous avez su faire régner une atmosphère favorisant un apprentissage facile dans le Service de Neurologie du CHU point G. veuillez recevoir l'expression de toute notre gratitude.

ABBREVIATIONS

ABAT: 4-aminobutyrate aminotransferase	CACNA1A: calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A
ABCC8: ATP binding cassette subfamily C member 8	CACNA1H: calcium voltage-gated channel subunit alpha1 H
ACADSB: acyl-CoA dehydrogenase short/branched chain	CACNA2D2: calcium voltage-gated channel auxiliary subunit alpha2delta 2
ACSF3: acyl-CoA synthetase family member 3	CACNB4: calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 4
ADSL: adenylosuccinate lyase	CADD: Combined Annotation dependent depletion
ALDH5A1: aldehyde dehydrogenase 5 family member A1	CAE: Childhood Absence Epilepsy
ALDH7A1: aldehyde dehydrogenase 7 family member A1	CDKL5: cyclin dependent kinase like 5
ALG11: alpha-1,2-mannosyltransferase	CHRNA2: cholinergic receptor nicotinic alpha 2 subunit
AMPA: alpha-methyl-propionic acid	CHRNA4: cholinergic receptor nicotinic alpha 4 subunit
AND: Acide Désoxyribonucléique	CHRN2: cholinergic receptor nicotinic beta 2 subunit
ARHGEF9: Cdc42 guanine nucleotide exchange factor 9	CHU: Centre Hospitalier Universitaire
ARN: Acide ribonucléique	CLCN2: chloride voltage-gated channel 2
ARX: aristaless related homeobox	CLN3: ceroid-lipofuscinosis, neuronal 3 battenin
ATIC: 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase	CLN5: ceroid-lipofuscinosis, neuronal 5 intracellular trafficking protein
ATP6AP2: ATPase H ⁺ transporting accessory protein 2	CLN6: ceroid-lipofuscinosis, neuronal 6 transmembrane ER protein
AUTS2: activator of transcription and developmental regulator	CLN8: ceroid-lipofuscinosis, neuronal 8 transmembrane ER and ERGIC protein
BLAST: Basic Local Alignment Search Tool	CNTNAP2: contactin associated protein like 2
BOLA3: bolA family member 3	COG7: component of oligomeric golgi complex 7
BZD: Benzodiazépine	
CACNA1A: calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A	

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
CSTB: cystatin B
CSTB: cystatin B
CTCG: crises tonico-cloniques généralisées
CTSD: cathepsin D
D2HGDH: D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase
dbSNP: Single Nucleotide Polymorphism Database
DNAH17: Dynein Axonemal Heavy Chain 17
DNAJC5: DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C5
DPAGT1: dolichyl-phosphate N-acetylglucosaminophosphotransferase 1
DYRK1A: dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A
EAAT2: Excitatory amino acid transporter 2
EDTA: Ethylenediamine tetraacetic acid
EEG : Électroencéphalogramme
EFHC1: EF-hand domain containing 1
EFNAD : Epilepsie frontale nocturne autosomique dominante
EME : Etat de mal épileptique
EMP : Epilepsie myoclonique progressive
ENMG : électroneuromyographie

EPM1b: epilepsy, progressive myoclonus type 1b laforin glucan phosphatase
EPM2A: epilepsy, progressive myoclonus type 2A laforin glucan phosphate
EPR : Epilepsie à Paroxysme Rolandique
ETHE1: ethylmalonic encephalopathy 1 persulfide dioxygenase
FARS2: phenylalanyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial
FASTKD2: FAST kinase domains 2
FH: fumarate hydratase
FMOS : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
FOLR1: folate receptor 1
FOLR1: folate receptor 1
FOXG1: forkhead box G1
GABA: acide gamma-aminobutyrique
GABA-A : récepteur GABA de type A
GABRA1: gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha1 subunit
GABRA1: gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha1 subunit
GABRB3: gamma-aminobutyric acid type A receptor beta3 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
GABRG2: gamma-aminobutyric acid type A receptor gamma2 subunit
GAERS: Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg

GAMT: guanidinoacetate N-methyltransferase	JAЕ : Juvenile absence epilepsy
GAT1: acide gamma-aminobutyrique transporter 1	KCNH2: potassium voltage-gated channel subfamily H member 2
GATM: glycine amidinotransferase	KCNJ11: potassium voltage-gated channel subfamily J member 11
GCK: glucokinase	KCNQ2: potassium voltage-gated channel subfamily Q member 2
GFM1: G elongation factor mitochondrial 1	KCNQ3: potassium voltage-gated channel subfamily Q member 3
GGE: Genetic Generalized Epilepsy	KCNT1: potassium sodium-activated channel subfamily T member 1
GJA1: gap junction protein alpha 1	KCTD7: potassium channel tetramerization domain containing 7
GLUL: glutamate-ammonia ligase	LAMC3: laminin subunit gamma 3
GLUT1: Glucose Transporter 1	LGI1: leucine rich glioma inactivated 1
gnomAD: Genome Aggregation Database	LIAS: lipoic acid synthetase
GOSR2: golgi SNAP receptor complex member 2	MANBA: mannosidase beta
GPHN: gephyrin	MAPK10: mitogen-activated protein kinase 10
GRIN2A : Gène du récepteur ionotrope du glutamate type NMDA 2A	ME2: malic enzyme 2
GRIN2A: glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A	MECP2: methyl-CpG binding protein 2
GRIN2B: glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A	MFSD8: major facilitator superfamily domain containing 8
GRN: granulin precursor	MLYCD: malonyl-CoA decarboxylase
H3Africa: Human Heredity and Health in Africa	MOCS1: molybdenum cofactor synthesis 1
HCN2: hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium and sodium channel 2	MOCS2: molybdenum cofactor synthesis 2
HSD17B10: hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 10	MUL: Maladie d'Unverricht-Lundborg
IGV: Integrative Genomic viewer	NCBI: National Center for Biotechnology Information
IGV: Integrative Genomics Viewer	NEU1: Neuraminidase 1
ILAE: International League Against Epilepsy	NFS: Numération Formule Sanguine
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique	NGS: Next generation sequencing
	NHLRC1: NHL repeat containing E3 ubiquitin protein ligase 1

NIH: National Institutes of Health	SCN8A: sodium voltage-gated channel alpha subunit 8
NMDA: N-méthyl-D-aspartate	SCN9A: sodium voltage-gated channel alpha subunit 9
NRXN1: neurexin 1	SERPIN1: Serine protease inhibitor (SERPIN) family protein
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie	SGCE: sarcoglycan epsilon
PCR : Polymerase Chain Reaction	SLC1A2: Solute Carrier Family 1 Member 2
PDS: paroxysmal dépolarisation shift	SLC25A22: solute carrier family 25 member 22
PDSS2: decaprenyl diphosphate synthase subunit 2	SLC2A1: solute carrier family 2 member 1
pGfa : protéine gliale fibrillaire acide	SLC6A8: solute carrier family 6 member 8
PGK1: phosphoglycerate kinase 1	SLC9A6: solute carrier family 9 member A6
PLCB1: phospholipase C beta 1	SMC1A: structural maintenance of chromosomes 1A
PNKP: polynucleotide kinase 3'-phosphatase	SNC : Système Nerveux Central
PNPO: pyridoxamine 5'-phosphate oxidase	SPR: sepiapterin reductase
POLG: DNA polymerase gamma, catalytic subunit	SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
PPT1: palmitoyl-protein thioesterase 1	SPTAN1: spectrin alpha, non-erythrocytic 1
PRICKLE1: prickle planar cell polarity protein 1	ST3GAL3: ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 3
PRICKLE2: prickle planar cell polarity protein 2	ST3GAL5: ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 5
PRRT2: proline rich transmembrane protein 2	STXBP1: syntaxin binding protein 1
PSMB1: Proteasome 20S Subunit Beta 1	SUOX: sulfite oxidase
RBC: Red Blood Cell	SYN1: synapsin I
ROGDI: rogdi homolog	TBC1D24: TBC1 domain family member 24
SCARB2: scavenger receptor class B member 2	TCF4: transcription factor 4
SCN1A: sodium voltage-gated channel alpha subunit 1	TDM: Tomodensitométrie
SCN1B: sodium voltage-gated channel beta subunit 1	TPP1: tripeptidyl peptidase 1
SCN2A: sodium voltage-gated channel alpha subunit 2	

TSC1: TSC complex subunit 1

TSC2: TSC complex subunit 2

TWNK (C10ORF2): twinkle mtDNA
helicase

UBE3A: ubiquitin protein ligase E3A

UBR5: ubiquitin protein ligase E3
component n-recognin 5

USA: United States of America

VPA: Acide valproïque

WES: whole exome sequencing

WFS1: wolfram ER transmembrane
glycoprotein

WGS: whole genome sequencing

ZEB2: zinc finger E-box binding homeobox

2

TABLE DES MATIERES

DEDICACES..... i

MES REMERCIEMENTS..... ii

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY..... x

ABBREVIATIONS..... xv

TABLE DES MATIERES..... xix

LISTE DES FIGURES xxii

LISTE DES TABLEAUX..... xxiv

1 INTRODUCTION..... 1

2 OBJECTIFS..... 2

2.1 Objectif général2

2.2 Objectifs spécifiques.....2

3 GENERALITES..... 3

3.1 Définitions3

3.2 Historique3

3.3 Epidémiologie5

3.4 Rappels anatomiques et physiologiques6

3.4.1 Le Neurone6

3.4.2 Anatomie fonctionnelle du thalamus11

3.4.3 L'électroencéphalogramme(EEG).12

3.5 Physiopathologie des crises épileptiques14

3.5.1 Initiation de la décharge électrique15

3.5.2 Propagation de la décharge électrique16

3.5.3 Fin de la décharge électrique.....16

3.6 Classification des épilepsies et des crises épileptiques.....16

3.6.1 Classification des épilepsies.....17

3.6.2 Classification des syndromes18

3.7 Démarche diagnostic.....19

3.8 Formes cliniques.....19

3.8.1 Epilepsies absence de l'enfant.....20

3.8.2 Epilepsie infantile avec pointes Rolandiques (EPR).....23

3.8.3 La maladie d'Unverricht-Lundborg27

3.9 Diagnostic différentiel30

3.10 Examens complémentaires.....31

3.10.1	Examens biologiques et biochimiques	31
3.10.2	L'électroencéphalogramme	32
3.10.3	Exploration génétique	32
3.10.4	Imagerie.....	33
3.11	Prise en charge	33
3.11.1	But	33
3.11.2	Moyens.....	33
3.11.3	Surveillance	37
3.11.4	Evolution et pronostic	38
3.11.5	Conseils génétiques.....	38
3.11.6	Prise en charge de l'état de mal épileptique (EME)	38
4	METHODOLOGIE.....	40
4.1	Cadre et lieu d'étude	40
4.2	Type et période d'étude	41
4.3	Population d'étude	41
4.4	Critères de l'étude	41
4.4.1	Critères d'inclusion	41
4.4.2	Critères de non inclusion	41
4.5	Procédure de collecte des données.....	42
4.5.1	Enrôlement.....	42
4.5.2	Examens clinique et paraclinique	42
4.5.3	Génétique.....	43
4.6	Variables.....	47
4.7	Recueil et analyses des données	47
4.8	Considération éthique	47
4.9	Sources de financement	48
4.10	Limites de l'étude	48
4.11	Conflit d'intérêt	48
5	RESULTATS.....	49
5.1	Données sociodémographiques	49
5.1.1	Fréquence globale des épilepsies familiales.....	49
5.1.2	Age moyen au moment du diagnostic	50
5.1.3	Sexe	50
5.1.4	Groupe ethnique	51
5.1.5	Origine géographique	51
5.1.6	Profession.....	52

5.1.7	Notion de consanguinité.....	53
5.2	Données clinique	53
5.2.1	Motif de consultation	53
5.2.2	Age au début des crises	54
5.2.3	Types de crise	54
5.2.4	Signe clinique à l'examen	55
5.3	Données paracliniques	56
5.4	Données génétiques	56
5.4.1	Mode de transmission de la pathologie selon le pedigree	56
5.4.2	Répartition selon les analyses génétiques.....	57
5.5	Traitement médicamenteux	59
5.6	Evolution	59
5.7	Résumé de quelques observations.....	60
6	COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....	74
6.1	Epidémiologie.....	74
6.1.1	Fréquence globale des épilepsies familiales	74
6.1.2	Sexe	74
6.1.3	Groupe ethnique	75
6.1.4	Origine géographique	75
6.1.5	Notion de consanguinité.....	75
6.2	Données clinique	75
6.2.1	Motif de consultation	75
6.2.2	Age au début des crises	76
6.2.3	Type de crise.....	76
6.2.4	Signes cliniques à l'examen	76
6.3	Données paracliniques	76
6.4	Données génétiques	77
6.4.1	Mode de transmission de la pathologie selon le pédigrée.	77
6.4.2	Analyses génétiques	77
6.5	Traitement médicamenteux	80
7	CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	81
8	RECOMMANDATIONS	82
	REFERENCES	84
	ANNEXES	97
	SERMENT D'HIPPOCRATE.....	107

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma général du neurone(39) 6

Figure 2 : Représentation schématique des types de synapses (A= Synapse électrique et B= synapse chimique).(43) 8

Figure 3 : Potentiel d'action et canaux ioniques (44)..... 10

Figure 4 : Les étapes de la transmission synaptique neuro computationnelle(46)..... 11

Figure 5 : schéma des différentes parties du thalamus.(56) 12

Figure 6: Différents graphes des éléments paroxystiques visibles à l'EEG(4)..... 14

Figure 7 : Démarche de la classification des épilepsies (2). **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 8 : Exemple de pic et d'onde généralisé à 3Hz vu sur l'EEG ictal (88) 22

Figure 9 : Exemple d'EEG chez un patient, montrant une activation pendant le sommeil (111) 26

Figure 10 : Disparition de la photosensibilité entre les âges de 17 et 33 ans chez un patient présentant une MUL confirmée par la biologie moléculaire. Début de la maladie à 10 ans (119). 29

Figure 11 : Mode d'action principal des traitements antiépileptiques (4). 36

Figure 12 : Prise en charge médicamenteuse de l'état de mal épileptique (4)..... 39

Figure 13 : Electrophorèse de l'ADN sur gel d'agarose.(172) 46

Figure 14 : Fréquence globale des épilepsies familiales. 49

Figure 15 : Répartition des patients selon les tranches d'âge. 50

Figure 16 : Répartition des patients selon le sexe 50

Figure 17 : Répartition des familles selon le groupe ethnique 51

Figure 18 : Répartition des familles selon la résidence..... 51

Figure 19 : Répartition des familles selon la notion de consanguinité 53

Figure 20 : Répartition selon le motif de consultation 53

Figure 21 : Répartition selon l'âge moyen au début des crises. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 22 : Répartition selon le type de crise..... 54

Figure 23 : **Arbre généalogique de la 48ème famille.** Aucune notion de consanguinité et aucun autre cas dans la famille..... 60

Figure 24 : **EEG du patient index** montrant un ralentissement du rythme de fond à 6Hz avec des anomalies paroxystiques à type de bouffées de pointes-ondes généralisées. 62

Figure 25 : Capture d'écran de l'analyse IGV du gène NEU1 montrant que le patient est alors homozygote pour la variante (la Cytosine est substituée par une Adénine sur toutes les séquences alignées, une seule couleur verte).	63
Figure 26 : capture d'écran de l'analyse IGV du gène SLC1A2 montrant que le patient est hétérozygote pour la variante (un des allèles T a été substitue en G: deux couleurs, le rouge vif et le rouge bordeaux).	64
Figure 27 : Alignement des orthologues de NEU1 chez 10 espèces.	65
Figure 28 : comparaison du variant NEU1 sur genomAD	65
Figure 29 : Alignement des orthologues de SLC1A2 chez 9 espèces.	66
Figure 30 : comparaison du variant SLC1A2 sur genomAD	66
Figure 31 : chromatogramme obtenu après séquençage de Sanger chez le patient index de la 48 ^{ième} famille. Le nucléotide concerné par la mutation est marqué par une étoile.	67
Figure 32 : Arbre généalogique de la 128^{ième} famille. Noter la consanguinité parentale dans les branches ayant des enfants présentant une épilepsie.	68
Figure 33 : EEG du patient index montrant des pointes-ondes généralisées sur un rythme de fond ralenti.	70
Figure 34 : IRM du patient index montrant une atrophie cérébelleuse, indiquée par une flèche orange	70
Figure 35 : Capture d'écran de l'analyse des résultats du W.E.S de la famille 128 sur IGV. Le patient aurait reçu deux copies de l'allèle muté (couleur marron), il est alors homozygote pour cette mutation. Son frère non malade est hétérozygote tout comme leurs deux parents (couleur marron et bleu).	71
Figure 36 : Alignement des orthologues de FOLR1 chez 8 espèces.	72
Figure 37 : Chromatogramme obtenu après séquençage de Sanger dans la 128 ^{ième} famille. Le nucléotide concerné par la mutation est marqué par une étoile.	72

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Différentes ondes à électroencéphalogramme.....	14
Tableau II : Syndromes électro-cliniques et autres épilepsies.....	18
Tableau III : Classification des antiépileptiques.....	34
Tableau IV : Panel des 126 gènes impliqués dans l'épilepsie.....	46
Tableau V : répartition selon la profession.	52
Tableau VI : Répartition selon les signes cliniques à l'examen.	55
Tableau VII : Répartition selon les examens paracliniques.	56
Tableau VIII : Mode de transmission évoqué de la pathologie selon le pedigree.....	56
Tableau IX : Répartition des familles selon les analyses génétiques réalisées.....	57
Tableau X : Résultat du séquençage de l'exome.....	58
Tableau XI : Répartition des patients selon les traitements médicamenteux reçus.	59

1 INTRODUCTION

L'épilepsie est définie comme un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques (1). D'étiologies très variables, la récurrence d'individus atteints au sein d'une même famille fait le plus souvent référence aux épilepsies familiales, impliquant la recherche de facteurs héréditaires sous-jacents (2).

Les facteurs génétiques impliqués dans les épilepsies sont nombreux et de plus en plus associés dans un grand nombre de cas d'épilepsies (2,3). Ceci se traduit par les concepts d'épilepsies à transmission monogénique et épilepsies à transmission complexe classées dans de nombreux syndromes (2,4).

Les épilepsies représentent un problème majeur de santé publique, avec une prévalence évaluée entre 0,5 % et 1 %, inférieure à 1% pour les formes familiales (3,4). Leur fréquence varie selon les pays mais reste plus élevée dans les pays sous-développés (5–7). Elle varie de 6,68 à 15 pour 1000 dans les pays en développement et de 5,4 pour 1000 dans les pays développés (8). Environ 40% de toutes les épilepsies auraient une forte contribution génétique (9). Les formes familiales les plus fréquentes sont les épilepsies rolandiques suivies des formes généralisées (GGE) dont le sous type épilepsies absences infantiles (CAE) représente la forme majoritaire. Les formes rares sont le syndrome de Dravet et la maladie de Lafora (10).

Au Mali, en milieu rural, une enquête épidémiologique chiffrait la prévalence à 13,35 pour 1000 dont 29,9% de formes familiales pour lesquelles aucune exploration génétique n'a été réalisée (11). Néanmoins, un cas génétiquement confirmé de maladie de Lafora y a été rapporté (12).

Malgré les progrès remarquables dans le séquençage génétique, la recherche d'une étiologie génétique reste encore peu courante en pratique médicale en Afrique, particulièrement au Mali.(13)

Au vue des difficultés de prise en charge des épilepsies génétiques, il est important d'introduire le diagnostic moléculaire dans les populations peu génétiquement étudiées pour non seulement améliorer leur prise en charge, découvrir des variants importants dans la recherche thérapeutique et prévenir la survenue des formes récessives en identifiant les porteurs sains. C'est ainsi que nous proposons dans cette étude d'établir les prémices du spectre clinique et génétique des épilepsies familiales au Mali dans les perspectives d'une recherche thérapeutique.

2 OBJECTIFS

2.1 Objectif général

- Etudier les aspects démographiques, cliniques et génétiques des Epilepsies familiales dans le Service de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point "G"

2.2 Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence des Epilepsies familiales dans le Service de Neurologie du CHU du Point "G"
- Décrire et caractériser les différentes formes cliniques des Epilepsies familiales rencontrées dans le Service de Neurologie du CHU du Point "G"
- Identifier les anomalies génétiques en cause des épilepsies familiales dans le Service de Neurologie du CHU du Point "G"

3 GENERALITES

3.1 Définitions

Selon la ligue internationale de lutte contre l'épilepsie en 2014, l'épilepsie sur le plan clinique 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 réflexe) 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 (1,4).

Une crise épileptique est une présence transitoire de signes et/ ou symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau(1).

Le **concept d'épilepsie génétique** vient du fait qu'elle résulte directement d'une mutation génétique connue ou présumée dans laquelle les crises sont un symptôme central de la maladie(2).

3.2 Historique

La conception des épilepsies est variée selon les époques. Le terme « épilepsie » apparaît en 1503 dans la langue française. Il est formé à partir du nom latin *épilepsia* qui dérive du verbe Grec (*Epilambanein* = qui veut dire saisir, attaquer par surprise). Cette maladie reconnue, mais mal comprise pendant longtemps, a été source de nombreux préjugés et l'est encore de nos jours(14).

Le premier document traitant de l'épilepsie est une tablette babylonienne datant de 2000 avant Jésus Christ Cette dernière met en valeur le caractère surnaturel de l'épilepsie, chaque type de crise étant associé au nom d'un esprit ou d'un dieu, le plus souvent malfaisant. Cependant, Hippocrate affirme, dès 400 avant Jésus Christ, que le mal sacré est une maladie causée par un dérèglement cérébral et non le courroux des Dieux, il recommande à cet effet des traitements en affirmant que si le mal devenait chronique, il était incurable. L'idée de l'épilepsie comme maladie neurologique n'a commencé à prendre racine qu'aux XVIIIe et XIXe siècles de notre ère. Dans tout cet intervalle, ce sont des conceptions surnaturelles qui ont prévalu, l'épilepsie étant souvent assimilée à une possession démoniaque jusqu'au XVe siècle. Au XIXe siècle, des progrès importants sont réalisés dans la terminologie, la neuropathologie et le traitement des épilepsies(15–17).

Les origines des conceptions modernes de la pathophysiologie de l'épilepsie remontent au XIX^e siècle, avec les travaux du neurologue londonien Hughlings Jackson qui en 1873 a émis l'hypothèse que les crises d'épilepsie étaient provoquées par des décharges électrochimiques brutales d'énergie dans le cerveau et que le caractère des crises était lié à l'emplacement et à la fonction du site des décharges (18–20). Plus tard en 1920, le psychiatre Hans Berger a découvert l'électroencéphalographie (EEG), qui a permis l'enregistrement du premier signal d'activité cérébrale(18,19,21). Dans la même époque, les recherches de H.Gastaut conduisent à la première classification internationale des crises épileptiques(22) révisée en 1981. Par la suite, la classification internationale des syndromes épileptiques est adoptée en 1989.

La mise en évidence des gènes responsables des épilepsies va marquer un véritable tournant dans la compréhension des épilepsies. En effet, Les preuves d'une base génétique proviennent d'études de jumeaux comme celles de Lennox WG dans les années 1950 et les études de ségrégation familiale(2,23,24). En 1994 la première forme familiale d'épilepsie focale est décrite(25,26), et l'année suivante, un premier gène codant pour la sous-unité alpha 4 du récepteur acétylcholinergique nicotinique (CHRNA4), est associé à cette forme d'épilepsie focale : l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante (EFNAD)(27). Plusieurs gènes vont être découverts par la suite. Cependant, il a fallu attendre le début de la deuxième décennie du vingtième siècle pour assister à l'explosion de la découverte des gènes associés aux épilepsies, grâce aux nouvelles méthodologies de séquençage de l'exome et du génome(Next generation sequencing), ce qui a permis d'accélérer cette démarche diagnostique visant à reconnaître l'étiologie des épilepsies dans la moitié des cas environ, et de pouvoir accéder à un conseil génétique pour les futures grossesses. (13,26).

En Afrique, mosaïque des peuples à cultures diverses, l'épilepsie représente une maladie de l'individu mais également de la société. Elle a toujours existé et relèverait du mythique et du mystique.

L'étiologie de l'épilepsie relève de la métaphysique comme les génies de la brousse, le sort jeté, le «travail» d'un ennemi ou suite à une mauvaise conduite, une punition d'un ancêtre, et bien d'autres suppositions.

Ce cortège de préjugés transmis de génération en génération consacre le rejet de l'épileptique, point commun à toutes les cultures africaines. En effet, un enfant épileptique n'a pas droit à la scolarisation puisque très souvent caché par la famille, il est alors exclu des activités récréatives, ne peut pas se marier (risque de contamination) et est toujours marginalisé

sur le plan du travail; ce qui pose un réel défi de l'intégration sociale de l'épileptique en Afrique.(17,28,29)

Au Mali dans son expression la plus traditionnelle en langue bambara, l'épilepsie se nomme « kirikirimasién » (de kirikiri : « s'agiter, gigoter » (17,29) associé à l'onomatopée masien) et correspond à la crise épileptique généralisée (30).

Dans la plupart des sociétés, et à toutes les époques, l'image de « l'épileptique exclu » est généralement reconnue. Au Mali comme ailleurs, le sens commun attribue à cette affection une réputation négative, stigmatisante et redoutée de tous, qui fait d'elle « une maladie à part ». Dans ce contexte, on dira d'ailleurs du «kirikirimasién» que ce n'est pas une maladie (Banatè), tant sa gravité et son caractère insaisissable la distingue des autres affections(17,28).

3.3 Epidémiologie

L'épilepsie est l'une des pathologies neurologiques chroniques les plus fréquentes. Elle est présente dans toutes les régions du monde, affecte les enfants et les adultes, quel que soit leur sexe, leur âge, leur ethnie, leur religion, leur patrimoine génétique et leur classe sociale. Sa distribution n'est toutefois pas homogène. Différents indicateurs épidémiologiques permettent de décrire et de comparer cette distribution. En 2016, sa prévalence était estimée à 6,38 pour 1000 dans le monde (8). En Europe, sa prévalence est estimée à 0,5%, avec une incidence estimée à 45/100 000 habitants/an. Ces valeurs sont plus élevées dans les pays en voie de développement (31). En France, sa prévalence est estimée à 0,97% (32). Au Mali, GUY FARNARIER et coll ont chiffré le taux de prévalence à 13,35 pour 1000 d'après une étude menée en milieu rural(11). Une autre équipe en 2012 aurait mené une étude au porte à porte aussi bien en milieu rural que urbain, chiffrant aussi la prévalence globale autour de 15,6 pour 1000 (33).

Les épilepsies familiales restent le groupe le plus représenté des épilepsies, avec une fréquence estimée à 40% des épilepsies en général et une prévalence inférieure à 1% dans le monde (9). Les formes généralisées sont plus fréquentes que les formes partielles(10), mais la forme d'épilepsie familiale la plus fréquente est l'épilepsie infantile avec pointe Rolandiques(34). Le mode de transmission le plus fréquent est autosomique dominant(35). Au Mali, les données sont peu nombreuses, cependant une étude réalisée par l'équipe du Professeur Moussa Traoré portant sur 27 familles souffrant de diverses maladies Neurogénétique a permis de diagnostiquer une famille de maladie de Lafora (12).

3.4 Rappels anatomiques et physiologiques

Le système nerveux est subdivisé en Système Nerveux Central (SNC) et Système nerveux périphérique. Le SNC, constitué par l'encéphale (comprenant le cerveau, le tronc cérébral, et le cervelet situés dans la boîte crânienne) et la moelle épinière située dans le canal rachidien. A tous les niveaux du SNC, on observe deux structures différentes par leurs teintes, la substance blanche et la substance grise. La substance blanche est composée de fibres tandis que la substance grise, périphérique au niveau de l'encéphale (cortex cérébral), centrale au niveau de la moelle épinière est composée des corps cellulaires des neurones(36).

3.4.1 Le Neurone

Le neurone est une cellule nerveuse anatomiquement et physiologiquement spécialisée dans la réception, l'intégration et la transmission d'informations.(37) Il possède deux propriétés fondamentales, l'excitabilité qui est la capacité de sa membrane à maintenir une différence de potentiel transmembranaire appelé potentiel de repos et la conductivité qui est la capacité des axones à transmettre les informations sous formes de signaux électriques appelés potentiels d'actions.(36,38)

3.4.1.1 Structure du Neurone

Le neurone est principalement composé d'un corps cellulaire et des prolongements à savoir, les dendrites et l'axone qui se termine par la synapse.

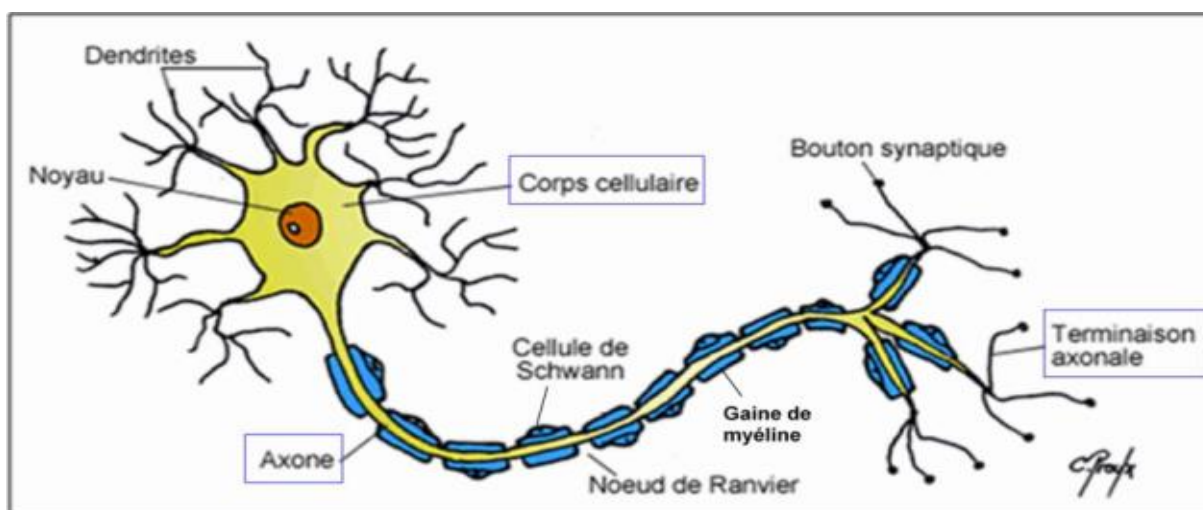


Figure 1 : Schéma général du neurone(39)

3.4.1.1.1 Le corps cellulaire

Le corps cellulaire du neurone est de forme et de taille variées. Arrondi ou ovalaire, parfois triangulaire ou pyramidal, il peut mesurer de 5 à 120 microns de diamètre. Il comporte un noyau unique, clair, central, bien limité, et le cytoplasme qui contient les éléments communs à toutes les cellules. Le cytoplasme est riche en organites : il contient de nombreux corps de Nissl, substance basophile caractéristique témoin de l'activité enzymatique, l'appareil de Golgi, des mitochondries et de nombreux éléments du cytosquelette (microfilaments,

Neurofilaments, microtubules).(40)

Sa membrane (appelée parfois neurolemme) est classique mais elle est particulièrement riche en canaux ioniques, en pompes ioniques à activité ATPasique et en récepteurs qui peuvent être chimio-, électro- ou chimio/électrodépendants(40).

3.4.1.1.2 Les dendrites

Les dendrites sont généralement courtes, nombreuses et s'organisent en rameaux qui s'amenuisent au fur et à mesure qu'elles s'éloignent du périkaryon. Elles contiennent des mitochondries, du réticulum endoplasmique lisse, de nombreux microtubules et sont riches en ribosomes, ce qui leur permet d'effectuer la synthèse d'une partie de leurs protéines(40,41). Elles reçoivent les connexions provenant d'autres neurones par l'intermédiaire des synapses et conduisent de façon essentiellement «passive» les phénomènes électriques depuis leur extrémité distale vers le corps cellulaire(41).

3.4.1.1.3 L'axone

L'axone, en général unique, est le prolongement le plus long du neurone. Il prend naissance au niveau du cône axonal et se termine par les boutons synaptiques. Il est constitué d'une enveloppe appelée axolemme, riche en canaux ioniques, et d'un cytoplasme appelé axoplasme(40,42).

L'axone conduit l'information de façon active sous forme de potentiel d'action. Certains axones sont entourés d'une gaine de myéline (axones myélinisés) de coloration blanchâtre, qui permet l'accélération de la conduction de l'influx nerveux tandis que d'autres axones sont dépourvus de gaine de myéline (axones amyéliniques ou non myélinisés), pour lesquels la vitesse de conduction est nettement plus faible(41,42).

3.4.1.1.4 Les synapses

Les synapses sont des zones de contact spécialisées entre les neurones, ou entre le neurone et son site effecteur (exemple : la jonction neuromusculaire). Elles assurent le transfert des signaux entre les cellules. On distingue :

- des synapses électriques, en contact direct les unes avec les autres, et qui permettent une propagation rapide des signaux électriques entre deux cellules. Elles sont rares chez l'homme.

- des synapses chimiques qui utilisent un messenger chimique (neurotransmetteur) pour transmettre l'information. Il existe un espace large de 20 à 30 nanomètres entre les deux éléments cellulaires : c'est la fente synaptique. Elle est traversée par le neurotransmetteur libéré par l'élément pré-synaptique qui transmet le signal à l'élément post-synaptique.

- des synapses mixtes, qui associent une synapse chimique et une synapse électrique.(42,43)

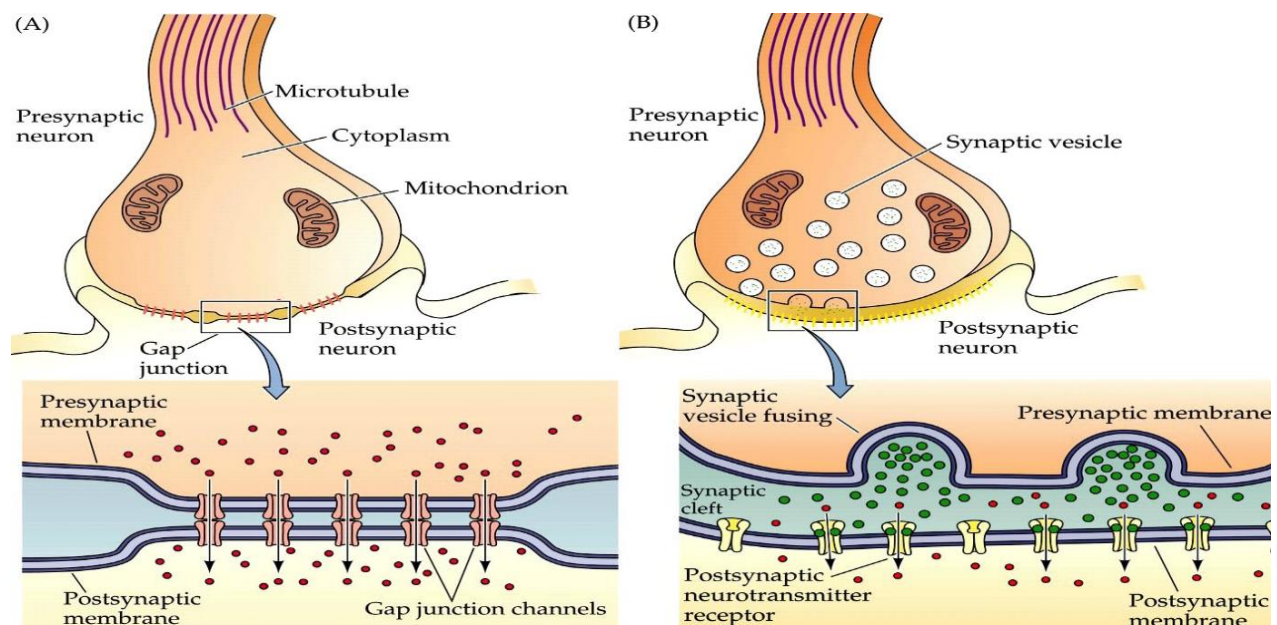


Figure 2 : Représentation schématique des types de synapses (A= Synapse électrique et B= synapse chimique).(43)

3.4.1.2 Activité électrique du neurone

Le neurone comme toutes les cellules de l'organisme possède une composition intra et extracellulaire. L'intérieur de la cellule riche en anion non diffusible sera donc chargé négativement contrairement à l'extérieur qui est chargé positivement. De ce fait il existe une différence de potentiel transmembranaire que l'on appelle potentiel membranaire.(41,42)

3.4.1.2.1 Le Potentiel de Repos

Il résulte simplement de la répartition inégale des ions entre l'intérieur de la cellule négatif et l'extérieur positif, dû à :

- La perméabilité sélective de la membrane cellulaire ;
- La présence d'ions intracellulaires non diffusibles (protéinates) ;
- Les systèmes de transport actifs (pompe Na^+/K^+ ATPase).

Sa valeur est comprise entre -70 et -100mV, sensiblement égale au potentiel membranaire du potassium (K^+). (37,38,41).

3.4.1.2.2 Le potentiel d'action

Le potentiel d'action correspond à un changement transitoire du potentiel membranaire qui devient momentanément positif, dû à un changement transitoire de la perméabilité membranaire au sodium (Na^+). Il est initié par une stimulation électrique supraliminaire et est composé de trois phases qui correspondent aux conformations des canaux ioniques :

- La phase de dépolarisation : ouverture rapide des canaux Na^+ voltage-dépendants, ce qui permet une entrée massive de Na^+ , ramenant ainsi le potentiel de la membrane vers le potentiel d'équilibre du Na^+ .
- La phase de repolarisation : fermeture des canaux à Na^+ voltage-dépendants et en même temps ouverture des canaux K^+ voltage-dépendants qui permet une la sortie du K^+ augmentant ainsi la conductance du K^+ .
- La phase d'hyperpolarisation : la conductance du K^+ reste élevée pendant plusieurs millisecondes, ce qui permet une fuite accrue d'ions K^+ qui ramène le potentiel de la membrane vers son potentiel d'équilibre.

Ensuite, les pompes Na^+/K^+ ATPase rétablissent le potentiel de repos(42). Ce processus est résumé par la figure 3.

Les principaux canaux ioniques impliqués dans la genèse et la propagation du potentiel d'action sont les canaux sodiques voltages dépendants et les canaux potassiques voltages dépendants.(38)

Le potentiel d'action répond à trois propriétés(38,40,42) :

- Le seuil de déclenchement : le stimulus déclencheur doit avoir une intensité supérieure au seuil d'activation des canaux sodiques voltages dépendants ;

- La loi du tout ou rien : dès que le seuil est atteint, la réponse est complète et maximale quel que soit l'intensité du stimulus ;
- La période réfractaire : elle est de deux types
 - *Période réfractaire absolue*: durant le potentiel d'action, aucun nouvel excitant n'est efficace, quelle que soit son intensité
 - *Période réfractaire relative* : pendant la dernière partie de la retombée du potentiel d'action, le seuil d'excitation est plus élevée qu'au repos, la fibre redevient excitable par un stimulus supraliminaire.

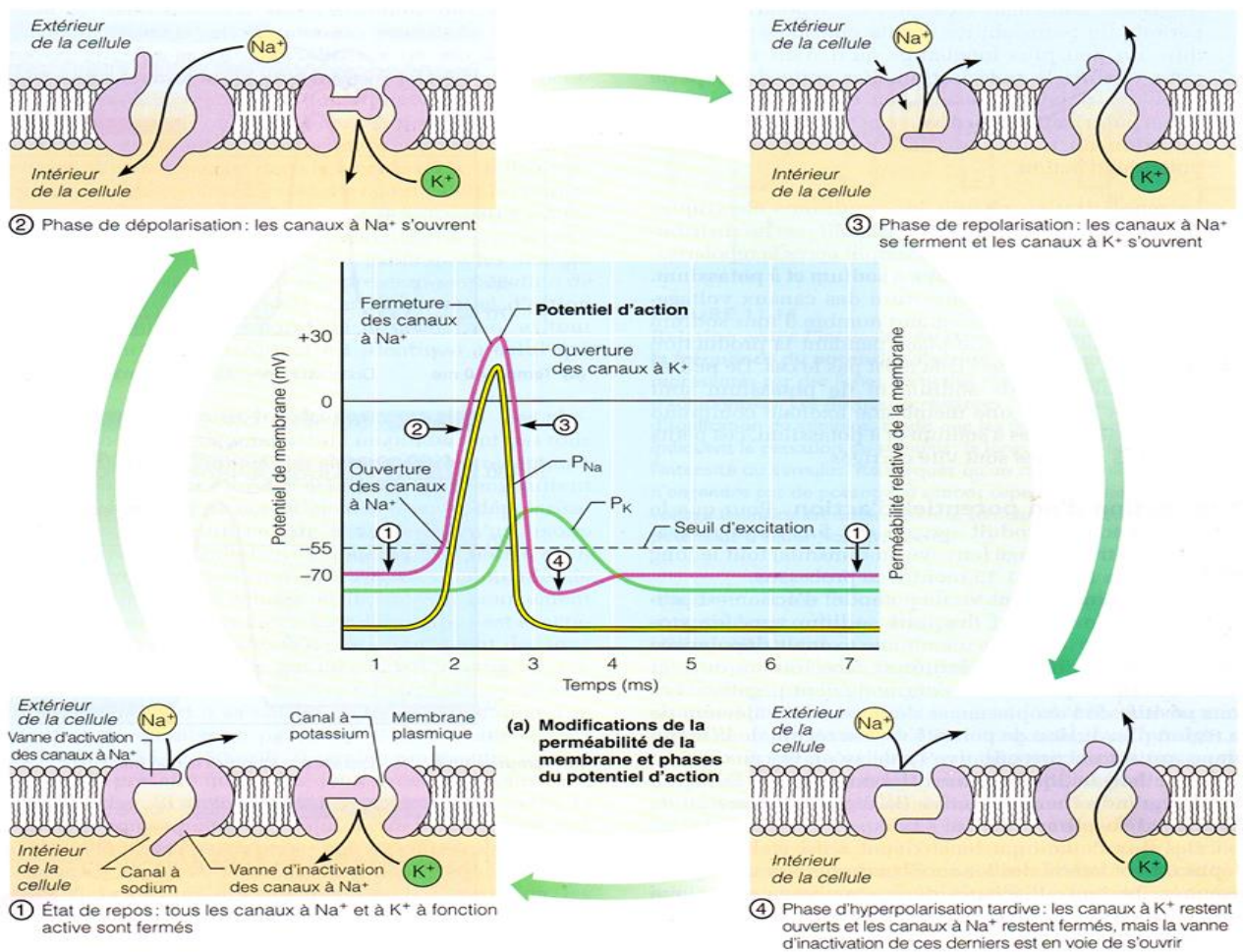


Figure 3 : Potentiel d'action et canaux ioniques (44)

3.4.1.2.3 La propagation de l'influx nerveux

Le potentiel d'action autrement dit l'influx nerveux initié par la stimulation de la membrane neuronale se transmet de proche en proche, le long de la membrane neuronale jusqu'au bouton synaptique. Les fibres myélinisées transmettent alors l'influx nerveux plus rapidement, comparées aux fibres amyélinisées. (38,40,42)

3.4.1.2.4 La transmission synaptique

La transmission synaptique fait référence au passage de l'influx nerveux d'un neurone à un autre ou à une structure contigüe.

Chez les vertébrés, les synapses les plus répandues sont de nature chimique et leur mode de fonctionnement est assez complexe, selon les étapes qui suivent(43,45) :

- L'arrivée de la vague de dépolarisation (influx nerveux) provoque l'ouverture des canaux à calcium et la diffusion d'ions calcium (Ca^{2+}) dans la terminaison axonale.
- Les ions calcium facilitent la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane présynaptique ainsi que l'exocytose du neurotransmetteur.
- Le neurotransmetteur diffuse alors à travers la fente synaptique et se fixe à des récepteurs spécifiques de la membrane post synaptique.
- La fixation du neurotransmetteur entraîne l'ouverture des canaux ioniques, ce qui provoque des changements de voltage dans la membrane post synaptique.
- Le neurotransmetteur est rapidement détruit par des enzymes, mettant fin à la transmission.

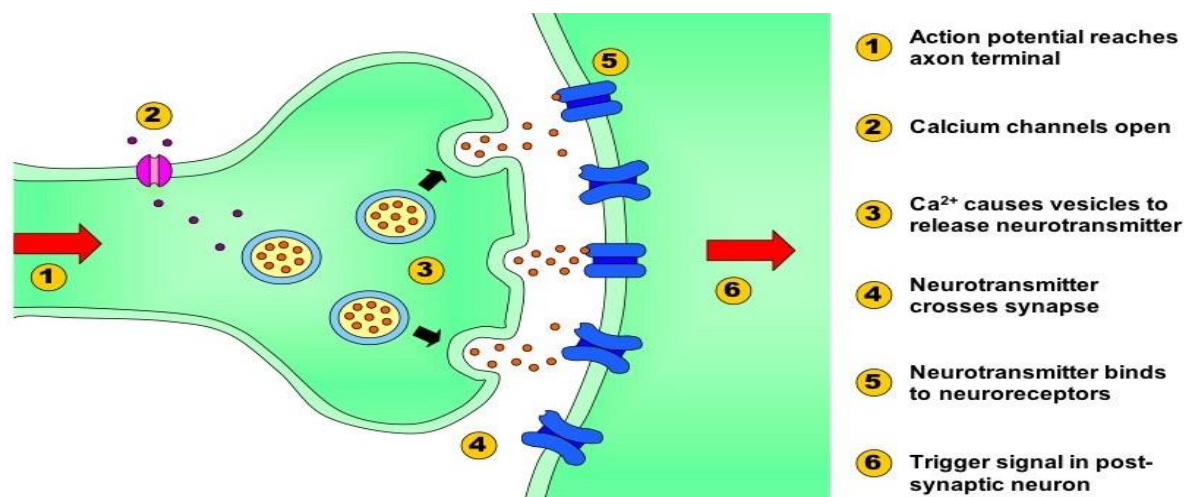


Figure 4 : Les étapes de la transmission synaptique neuro computationnelle(46).

3.4.2 Anatomie fonctionnelle du thalamus

Le thalamus humain est un complexe nucléaire qui occupe une grande partie du diencephale(47–49). Il est constitué de deux masses de substance grise, droite et gauche de forme ovoïde (50) situées de chaque côté du troisième ventricule, reliées au centre par l'adhésion inter-thalamique (49,51).

Le thalamus est en majorité formé de substance grise, sa substance blanche est représentée par les lames médullaires latérale et médiale qui divisent le thalamus en groupes nucléaires (49,52,53):

- Le groupe antérieur entre les deux branches antérieures de la lame médullaire interne
- Le groupe médial en dedans de la lame médullaire interne
- Le groupe latéral en dehors de la lame médullaire interne
- Les noyaux intra laminaires, dans la lame médullaire interne
- Le noyau réticulaire thalamique à la face latérale du thalamus
- Les noyaux de la ligne médiane, à la face médiale du thalamus
- Les noyaux intra laminaires situés dans la lame médullaire interne.

Le thalamus assure un relais impératif à la grande majorité des afférences sensorielles qui remontent jusqu'au cortex cérébral et joue un rôle très important dans la motricité et l'élaboration des émotions(48,54,55). Il contrôle le niveau de conscience grâce à ses noyaux interlaminaires. Ces noyaux reçoivent des informations de la formation réticulaire et contrôlent l'activité d'autres noyaux thalamiques. De cette façon, les noyaux interlaminaires contrôlent l'activité globale du cortex, influençant le niveau de conscience et de vigilance d'une personne(49,50). Le noyau intermédiaire ventral quant à lui, possède des corrélations avec des tremblements pathologiques(50).

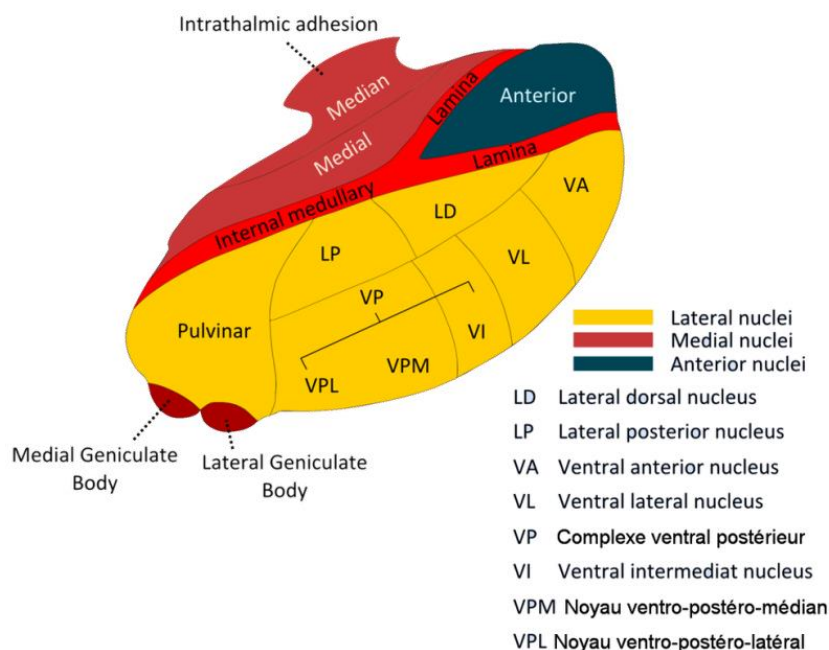


Figure 5 : schéma des différentes parties du thalamus.(56)

3.4.3 L'électroencéphalogramme(EEG).

L'EEG est une technique qui permet l'enregistrement de l'activité électrique corticale au moyen des électrodes de surface posées sur le scalp. C'est un moyen d'exploration des activités cérébrales normales et anormales ou pathologiques(18,57). Elle constitue une exploration de

choix pour le diagnostic de l'épilepsie, en plus d'autres pathologies cérébrales qui peuvent être d'origine vasculaires, infectieuses ou traumatiques.

3.4.3.1 Activités normales

L'enregistrement de l'EEG varie au cours du nyctémère et les tracés obtenus sont alors appelés ondes cérébrales. Ces ondes peuvent être regroupées en quatre principaux groupes selon leur fréquence, leur amplitude, leur topographie et leur réactivité(42,58,59) :

- **Onde alpha** : lente et synchrone, de fréquence comprise entre 8 à 13Hz, amplitude de 20 à 100microvolte. Elle se distribue dans les régions postérieures du scalp, de façon bilatérale avec prédominance occipitale, d'amplitude maximale lorsque les yeux sont fermés et bloquée par l'ouverture des yeux.
- **Onde bêta** : de fréquence comprise entre 14 et 25Hz, amplitude faible inférieure à 20microvolte, occupe les régions Rolandiques et frontales. Elle traduit l'état d'éveil actif.



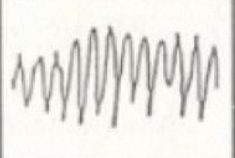


Les ondes alpha et bêta, sont des activités retrouvés pendant l'état de veille

- **Onde thêta** : de fréquence comprise entre 4 à 7 Hz, d'amplitude 50 microvolts. Elles sont courantes chez l'enfant, anormales chez l'adulte. Souvent masqué par le rythme alpha, elle s'accroît pendant le sommeil léger.
- **Onde delta** : de fréquence inférieure ou égale à 3,5Hz, d'amplitude grande mais variable; elle n'est jamais présente chez l'adulte éveillé au repos. Cependant, on le rencontre pendant le sommeil profond.

Les rythmes delta et thêta physiologiques, sont retrouvés surtout pendant l'état de sommeil(42,58,59).

En plus il existe les ondes Gamma, peu décrits, ils apparaissent au cours d'une excitation(57,59).

Tableau I : Différentes ondes à électroencéphalogramme(59).

DELTA	THETA	ALPHA	BETA	GAMMA
Inférieure à 4Hz	4 à 8 Hz	8 à 13 Hz	13 à 35 Hz	Supérieure à 35Hz
Sommeil profond	Somnolence	Relaxation	Une attention à son maximum	Excitation
				

3.4.3.2 Activités pathologiques

Il existe deux types d'activités EEG pathologiques : les ondes de ralentissement de l'activité corticale et les anomalies paroxystiques(58). Les anomalies paroxystiques se détachent nettement du rythme de fond. On distingue, essentiellement sur une base morphologique, plusieurs types d'anomalies élémentaires :

- **La pointe** : c'est une onde de très brève durée (10-70 ms) et de grande amplitude.
- **La pointe-onde** : c'est une pointe immédiatement suivie d'une onde lente.
- **Les polypointes** : ce sont des pointes groupées en un très court laps de temps.
- **Les polypointes-ondes** : c'est la succession de polypointes et de plusieurs ondes lentes(4,57,58).

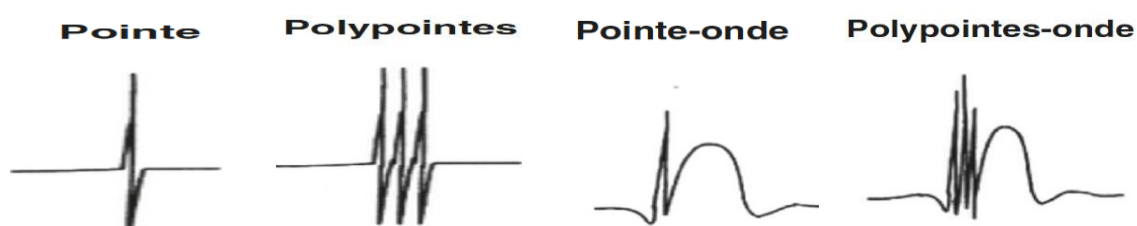


Figure 6: Différents graphes des éléments paroxystiques visibles à l'EEG(4).

3.5 Physiopathologie des crises épileptiques

Une crise d'épilepsie est déclenchée par une stimulation massive, spontanée et synchronisée de populations de neurones importantes et conduit à une activation locale ou généralisée des fonctions motrices (crampes), sensorielles (impressions sensorielles), végétatives (flux de salive) ou complexes (cognitives ou émotionnelles) (18,45,60). Les épisodes épileptiques peuvent se produire localement (crise partielle), cependant si la crise touche également l'autre moitié du corps, le patient va perdre connaissance (crise partielle avec

une généralisation secondaire). Les crises primaires généralisées sont accompagnées d'une perte de conscience. Certains épisodes peuvent aussi provoquer des pertes de conscience isolées (absences) (60).

3.5.1 Initiation de la décharge électrique

Le phénomène déclencheur est une dépolarisation paroxystique d'un neurone isolé (paroxysmal dépolarisation shift = PDS) (18,60). Il est provoqué par l'activation de canaux calciques. L'influx de Ca^{2+} ouvre d'abord des canaux ioniques non spécifiques et provoque ainsi une dépolarisation massive. Celle-ci est terminée par l'ouverture de canaux K^+ et Cl^- activés par le Ca^{2+} . Il se produit une crise d'épilepsie lorsqu'un nombre suffisant de neurones voisins sont excités. Les causes ou les facteurs favorisants sont en particulier des défauts génétiques (entre autre des gènes codants pour les canaux K^+ , les canaux Na^+ , les canaux GABA, les canaux nicotiques, des anomalies de formation du cerveau), des traumatismes crâniens, des tumeurs, des abcès cérébraux. D'autres événements comme une intoxication, une fièvre, une hypoglycémie, une hypomagnésémie, une hypocalcémie, une ischémie ou une hypoxie et des stimulations répétées (en particulier des éclairs lumineux) peuvent favoriser ou déclencher une crise. En cas de lésions des neurones, les canaux calciques seront exprimés de façon plus importante. Ils sont inhibés par le Mg^{2+} si bien qu'une hypomagnésémie favorise leur ouverture. Une augmentation de la concentration extracellulaire de K^+ diminue l'efflux de K^+ à travers les canaux potassiques, exerce aussi une action dépolarisante et stimule donc également l'activation des canaux Ca^{2+} . Les dendrites des cellules pyramidales seront de plus dépolarisées par le glutamate provenant des synapses excitatrices. Le glutamate agit entre autres sur un canal cationique imperméable au Ca^{2+} (canal AMPA), et un canal cationique perméable au Ca^{2+} (canal N-méthyl-D-aspartate ou canal NMDA). Le canal NMDA est en temps normal bloqué par le Mg^{2+} . La dépolarisation déclenchée par l'activation du canal AMPA lève cependant le blocage par le magnésium (coopération entre les deux canaux). Une carence en Mg^{2+} et une dépolarisation favorisent aussi l'ouverture du canal NMDA. Le potentiel de membrane du neurone est en temps normal maintenu par les canaux ioniques à condition que le gradient potassique soit suffisant de part et d'autre de la membrane. Ce gradient est engendré par la pompe Na^+-K^+ ATPase. Une carence énergétique (due par exemple à un manque d'oxygène ou une hypoglycémie) altère la pompe Na^+-K^+ ATPase et favorise donc la dépolarisation de la cellule(60).

Une mutation du gène GABRA1 (impliqué dans les Epilepsies Myocloniques juvéniles) entraîne une modification de la sous unité alpha-1 du récepteur du GABA(61–63). En effet les

dépolarisations sont normalement réduites par des neurones inhibiteurs, qui activent via, entre autres, le GABA des canaux K^+ et/ou Cl^- . Le GABA est synthétisé par le glutamate décarboxylase, une enzyme qui nécessite le pyridoxalphosphate comme coenzyme (vitamine B₆). Une carence en vitamine B, ou une diminution de l'affinité de l'enzyme pour la vitamine B₆ (déficience génétique) favorise le déclenchement d'une épilepsie (60).

3.5.2 Propagation de la décharge électrique

Au cours d'une activation suffisante, il y a un recrutement des neurones environnants. En effet, s'il y a une mobilisation d'un nombre suffisant de neurones, le système inhibiteur entourant le foyer va s'épuiser, permettant ainsi la synchronisation et la propagation de la décharge épileptique aux structures avoisinantes (18,35,60).

3.5.3 Fin de la décharge électrique

Il y a plusieurs mécanismes qui peuvent arrêter la décharge. On peut citer entre autre, l'action des astrocytes qui ont un rôle dans la recapture du potassium, et l'action des neurotransmetteurs inhibiteurs (18).

3.6 Classification des épilepsies et des crises épileptiques

La classification des épilepsies est un outil fondamental pour le clinicien, elle se doit donc d'être pertinente et dynamique selon les changements de pensée, mais aussi robuste et applicable dans toutes les régions du globe (2). En 2017 la Ligue Internationale de Lutte contre l'Épilepsie (ILAE) a publié une nouvelle classification des épilepsies et des types de crise, fondée en grande partie sur la classification existante formulée en 1981 (2,64). Cette classification tient compte de trois niveaux :

- Le premier niveau est la caractérisation du type de crise.
- Le deuxième niveau est la caractérisation du type d'épilepsie
- Le troisième niveau est la détermination du syndrome épileptique spécifique.

Cette classification intègre aussi à tous les niveaux l'étiologie (2).

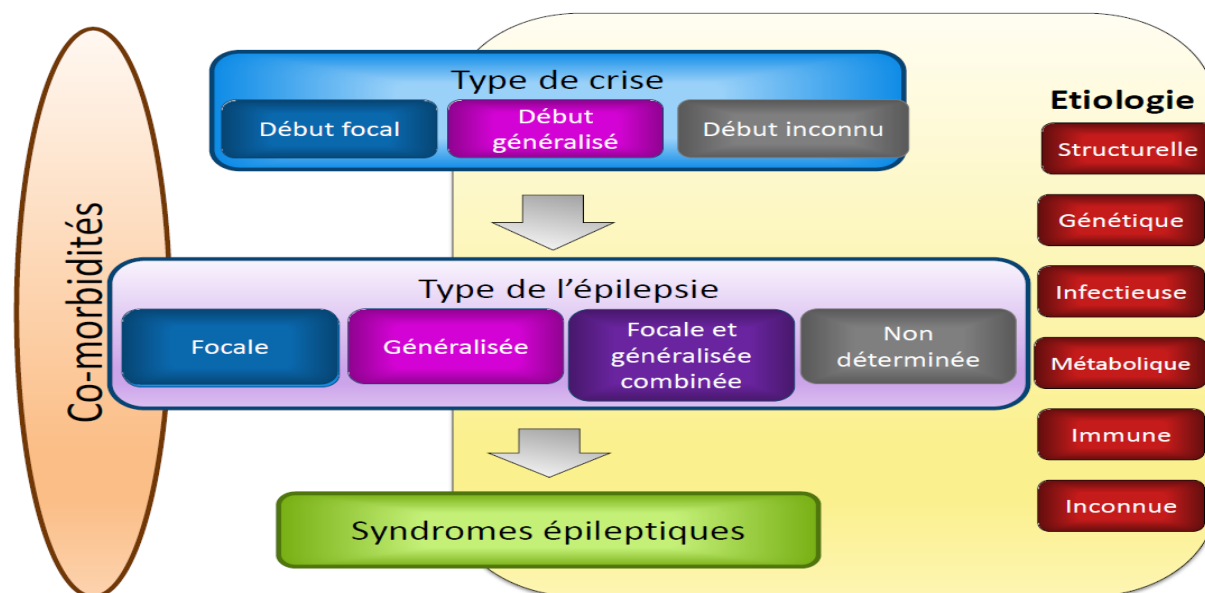


Figure 7 : Démarche de la classification des épilepsies (2).

3.6.1 Classification des épilepsies

La classification de l'épilepsie proposée en 2017 par l'ILAE est la suivante(64) :

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

3.6.2 Classification des syndromes

La classification des syndromes épileptiques est résumée dans le tableau suivant.

Tableau II : Syndromes électro-cliniques et autres épilepsies(65)

Syndromes électro-cliniques organisés selon l'âge de début	
<p>Période Néonatale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Épilepsie néonatale familiale Bénigne (ENFB) • Encéphalopathie myoclonique précoce • Syndrome d'Ohtahara <p>Nourrisson</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Enfant</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crises fébriles plus (FS+) (peut débuter chez le Nourrisson) • Syndrome de Panayiotopoulos • Épilepsie à crises myoclonono 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) <p>Adolescence-Adulte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Épilepsie-Absence de l'Adolescent (JAE) • Épilepsie Myoclonique juvénile (EMJ) • Épilepsie crises Tónico-cloniques prédominantes • Épilepsies myocloniques progressives (EMP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Épilepsie autosomique dominante avec crises à symptomatologie auditive (ADEAF) • Autres formes d'épilepsie temporale familiale <p>Épilepsie dont l'âge de début est variable</p> <ul style="list-style-type: none"> • Épilepsie focale à foyer variable (Enfant, Adulte) • Épilepsies reflexes <p>Constellations</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (HHE) <p>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)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Épilepsies de causes inconnues</p> <p>Conditions associées à des crises épileptiques et qui ne sont pas diagnostiquées comme une forme d'épilepsie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crises néonatales Bénignes (BNS) • Crises fébriles (FS)

3.7 Démarche diagnostic

Le terme «épilepsie» décrit un groupe hétérogène de troubles, dont la plupart sont dus à des interactions entre plusieurs gènes et facteurs environnementaux(66). Les symptômes s'y rapportant sont nombreux et variés, leurs combinaisons permettant d'établir des syndromes dont l'importance n'est pas des moindres dans la démarche diagnostic(2).

La démarche diagnostic se fait en plusieurs étapes et repose en grande partie sur l'anamnèse. La caractérisation de la crise est la première étape, elle confirme la nature épileptique du malaise initial et de son origine non provoquée. L'interrogatoire du patient ou de l'entourage du malade permet de préciser les circonstances exactes de survenue, le caractère brutal du début et la description des premiers symptômes, le caractère paroxystique, la durée de la crise, les troubles de la conscience, des céphalées, la perte d'urine, La morsure latérale et franche de langue. L'élimination des diagnostics différentiels permet d'éviter les erreurs diagnostic. L'élaboration d'un pedigree informe sur le probable caractère familial de l'affection et son mode de transmission (autosomique dominant, autosomique récessif...). L'examen neurologique inter critique recherche des signes de focalisation et des retards des acquisitions. L'EEG inter critique permet de confirmer le diagnostic par la mise en évidence d'ondes pathologiques, bien que dans certains cas, le résultat est normal. L'imagerie cérébrale (TDM, IRM) peut aussi être normale ou pathologique. Le diagnostic positif d'une épilepsie repose alors sur l'identification d'au moins une crise épileptique non provoquée associée à des facteurs prédisposant d'une récurrence de crise. Le diagnostic syndromique est établi à la suite et sert de guide à l'établissement du diagnostic étiologique qui, selon les avancées scientifiques, nécessite de plus en plus un recours aux tests génétiques(4,67,68).

3.8 Formes cliniques

Selon la classification actuelle des épilepsies, les formes étiologiques sont regroupées dans les différents syndromes. On classe alors les épilepsies familiales en formes généralisées dont la plus fréquente est l'épilepsie absence de l'enfance, et formes focales dont la plus fréquente est l'épilepsie bénigne de l'enfance avec pointe Centro temporale. Chacun de ces sous-groupes est subdivisé en épilepsies génétiques qui peuvent être mono ou polygéniques, et épilepsies présumés génétiques. En tenant compte de leur fréquence, voici quelques syndromes relatifs à des formes familiales d'épilepsie décrites.

3.8.1 Epilepsies absence de l'enfant

3.8.1.1 Historique

Au début du vingtième siècle, les premières descriptions de crises d'absence figuraient déjà dans la littérature médicale allemande. En 1916 Sauer a présenté le terme pycnolepsie, originaire du grec, *πικνοζ*(picnós), qui signifie très fréquent ou groupé, pour décrire les crises d'absence avec plusieurs récurrences quotidiennes(69–72). En 1924, Adie décrit la pycnolepsie comme un type d'épilepsie avec une bonne rémission chez l'enfant, caractérisée par «une apparition brutale, entre 4 et 12 ans, avec des crises d'épilepsie de courte durée, très fréquentes, qui réapparaissaient presque quotidiennement, pendant des semaines, des mois ou années"(73). En 1936, Gibbs et Lennox ont affirmé que les complexes pic-ondes ictales étaient plus rapides au début des crises et avaient une prédominance dans les régions antérieures (74). Ces auteurs ont ensuite différencié ce modèle d'un autre, qu'ils ont appelé «complexe d'onde de pointe lente» à 2 Hz. Ce modèle plus lent a été associé à une présentation clinique diversifiée qu'ils ont appelée « variante petit mal» dans laquelle les crises affectaient moins la conscience plutôt que dans la crise à complexes pic-ondes ictales. Par la suite, cette entité clinique s'appelait le syndrome de Lennox-Gastaut.

En 1980, l'ILAE dans ses articles publie une classification syndromique dans laquelle les épilepsies avec crises d'absence typiques étaient considérées comme «primaires» ou «idiopathiques» observées chez des personnes sans déficits neurologiques et sans facteur étiologique et divisées en épilepsie d'absence infantile (CAE), épilepsie d'absence juvénile (JAE) et épilepsie d'absence myoclonique(75).

3.8.1.2 Epidémiologie

L'épilepsie absence de l'enfant est une maladie rare car elle touche moins d'une personne sur 2000 en Europe(76). Elle représente 10% à 17% de tous les cas d'épilepsie diagnostiqués chez les enfants d'âge scolaire. Son incidence a été estimée à 1/50 000-1 / 12 500 aux États-Unis, les femmes étant généralement plus touchées que les hommes(77). Selon *Crunelli et Leresche* en 2002, sa prévalence est de 2 à 10% chez les enfants atteints de tout type d'épilepsie(78).

3.8.1.3 Physiopathologie

Le mécanisme physiopathologique de cette affection est encore peu connu, plusieurs gènes de susceptibilité sont incriminés à ce jour et des modèles animaux ont été établis permettant une meilleure approche physiopathologique(79).

Dans un modèle d'épilepsie d'absence chez le rat avec des décharges spontanées d'ondes de pointe appelées épilepsie d'absence génétique rats de Strasbourg (GAERS), Cope et al ont trouvé une augmentation de l'amplitude du courant tonique au niveau des récepteurs thalamo-corticaux GABA-A par rapport aux témoins, une augmentation de l'activation du récepteur GABA-A tonique chez d'autres souches de souris d'épilepsie d'absence(80). L'augmentation de l'inhibition tonique était due à une absorption compromise du GABA par le transporteur GABA GAT dans le thalamus(81). Le blocage de GAT1 chez les animaux normaux a provoqué des crises de type absence. Ces résultats ont montré qu'une inhibition accrue du récepteur extra-synaptique GABA-A dans le thalamus peut entraîner les crises d'absence(80).

La physiopathologie des crises d'absence implique alors une fonction altérée des circuits thalamo-corticaux, avec des neurones relais thalamiques se déclenchant anormalement en raison d'un dysfonctionnement des canaux calciques(80,82,83).

Trois mécanismes neuronaux intrinsèques augmentent la probabilité de l'apparition des oscillations thalamo-corticales. Le premier implique le courant-T obtenu par l'activation des canaux de calcium de type T, qui permettent le maintien de l'excitation des neurones thalamiques durant les crises d'absence. Le second mécanisme implique les récepteurs GABA de type B qui permettent d'obtenir un long état d'hyperpolarisation des neurones thalamiques, nécessaire pour l'activation des canaux T durant la crise. Le troisième mécanisme implique la capacité des récepteurs GABA de type A, situés dans le noyau réticulaire du thalamus, de générer un courant inhibiteur qui permet de diminuer la probabilité de la survenue des crises d'absence(82).

3.8.1.4 Neuropathologie

L'examen neurologique inter critique peut être normal. En général, les crises d'absence sont fréquentes, pouvant s'associer à des crises tonico-cloniques. L'EEG montre des complexes d'ondes de pointe bilatérales, synchrones et symétriques de 3 Hz lentes à pic de 3-4 Hz et multipic(77,84).

3.8.1.5 Diagnostic positif

Les premiers signes de l'affection apparaissent entre 3 et 8 ans. La symptomatologie est dominée par des crises d'absence très fréquentes avec un début et un décalage brusques, ainsi qu'une photosensibilité rapportée chez 18% des patients atteints de CAE. Dans de rares cas, les CAE sont également associées à une augmentation des taux de comorbidités comportementales, langagières, psychiatriques et cognitives subtiles(77,78,84,85). Trois sous-syndromes ont été décrits pour cette entité ; le premier représente environ 40 à 60% des patients atteints de CAE. Il se caractérise par des crises d'absence comme seul phénotype et disparaît spontanément à l'adolescence. Le deuxième sous-syndrome représente environ 40% des patients atteints de CAE, persiste à l'adolescence et à l'âge adulte, il est marqué par la survenue des crises tonico-cloniques. Le troisième sous-syndrome a un pourcentage beaucoup plus faible que les précédents. Ce dernier se caractérise par le développement de crises tonico-cloniques et myocloniques pendant l'adolescence(86). L'électroencéphalogramme montre des ondes de pointe bilatérales, synchrones et symétriques de 3 Hz sur fond normal(77,78,84). L'identification des désordres génétiques est maintenant disponible(87).

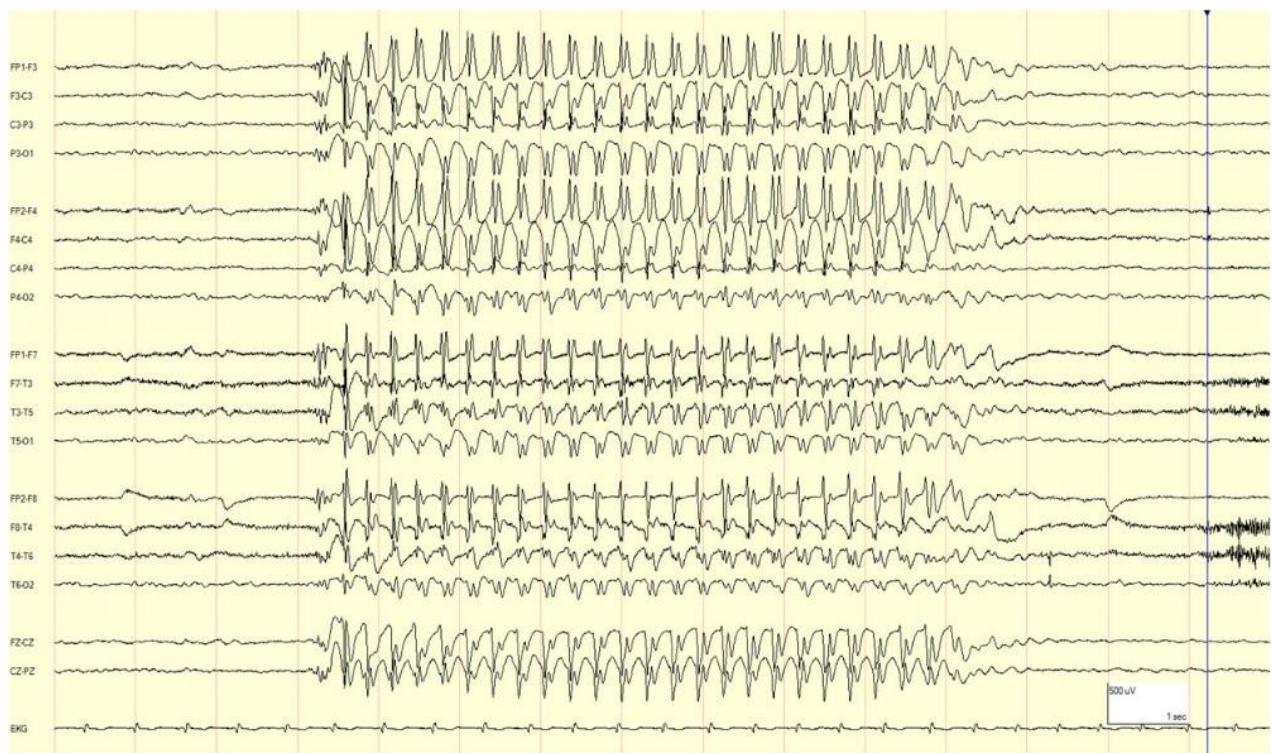


Figure 8 : Exemple de pic et d'onde généralisé à 3Hz vu sur l'EEG ictal (88)

3.8.1.6 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose avec(77,89) :

- **L'épilepsie d'absence juvénile** est à considérer s'il y a des crises d'absence peu fréquentes chez un enfant âgé de 8 ans ou plus.
- **L'épilepsie avec myoclonies des paupières** est à considérer s'il y a des secousses répétitives, rythmiques, rapides > 4 Hz des paupières, avec déviation vers le haut des globes oculaires et extension de la tête; les crises sont souvent très fréquentes et induites par la fermeture des yeux et la stimulation lumineuse.
- **L'épilepsie avec absences myocloniques** est à considérer s'il y a des secousses myocloniques de 3 Hz des membres supérieurs avec abduction tonique.

3.8.1.7 Aspect génétique

Le mode de transmission est peu connu mais, les seuls modes de transmissions établis pour les gènes en cause déjà cartographiés correspondent à un mode autosomique dominant(90). Chez les enfants qui ont des absences ayant débuté avant l'âge de 4 ans, 10% ont un déficit en Glucose Transporter 1(GLUT1) correspondant à une mutation du gène SLC2A1 situé sur le chromosome 1p34.2 (77,91). D'autres gènes tel que le GABRA1 situé sur le chromosome 5q34, le GABRB3 situé sur le chromosome 15q12 et le GABRG2 situé sur le chromosome 5q34 qui codent pour des récepteurs d'acide gamma-aminobutyrique sont impliqués dans la genèse des crises de type absence chez le jeune enfant(77,87).

Les canaux calciques de type T activés par basse tension sont considérés comme un facteur clé sous-jacent à la génération de rafales neuronales(83). Parmi les gènes canal T-calcium, le gène de la sous-unité alpha 1A (CACNA1A), dépendant de la tension, de type P / Q, situé sur le chromosome 19p13, pourrait être impliqué dans la pathogenèse de l'épilepsie d'absence infantile(83,92–95).

3.8.2 Epilepsie infantile avec pointes Rolandiques (EPR)

3.8.2.1 Historique

L'Épilepsie bénigne à Pointes Rolandiques encore appelée Epilepsie à pointe Centro-Temporales est historiquement le premier syndrome décrit au sein des épilepsies partielles idiopathiques selon l'ancienne appellation. Rapportée par M Rulandus au cours du XVIème siècle, il s'agissait d'une observation concernant un garçon de dix ans qui aurait présenté une

épilepsie d'évolution spontanément favorable (96). Plus tard en 1952 Y. Gastaut décrit les « pointes prérolandiques sans signification focale » dans une population d'enfants non épileptiques (97,98), ce qui selon lui serait fonctionnel. Durant la même année, Gibbs et Gibbs dans leur atlas d'électroencéphalographie, décrivent les « foyers de pointes temporaux moyens » auxquels ils accordent deux caractéristiques essentielles, fonctionnels et transitoires(99). En 1958, Nayrac et Beaussart établissent les premières corrélations électro cliniques classant ainsi l'EPR comme syndrome (100). La même année, Bancaud émet la possibilité d'évoquer des pointes Rolandiques dues une stimulation auditive brusque pendant le sommeil, alors qu'elles sont bloquées par les stimulations proprioceptives (101,102). En 1959 Gibbs et Gibbs rapportent pour la première fois le suivi d'une cohorte de 120 enfants, parmi 739 enfants épileptiques, qui présentent une épilepsie dont la première crise survient après 5 ans, avec un foyer électroencéphalographique de pointes temporelles moyennes dont 85% évoluent favorablement à l'âge adulte(103).

3.8.2.2 Epidémiologie

L'EPR est le plus fréquent de tous les syndromes épileptiques chez l'enfant, il fait 13 à 23% des épilepsies dans l'enfance, avec une incidence d'environ 1/4 760 enfants âgés de moins de 15 ans et une prévalence dans la population générale inférieure à 1/1 000 (104). La fréquence maximale d'apparition se situe entre 5 et 8 ans ; on estime que 83% des EPR commencent à l'âge de 4 à 10 ans(105).

3.8.2.3 Physiopathologie

Le mécanisme physiopathologique décrit ici met en jeu le fonctionnement des récepteurs NMDA. Les récepteurs NMDA sont des canaux ioniques dépendant du glutamate; lorsque le glutamate et la glycine se fixent à ces récepteurs, un canal s'ouvre, permettant aux cations de s'écouler. Le flux de cations génère des courants qui excitent les neurones pour envoyer des signaux dans le cerveau(106,107). Les récepteurs NMDA sont impliqués dans le développement normal du cerveau, les changements dans le cerveau en réponse à l'expérience, l'apprentissage et la mémoire. En effet, le gène du récepteur ionotrope du glutamate type NMDA 2A (GRIN2A) code pour une protéine appelée GluN2A, retrouvée dans les neurones du cerveau et de la moelle épinière. Il s'agit d'une sous-unité de récepteur de N-méthyl-D-aspartate (NMDA)(108,109). Les récepteurs NMDA sont à la fois dépendants du ligand et de la tension, ils sont impliqués dans la potentialisation à long terme, une augmentation dépendant de l'activité de l'efficacité de la transmission synaptique qui sous-tend certains types de mémoire

et d'apprentissage. Ces récepteurs sont perméables aux ions calcium et leur activation entraîne un afflux de calcium dans les cellules post-synaptiques, ce qui conduit à l'activation de plusieurs cascades de signalisation. Les altérations de ce gène sont alors associées à une épilepsie focale et des troubles du langage (110).

3.8.2.4 Neuropathologie

L'examen neurologique inter critique est généralement normal. En général, les crises sont brèves, peu fréquentes, intéressant l'hémiface, pouvant évoluer vers une crise tonico-clonique focale à bilatérale si la crise survient durant la nuit(111). L'EEG montre des pointes centro-temporales lentes, diphasiques, à haute tension, activées par le sommeil(112).

3.8.2.5 Diagnostic positif

Les premiers signes apparaissent entre 3 et 14 ans avec un pic entre 8 et 9 ans puis disparaissent très souvent avant l'âge adulte. Les deux sexes sont touchés avec la même probabilité(111). Le tableau clinique est dominé par des crises brèves, intéressant l'hémiface (bouche, lèvres et langue), pouvant évoluer vers une crise tonico-clonique focale à bilatérale si la crise survient durant la nuit. Elles sont accompagnés de dysarthrie ou aphasie, des signes laryngés, une hyper sialorrhée, des mouvements de mastication et déglutition(104,111,113). L'interrogatoire retrouve des antécédents de naissance et néonataux normaux. Il peut exister des antécédents de convulsions fébriles, un antécédent de syndrome de Panayiotopoulos peut être présent dans un très petit nombre de cas. L'examen neurologique est en général normal. La mensuration céphalique trouve une taille normale. Le développement et la cognition avant le début des crises sont normaux. Au cours de l'épilepsie active, des déficits comportementaux et neuropsychologiques peuvent être trouvés, en particulier dans le langage et le fonctionnement exécutif. Ces déficits s'améliorent lorsque les crises disparaissent(107,112). L'EEG met en évidence des pointes centro-temporales de grande amplitude ou des complexes d'ondes nettes et lentes qui s'activent en cas de somnolence et pendant le sommeil. Ceux-ci peuvent être unilatéraux ou bilatéraux et sont généralement fréquents. Il peut y avoir des pointes focales visibles en dehors de la région centro-temporale (ligne médiane, pariétale, frontale, occipitale). Le pic centro-temporal a une morphologie typique avec une négativité maximale dans les électrodes centro-temporales (C3 / C4 et T3 / T4) et une positivité maximale frontale(113,114).

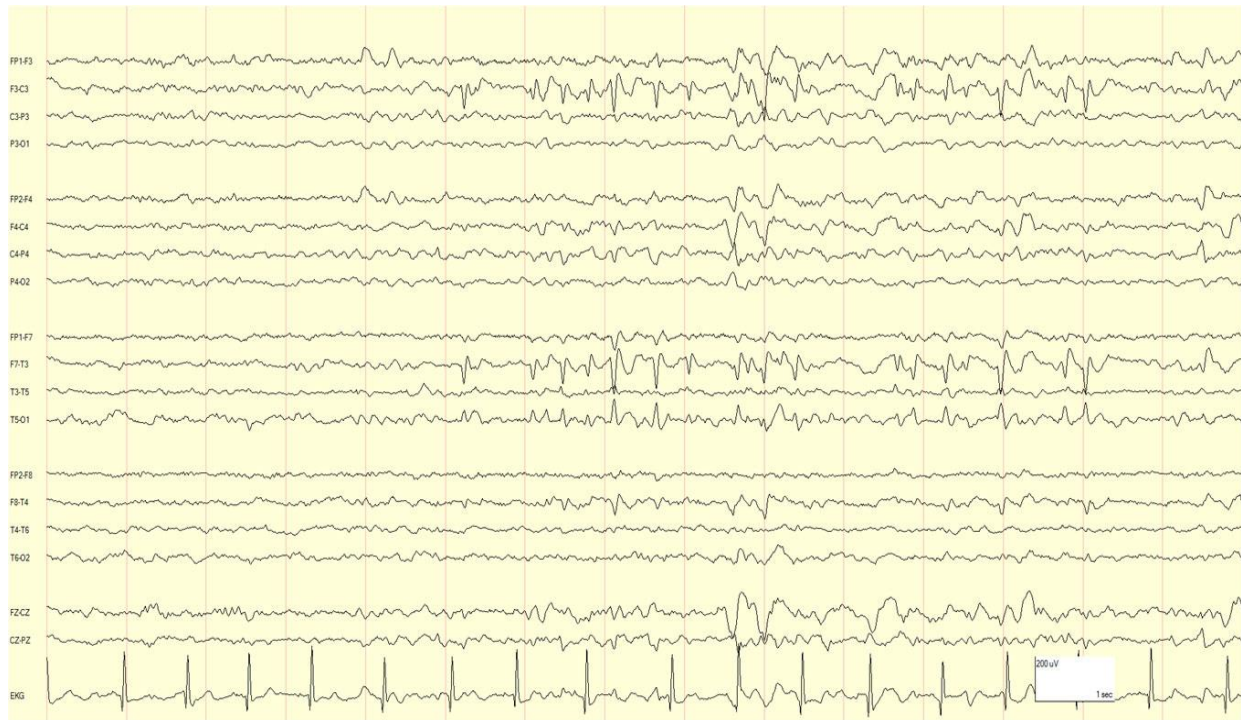


Figure 9 : Exemple d'EEG chez un patient, montrant une activation pendant le sommeil (111)

3.8.2.6 Diagnostic différentiel

Il se pose avec(111) :

- Crises focales dues à une anomalie structurelle du cerveau
- Épilepsie atypique de l'enfant avec pointes centro-temporales caractérisée par des crises fréquentes de plusieurs types.

3.8.2.7 Aspect génétique

Selon plusieurs auteurs, la transmission de l'Épilepsie infantile avec pointes Rolandiques se fait suivant un mode mendélien autosomique dominant avec une pénétrance faible et une expressivité limitée par l'âge(104,111). Le syndrome d'épilepsie clinique est cependant probablement complexe en héritage car les pedigrees avec le syndrome clinique sont très rares(111). La mutation en cause concerne le gène du récepteur ionotrope du glutamate type NMDA 2A (GRIN2A), situé sur le chromosome 16p13.2 et qui code une sous-unité du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA)(115).

3.8.3 La maladie d'Unverricht-Lundborg

C'est la forme la plus fréquente des épilepsies myocloniques progressives.

3.8.3.1 Historique

La maladie d'Unverricht-Lundborg (MUL) est une épilepsie myoclonique progressive (EMP) survenant chez le jeune adolescent ou le grand enfant, par des crises tonico-cloniques, cloniques, clono-tonico-cloniques, auxquelles s'associe rapidement un myoclonus d'action et d'intention(116). C'est la première forme d'EMP décrite(117). Ce concept est apparu en 1891, initialement décrit par Unverricht initialement en Finlande, puis en 1903 par Lundborg chez 17 patients provenant de neuf familles avec la même maladie dans l'Est de la Suède. Elle était connue sous la dénomination de myoclonie baltique ou d'épilepsie myoclonique baltique(118). Tassinari, puis Genton ont décrit un groupe de patients originaires de l'Ouest de la Méditerranée ainsi qu'un grand nombre de sujets d'Afrique du Nord portant des caractéristiques typiques de la maladie d'Unverricht-Lundborg, cependant moins grave que la myoclonie baltique. Ils ont proposé de l'appeler myoclonie méditerranéenne (116). Quelques années après, les myoclonies Baltique et Méditerranéenne ont été unifiées en raison de leur similarité clinique et génétique(116,118).

3.8.3.2 Epidémiologie

L'épidémiologie de la MUL est méconnue à ce jour. Sa fréquence serait plus élevée en Finlande, avec une prévalence estimée à 4 pour 100 000 et son incidence à 1 pour 20 000 naissances vivantes par an selon une étude menée au sein d'une population de 107 patients finlandais atteints d'épilepsie myoclonique progressive(119,120). La prévalence de la MUL est aussi augmentée dans certaines populations Méditerranéennes telle que l'Italie, dans certaines régions du sud de la France, en Tunisie, en Algérie et au Maroc(121–123). En France notamment, sa prévalence est estimée à 1 pour 500 000(116).

3.8.3.3 Physiopathologie

Le mécanisme physiopathologique de la maladie est jusqu'à ce jour mal connu. Des études menées sur des modèles de rongeurs déficients en cystatine-B ont permis d'affirmer que chez les souris transgéniques, le déficit en cystatine B provoque une activation anormale de la cathepsine S, de la chaîne C1qB du complément, de la bêta2-microglobuline, de la protéine gliale fibrillaire acide (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 (124). La plupart des modifications fonctionnelles associées aux diverses mutations décrites dans la MUL semblent altérer la production de cystatine B, et ses fonctions associées aux lysosomes (125). 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, du noyau caudé, du putamen, atteinte discrète du noyau dentelé, atteinte plus importante du noyau médian du thalamus (126). De façon générale, 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 (127).

3.8.3.4 Neuropathologie

Sur le plan neuropathologique, l'examen trouve une intégrité du cortex, une perte neuronale et une gliose qui touchent principalement le cervelet, le thalamus médian et la moelle (118,126).

3.8.3.5 Diagnostic positif

Les premiers signes apparaissent entre 6 et 18 ans avec un pic entre 9 et 13 ans. Elle débute généralement par des myoclonies d'action sensibles aux stimuli, augmentées par le stress survenant très souvent au réveil. Il peut aussi s'agir de crises cloniques ou clonico-tonico-cloniques. Les myoclonies assez discrètes au début, deviennent progressivement invalidantes, avec installation dans de nombreux cas d'une ataxie, des tremblements d'action, d'une dysarthrie et quelques fois une labilité émotionnelle. De façon générale, il n'existe pas de troubles cognitifs, ni de troubles sensoriels, cependant avec l'évolution de la maladie peuvent apparaître des troubles cognitifs (116,128,129). L'électroencéphalogramme montre une activité de fond normale au début, avec peu d'éléments lents. Avec l'évolution de la maladie, on observe un ralentissement avec des décharges de pointes-ondes généralisées et une photosensibilité marquée (129,130). Les examens biologiques et anatomopathologiques tel que la biopsie cutanée ne révèlent aucune lésion spécifique (116,129). La mise en évidence du désordre génétique est possible grâce aux tests génétiques (131).

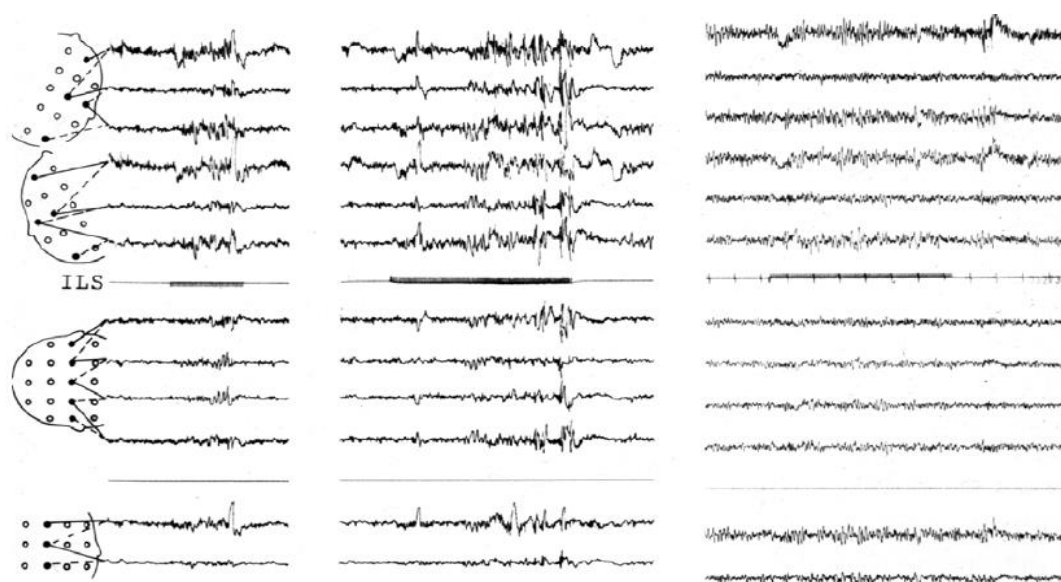


Figure 10 : Disparition de la photosensibilité entre les âges de 17 et 33 ans chez un patient présentant une MUL confirmée par la biologie moléculaire. Début de la maladie à 10 ans (119).

3.8.3.6 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la MUL se fait au début avec les formes généralisées d'épilepsies présumées génétiques avec myoclonie, en particulier avec l'épilepsie myoclonique juvénile (116). A la phase d'état, la différentielle se pose avec la Maladie de Lafora, l'Épilepsie myoclonique à fibres rouges en lambeaux. A la phase tardive, le diagnostic différentiel se pose avec toutes les autres formes d'épilepsie myoclonique progressive, le myoclonus essentiel, le syndrome FAME (Familial Adult-onset Myoclonic Epilepsy) (132).

3.8.3.7 Aspect génétique

La MUL est une maladie à caractère héréditaire, sa transmission se fait suivant un mode autosomique récessif. Le gène responsable (CSTB) encore appelé EPM1 situé sur le chromosome 21q22.3 (133–135), code pour la Cystatine B qui est une protéine inhibitrice des cystéine-protéases dont le déficit conduit à une dégénérescence neuronale (136). 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'. Les mutations ponctuelles sont beaucoup plus rares, une mutation ponctuelle homozygote d'acide aminé G4R a été constatée chez un patient marocain (137). Les autres mutations ponctuelles sont en général retrouvées chez des hétérozygotes présentant par ailleurs l'expansion du dodécamère (131,138). Il a été rapporté un

certain degré d'instabilité dans la transmission des répétitions du dodécamère (139), mais il n'y a pas d'anticipation dans la MUL. Il existe cependant des observations cliniquement très évocatrices de MUL dans lesquelles l'étude du gène de la cystatine B ne révèle aucune anomalie (140). Un début d'explication pourrait être fourni par la détection, dans une famille arabe palestinienne, d'une liaison dans la région péri-centromérique du chromosome 12. La caractérisation d'un probable gène EPM1b est encore en attente (141,142).

3.9 Diagnostic différentiel

Il est difficile de faire la différence entre les formes familiales d'épilepsie et les formes non familiales. Bien que la classification syndromique soit un outil efficace dans la démarche diagnostic, plusieurs formes étiologiques peuvent correspondre au même syndrome. Cependant, il est très important de faire la différence entre les saisies épileptiques et les saisies non épileptiques. Le diagnostic différentiel se pose alors (4,68,143,144) :

➤ **Devant une crise à début généralisé motrice**

- **La syncope** : perte de connaissance secondaire à une hypo perfusion cérébrale diffuse et passagère. Elle se différencie d'une crise épileptique par l'existence de facteurs déclenchants, des sensations de lipothymies initiales, la durée brève de quelques secondes (<30 secondes), son début et sa fin brutale, l'absence de confusion ou de déficit postcritiques, la morsure se fait au niveau du bout de la langue.
- **Le spasme de sanglot chez le nourrisson** : c'est une forme particulière de syncope qui se différencie d'une crise épileptique par l'existence d'une apnée, de cyanose, des pertes de connaissance, d'hypertonie et parfois de secousses oculaires. La survenue est estimée entre (6 à 18 mois), puis elle disparaît à l'âge de 5ans.
- **La crise non épileptique psychogène ou pseudo-crise** : sa sémiologie est comparable à une crise épileptique, difficilement reconnue en l'absence d'un EEG vidéo. On recherche alors des conflits familiaux, professionnels, affectifs et des comorbidités psychiatriques.
- **Le malaise hypoglycémique** : il survient très souvent dans un contexte de diabète ou d'intoxication à l'insuline. En cas d'hypoglycémie sévère on peut observer des agitations, des tremblements, une tachycardie, une hypertension, des sueurs, voir même un coma. Une supplémentation en glucose permet la correction de l'ensemble des troubles neurologiques et confirme le diagnostic.

➤ **Devant une crise focale sans perte de connaissance**

- *L'accident ischémique transitoire* se distingue d'une crise focale motrice atonique et des crises sensitives par leur durée plus longue, entre 20 à 30 minutes ou plus.
- *Les crises d'angoisse et attaques de panique* : elles se distinguent des crises émotionnelles par une durée plus longue, mais des intrications sont possibles avec la sémiologie épileptique et la distinction peut être délicate en l'absence d'enregistrement EEG vidéo.
- *La migraine avec aura* : elle peut comporter des symptômes hallucinatoires ou des illusions ressemblant à une crise focale sensorielle, cependant la durée de l'aura est plus longue (vingt minutes à une heure).

➤ **Devant une crise focale avec perte de connaissance.**

- *Les para-somnies* : elles se manifestent par un somnambulisme ou des terreurs nocturnes chez l'enfant
- *Les crises d'agitation, les crises de colère ou crises émotives* : elles se distinguent de la crise focale hyperkinétique par la durée plus longue de la crise, et l'absence de stéréotypie.

3.10 Examens complémentaires

Le diagnostic des épilepsies requiert un certain nombre d'examens complémentaires dont la hiérarchie peut varier en fonction de la démarche diagnostic adoptée. L'Electroencéphalogramme reste un examen essentiel dans le diagnostic, bien que sa normalité n'exclut pas le diagnostic dans près de 40% des cas (4,68). La confirmation electroencéphalographique permet d'avancer aisément vers la recherche étiologique en fonction du syndrome initialement diagnostiqué.

Le diagnostic des épilepsies familiales nécessite en plus d'un contexte héréditaire, des tests génétiques réalisés dans des laboratoires spécialisés (68,145,146).

3.10.1 Examens biologiques et biochimiques

La plupart d'entre eux sont utilisés dans le diagnostic d'élimination, cependant, ils pourraient avoir un fort impact dans le diagnostic étiologique des épilepsies. La survenue de crises épileptiques doit faire réaliser un dosage de la glycémie, un ionogramme sanguin, un dosage de la créatinémie et l'urémie, voir même un bilan toxique (benzodiazépines)(4). Les

anomalies biologiques les plus épileptogènes sont l'hyponatrémie, l'hypoglycémie, les dyscalcémies et les dysmagnésémies(147–149).

Plusieurs désordres métaboliques tels que les altérations biochimiques de l'urémie, la porphyrie, les amino-acidopathies, sont associés à l'épilepsie. Dans de nombreux cas, les désordres métaboliques sont dus à un défaut génétique, ce qui n'exclut pas l'hypothèse selon laquelle une grande majorité des épilepsies métaboliques ont une base génétique(2). L'exploration biochimique peut s'avérer difficile et souvent trompeuse dans les pathologies mitochondriales comme l'épilepsie myoclonique à fibres rouges en lambeaux(150).

3.10.2 L'électroencéphalogramme

L'Electroencéphalogramme est nécessaire devant toute manifestation paroxystique évocatrice d'une crise. En période inter-critique, il peut être normal dans 40% des cas mais n'élimine pas le diagnostic. Le recours à l'EEG de sommeil ou l'Holter EEG est parfois nécessaire pour confirmer la nature épileptique de la crise(4,68).

Certaines altérations génétiques entraînent des syndromes particuliers et peuvent avoir des caractéristiques électroencéphalographiques tout aussi particulières. Dans le cas des épilepsies absences infantiles, on observe des ondes de pointe bilatérales, synchrones et symétriques de 3 Hz sur fond normal(77,78,84). Dans la maladie d'Unverricht-Lundborg, l'EEG montre au début une activité de fond normale avec quelques ondes lentes. Avec la progression de la maladie, on observe un ralentissement avec des pointes-ondes généralisées(116). Pour ce qui est de l'Épilepsie myoclonique juvénile, l'EEG montre des bouffées de poly pointes-ondes généralisées synchrones, favorisées par les stimulations lumineuses intermittentes(4). Chez les personnes atteintes de la maladie de Lafora, l'EEG montre au début un rythme de fond bien organisé et de multiples décharges de pointes-ondes souvent augmentées par la stimulation lumineuse intermittente mais pas pendant le sommeil. Ensuite s'installe une altération du rythme de fond et une disparition des rythmes du sommeil ; à ce moment, seul le sommeil paradoxal peut être identifié. Des anomalies épileptiques multifocales à prédominance postérieure apparaissent par la suite. À la phase terminale, la désorganisation de l'EEG est complète(151).

3.10.3 Exploration génétique

L'épilepsie est aujourd'hui considérée comme une maladie hautement génétique, et dans de nombreux cas, héréditaire(152,153). L'exploration génétique revêt alors une grande

importance dans la recherche étiologique des épilepsies, permettant de confirmer le diagnostic dans de nombreux cas tels que les épilepsies absence de l'enfance(154), la maladie d'Unverricht-Lundborg(116) et plusieurs autres. De nombreux gènes associés aux épilepsies ont déjà été découverts grâce aux techniques de séquençage telle que le séquençage de Sanger qui est de plus en plus abandonné au profit des techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) telles que des panels de gènes ciblés, le séquençage de l'exome entier (WES) et le séquençage du génome entier (WGS)(155). Des anomalies chromosomiques ont été découvertes dans certaines formes grâce à des techniques telles que l'étude du caryotype(156–158) parfois couplée à la technique de FISH(155).

3.10.4 Imagerie.

Dans le cadre des épilepsies, l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est l'examen de choix. La TDM cérébrale peut être utilisée en première intention, mais en cas de doute, l'IRM donne plus de précisions (159–161). L'imagerie cérébrale peut être normale dans la plupart des cas, mais dans certains cas tels que de nombreuses malformations du développement cortical en rapport avec des aberrations génétiques, des anomalies sont décelables(2).

3.11 Prise en charge

La prise en charge des épilepsies familiales fait intervenir plusieurs disciplines dont l'importance est variée selon les syndromes. Le traitement jusqu'à ce jour est surtout symptomatique, avec des mesures d'accompagnement telles que la psychothérapie, la physiothérapie et les moyens hygiéno-diététiques.

3.11.1 But

Le but de la prise en charge est de

- ✓ Contrôler les crises
- ✓ Minimiser les effets indésirables
- ✓ Améliorer les conditions psycho-sociales et sanitaires

3.11.2 Moyens

Il existe des moyens médicamenteux et des moyens non médicamenteux.

3.11.2.1 Moyens médicamenteux

De nombreuses classes de molécules sont utilisées dans la prise en charge des épilepsies familiales. Il s'agit des anticonvulsivants tels que les benzodiazépines, des antiépileptiques de

fond classés par génération selon leur période de découverte comme l'indique le tableau suivant (68).

Tableau III : Classification des antiépileptiques (162).

Première génération	Deuxième génération	Troisième génération
<ul style="list-style-type: none">▪ Phénobarbital (1912)▪ Phénytoïne (1952)▪ Primidone (1952)▪ Ethosuximide (1960)▪ Carbamazépine (1964)▪ Valproate de sodium (1967)	<ul style="list-style-type: none">▪ Vigabatrin (1990)▪ Felbamate (1994)▪ Gabapentine (1995)▪ Lamotrigine (1996)▪ Tiagabine (1997)▪ Topiramate (1998)▪ Oxcarbazépine (2001)▪ Lévétiracétam (2003)	<ul style="list-style-type: none">▪ Zonisamide▪ Prégabaline▪ Rufinamide▪ ...

L'acide valproïque

Cette molécule est utilisée dans le traitement des épilepsies généralisées et partielles. Sa posologie usuelle est de 20 à 30 mg par kg et par jour, répartis en 2 ou 3 prises Elle est généralement bien tolérée et ses effets indésirables sont corrélés à la dose prescrite (il s'agit de la prise de poids, des tremblements et de la chute des cheveux, malformations congénitales). Il existe des formes dites « Chrono » ou LP, à diffusion prolongée, qui peuvent être prescrites en une seule prise le soir, ce qui évite les oublis (163).

La Carbamazépine

Elle est surtout utilisée dans le traitement des épilepsies partielles et certaines épilepsies généralisées. Sa posologie usuelle est de 10 à 20 mg par kg et par jour, répartis en 2 prises. Elle présente de nombreuses interactions potentielles avec d'autres médicaments et est habituellement bien tolérée. Ses effets indésirables sont le plus souvent liés à un surdosage, il peut s'agir de vertiges, de somnolence, et même de troubles digestifs. Des effets indésirables plus graves sont possibles, il s'agit très souvent des allergies cutanées, leucopénie (163).

La lamotrigine

Cette molécule présente peu d'effets indésirables ou d'interactions avec d'autres médicaments, ainsi qu'un faible risque de malformation du fœtus. Néanmoins, elle expose à

des allergies cutanées, parfois graves. Son association avec l'acide valproïque augmente le risque d'allergie de la peau, mais cette association peut toutefois s'avérer nécessaire (163).

La prégabaline

Cette molécule est indiquée en association avec un autre antiépileptique dans le traitement des crises épileptiques partielles chez l'adulte. Parmi les effets indésirables, la prise de poids, les étourdissements et la somnolence sont fréquents (163).

Le pérampanel

Cette molécule est indiquée, en association avec un autre antiépileptique, dans le traitement des crises d'épilepsie partielles ou généralisées chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans. Les effets indésirables les plus fréquents sont des vertiges et la somnolence. Un comportement agressif et/ou hostile a été rapporté chez des patients traités par le pérampanel. Tout changement important de l'humeur ou du comportement chez un individu traité par le pérampanel doit faire l'objet d'un avis médical rapide (163).

3.11.2.1.1 Critères d'initiation

L'instauration d'un traitement antiépileptique est conditionnée à un certain nombre de critères parmi lesquels on cite (68,163,164):

- ✓ ***Le syndrome épileptique*** : le diagnostic du type de crise et du syndrome épileptique est primordial, certains antiépileptiques aggravent certains types de crises (exemple : la carbamazépine dans l'EMJ). Il est donc déconseillé de pratiquer des traitements d'épreuve.
- ✓ ***Le sexe*** : certains antiépileptiques sont contre-indiqués chez les femmes en âge de procréer, et en cas de contraception orale.
- ✓ ***L'âge*** : certains antiépileptiques peuvent entraîner des retards d'acquisitions.
- ✓ ***L'étiologie*** : bien que de nos jours les antiépileptiques à visée étiologiques ne sont pas prouvés, la considération étiologique reste de règle.
- ✓ ***Les comorbidités*** : il s'agit surtout de l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique.

3.11.2.1.2 Principe

Le principe du traitement est simple (68,165):

- ✓ Toujours débiter par une monothérapie dont le choix dépend du type d'épilepsie
- ✓ Instituer le traitement progressivement jusqu'à optimiser la dose.

- ✓ Si échec, augmenter progressivement les doses jusqu'à dose maximale en fonction de la tolérance.
- ✓ Si échec, passer à un autre médicament en monothérapie
- ✓ Si échec de toutes les monothérapies, passer à la bithérapie, très rarement la trithérapie
- ✓ S'il y a toujours échec, il faut faire référence vers un centre spécialisé.

Prenons le cas des épilepsies absence de l'enfant, le tableau suivant résume les posologies de quelques molécules efficaces dans le traitement.

3.11.2.1.3 Mode d'action

Le mode d'action des antiépileptiques peut être résumé par deux effets :

- Une diminution de l'excitabilité neuronale
- Une augmentation de l'inhibition neuronale.

La diminution de l'excitabilité neuronale peut se faire au niveau pré synaptique par blocage des potentiels d'action (4).

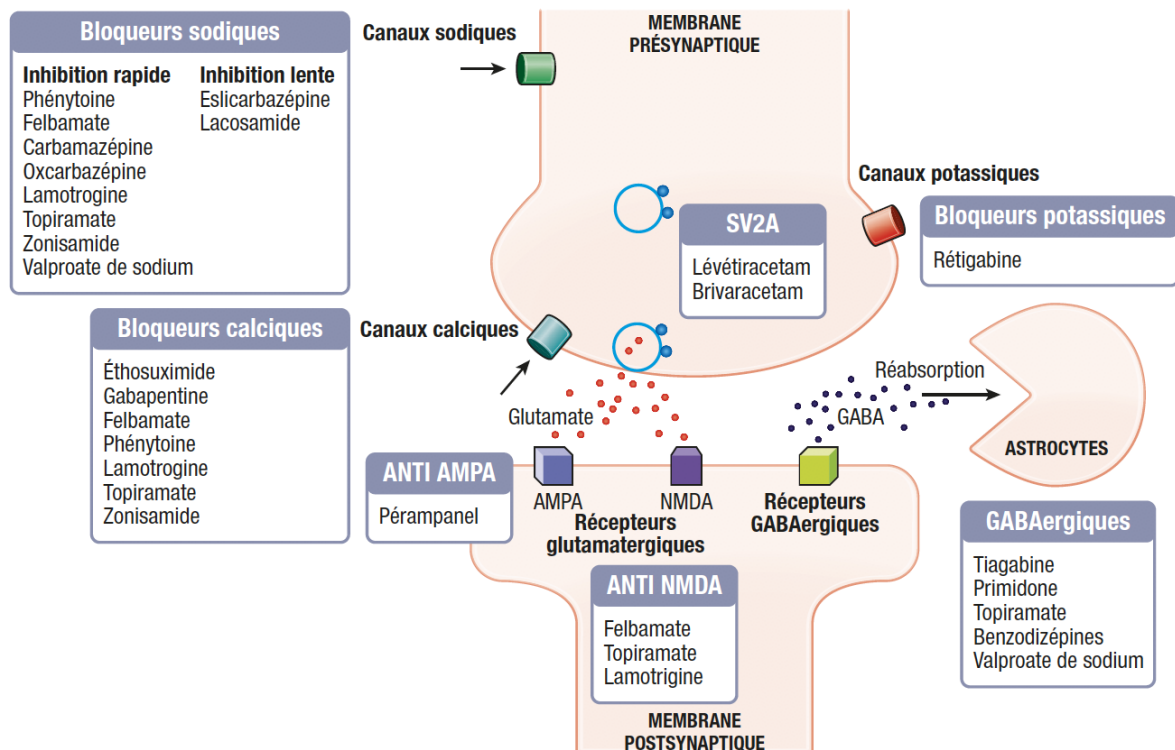


Figure 11 : Mode d'action principal des traitements antiépileptiques (4).

3.11.2.2 La psychothérapie et moyens hygiéno-diététiques

La psychoéducation revêt une importance capitale dans la prise en charge des patients épileptiques. Elle favorise tout d'abord une bonne éducation thérapeutique en insistant sur

l'adhérence au traitement, la régularité des prises médicamenteuses et l'importance d'un traitement de longue durée. Elle favorise l'insertion sociale des personnes épileptiques et de ce fait impacte la régression du caractère stigmatisant des épilepsies. A l'âge de l'adolescence, les personnes épileptiques devraient bénéficier d'une assistance sociale. A l'âge adulte, certaines personnes épileptiques conscientes de leur handicap et du caractère non curable de ce dernier pourraient faire l'objet d'un traitement antidépresseur (68,166).

Les mesures hygiéno-diététiques sont nombreuses, elles contribuent à améliorer la qualité de vie des personnes épileptiques. Les personnes épileptiques doivent avoir un sommeil suffisant, avec endormissement et réveil à horaire régulier. La télévision, les jeux vidéo et les ordinateurs sont parfaitement supportés chez la plupart des épileptiques. En cas d'épilepsie photosensible il faut prendre certaines précautions telles que mettre des lunettes teintées se mettre dans une pièce suffisamment éclairée avec une distance suffisante entre l'écran et l'observateur. Le régime alimentaire n'est pas nécessaire sauf abstinence à l'alcool durant la période du traitement antiépileptique. Les activités sportives collectives sont recommandées, cependant les activités qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital telle que la plongée sous-marine, le parachutisme et la planche à voile, et tous sports susceptibles d'entraîner une hyperventilation sont interdits. Le permis de conduire est autorisé pour le véhicule personnel si les crises sont maîtrisées par le traitement, mais il ne peut pas conduire un véhicule collectif (Bus, train, taxis, poids lourd...). Un avis médical doit être pris avant l'adjonction d'autres médicaments à son traitement. A l'entourage, il est conseillé de ne pas tenter de mettre des objets ou médicaments dans la bouche de l'épileptique au cours des crises, éviter de le faire asseoir ou le transporter durant la crise (68,167,168).

3.11.2.3 Kinésithérapie

Son importance se fait remarquer dans les formes d'épilepsies familiales avec retards d'acquisitions motrices telles que le syndrome de DRAVET, ainsi que les atteintes associées à d'importants signes de focalisation. Dans ces cas, elle permet au malade d'apprendre à réaliser certains gestes et conserver leurs capacités motrices pour la vie quotidienne (167).

3.11.3 Surveillance

La surveillance est un élément capital dans la prise en charge. La surveillance des traitements antiépileptiques passe par (68):

- L'appréciation du nombre de crises
- La mesure des taux sanguins de certains antiépileptiques

- les examens biologiques tels qu'un bilan hépatique pour la Dépakine, un hémogramme pour la carbamazépine et le phénobarbital avant la mise en route du traitement ensuite régulièrement (une fois/an).
- Le contrôle de l'EEG tous les six mois ou un an en fonction de l'évolution et du praticien.

3.11.4 Evolution et pronostic

L'évolution est favorable dans certaines formes, d'autres formes évoluent vers la pharmaco résistance avec généralement un mauvais pronostic.

- Dans le cas des épilepsies absence de l'enfant, le pronostic est réservé, l'évolution sous traitement n'est pas favorable dans tous les cas, de plus que peu de médicaments agissent considérablement sur les absences (3).
- Concernant l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante, il existe une possibilité d'amélioration, parfois même de guérison à l'âge adulte. Par contre, certains cas évoluent vers la pharmaco résistance, et certaines mutations sont associées à un retard mental ou à des troubles psychotiques (3).
- Concernant les EPR, le pronostic est en général bon, l'évolution spontanément favorable, marquée par la régression, voir même l'arrêt des crises à l'âge adulte (3).
- Concernant la MUL, le pronostic global est très variable. l'évolution se fait généralement vers une stabilisation des symptômes à l'âge adulte, avec un degré variable de handicap lié avant tout au syndrome myoclonique (169). Des études montrent que certains patients sont capables de mener une vie sociale et familiale normale, incluant des activités scolaires, des activités professionnelles, la conduite automobile, tandis que d'autres sévèrement handicapés doivent être complètement pris en charge (127).

3.11.5 Conseils génétiques

Il s'agit de la prise en charge préventive ; le conseil génétique vise tout d'abord à réduire l'incidence des formes récessives par la limitation des mariages consanguins. De plus, Il est possible de détecter l'anomalie hétérozygote chez des sujets sains lorsque la mutation a déjà été identifiée (13,116).

3.11.6 Prise en charge de l'état de mal épileptique (EME)

L'état de mal épileptique est défini par la persistance suffisamment longtemps d'une crise au-delà de 5 minutes (pour les états de mal convulsif) ou la répétition de crises avec des

intervalles suffisamment brefs (crises subintrantes) sans retour à l'état de conscience normale entre les crises(4,68).

Une fois le diagnostic d'EME convulsif établi, il faut lutter contre les facteurs d'agression cérébrale et ce d'autant que l'EME est consécutif à des lésions cérébrales aiguës. Les mesures de prise en charge immédiates comportent (68,170):

- La mise en position latérale de sécurité
- Le maintien de la liberté des voies aériennes supérieures
- Une oxygénation avec pour objectif une $SpO_2 \geq 95\%$
- Une voie veineuse périphérique avec perfusion de sérum physiologique
- La mesure de la glycémie capillaire et la correction d'une éventuelle hypoglycémie

Un traitement antiépileptique doit être administré en urgence. La pérennisation de l'EME convulsif augmente le risque de lésions cérébrales et induit une pharmacorésistance(68,170,171). Le schéma thérapeutique devant un EME est le suivant :

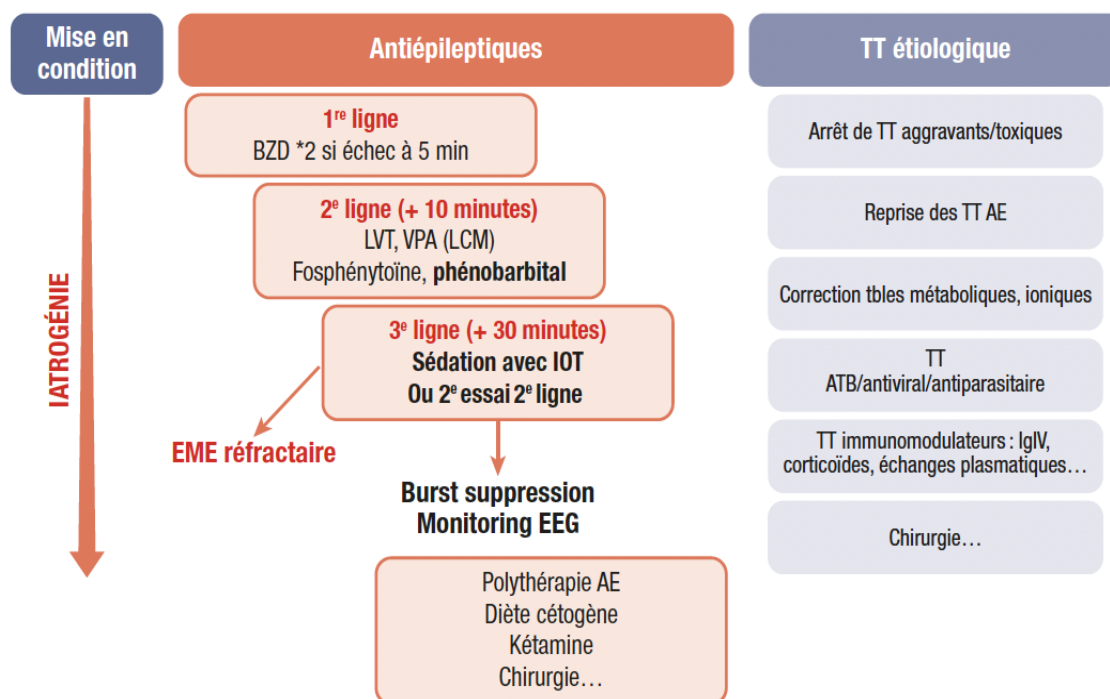


Figure 12 : Prise en charge médicamenteuse de l'état de mal épileptique (4).

4 METHODOLOGIE

4.1 Cadre et lieu d'étude

Cadre de l'étude :

C'est une étude multicentrique dont la partie clinique s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU Point "G". La partie biologique quant à elle, s'est déroulée dans plusieurs laboratoires. Il s'agit en effet du Laboratoire de Neurosciences à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie Bamako – Mali (FMOS), du laboratoire de Neurosciences du service de Neurologie du CHU point "G", des laboratoires partenaires au National Institutes of Health (NIH) et à Yale University aux U.S.A.

Lieu de l'étude :

Notre étude s'est déroulée au CHU du Point "G", plus précisément dans le Service de Neurologie de ladite structure. Le CHU du Point "G" est un hôpital de troisième référence, situé sur la colline du Point "G", au Nord-Est de la ville de Bamako, qui regroupe de nombreux services parmi lesquels celui qui nous a servi pour cette étude. Le service de Neurologie a à sa tête un Professeur titulaire (Chef de Service). L'équipe du service est composée de sept médecins spécialistes parmi lesquels trois maîtres assistants, huit faisant fonction d'internes, deux infirmiers major (A et B), quinze infirmiers dont huit fonctionnaires de l'Etat, six bénévoles et un contractuel, dix techniciens de surface. Des étudiants en spécialisation de neurologie y viennent et partent selon leur répartition dans les CHU de la ville.

Au rez-de-chaussée, le service dispose de deux salles de consultation, deux salles d'examen électro-neurophysiologiques (une d'électroencéphalographie: EEG et une d'électroneuromyographie: ENMG) et 20 salles d'hospitalisations contenant 37 lits réparties en deux unités d'hospitalisations (A et B) :

Unité A: 10 salles d'hospitalisation avec un total de 18 lits, un bureau pour le surveillant, une salle des infirmiers et une salle réservée aux archives. L'unité est dirigée par un staff de trois spécialistes, quatre étudiants en spécialisation de neurologie, quatre faisant fonction d'interne, un surveillant, huit infirmiers et six 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 de recueil pour les techniciens de surface. L'unité est dirigée

par un staff de quatre spécialistes, quatre étudiants en spécialisation de neurologie, quatre faisant fonction d'interne, un surveillant, cinq infirmiers et quatre techniciens de surface.

À l'étage, il y'a le bureau et le secrétariat du Chef de Service, huit bureaux pour les spécialistes, une salle des internes, une salle des étudiants en spécialisation, une salle de repos pour les techniciens de surface, une salle de formation et réunion, une salle de staff, une salle informatique et un Laboratoire de Neurogénétique qui contient une unité de PCR, une unité de culture cellulaire et une unité de microscopie.

4.2 Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude de recherche active, longitudinale et descriptive. Elle s'est déroulée sur une période de six ans, allant du 21 Juillet 2014 au 30 Juin 2021.

4.3 Population d'étude

Il s'agit des patients vus en consultation dans le Service de Neurologie du CHU du Point G ou à leur domicile, répondants aux critères de l'étude, enrôlés dans le protocole de recherche de H3Africa (Human Heredity and Health in Africa) durant notre période d'étude.

4.4 Critères de l'étude

Il était question d'un échantillonnage exhaustif fait de patients répondant aux critères suivants:

4.4.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus les patients présentant un phénotype épileptique avec ou sans note familiale d'allure non secondaire ayant donné leur consentement libre et bien éclairé (adultes) ou un assentiment (patients mineurs et les patients inaptes) écrit et oral pour la participation au protocole de recherche *H3Africa* numéro U01HG007044 au Mali et aussi les parents proches, affectés ou non, après consentement.

4.4.2 Critères de non inclusion

Les patients présentant une épilepsie secondaire confirmée et ceux chez qui nous suspicions une épilepsie non secondaire avec ou sans histoire familiale mais non consentants 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 U01HG007044-01A1 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 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, de médecins généralistes, d'étudiants en spécialisation de neurologie, de thésards et une assistante sociale, le consentement était obtenu après une explication minutieuse des grandes lignes de l'étude dans la langue du participant. A noter que notre équipe est constituée d'investigateurs fluents en bambara, peulh, sonrhaï, dogon, soninké et khasonké. Au besoin, un interprète est sollicité pour les langues non parlées par les investigateurs. Le caractère volontaire et libre, les risques, les inconvénients et les avantages potentiels liés à leur participation ont été singulièrement soulignés. Une permission de prise d'images à des fins d'enseignement et de publication a été demandée et signée par les patients ou leurs garants quand se posait cette nécessité.

Deux exemplaires (un pour le participant et un pour les archives du projet) de la fiche de consentement de l'étude de recherche U01HG07044 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. Les patients alités étaient vus à domicile. De plus, les parents proches affectés ou non ont été enrôlés pour tester la ségrégation d'éventuelles mutations et servir comme contrôles dans cette étude ou d'autres études futures après consentement. Les familles étaient numérotées par ordre d'enrôlement et un numéro d'anonymat unique était attribué à chaque participant. Une compensation financière fixée par le Comité d'éthique de la FMOS a été donnée aux personnes ayant participé à notre étude.

4.5.2 Examens clinique et paraclinique

Les patients étaient vus par une équipe pluridisciplinaire composée de neurologues (C.H.U Point "G", C.H.U Gabriel Touré, Centre Hospitalier Mère-Enfant Le "Luxembourg")

et un neurogénétiicien. Avant l'examen clinique, l'histoire familiale était recueillie et un arbre généalogique (pedigree) construit sur papier avant d'être transcrit sur un support PowerPoint. Des examens complémentaires biologiques tels que la Numération Formule Sanguine (NFS), la glycémie, l'ionogramme sanguin complet, la créatininémie, l'urée, les transaminases, le dosage des vitamines B9 et 12 et la vitesse de Sédimentation, l'EEG et l'imagerie cérébrale ont été réalisés pour asseoir notre diagnostic ou exclure d'autres causes communes.

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

4.5.3 Génétique

Extraction d'ADN

Un prélèvement sanguin de 10 ml a été effectué dans un tube EDTA (matériel de prélèvement: du coton hydrophile, de l'alcool 90°, des épicroâniennes, un garrot, une seringue de 10cc) 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 est composé 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.

Biologie moléculaire:

En fonction des cas, différentes analyses génétiques ont été menées au sein de certaines familles. Le test d'un panel de 126 gènes (Tableau IV) impliqués dans l'épilepsie a été fait pour certaines familles en utilisant un laboratoire privé (Medical Neurogenetics, Atlanta, GA, USA). Pour deux familles, le séquençage de tout l'exome a été fait dans un laboratoire privé (Omega Bioservices, Norcross, GA). Pour cela, l'ADN de deux patients était 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. L'alignement des séquences 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 variants de séquence étaient filtrés contre la base de données dbSNP de NCBI (National Center for Biotechnology Information) (build 135). Nous avons utilisé le logiciel Illumina VariantStudio pour la priorisation des variantes. Les variants ont été priorisés selon la pathologie suspectée, le mode de ségrégation et la fréquence. Les gènes potentiels retenus ont été explorés grâce au logiciel IGV (Integrative Genomic viewer) à la recherche des mutations. Les mutations retrouvées ont été testées dans la base de données CADD (Combined Annotation dependent depletion). Celles qui étaient non synonymes, susceptibles d'entraîner des dommages, avec une fréquence allélique proche de 0.00000 ont été sélectionnées et vérifiées à leur tour dans la base de données gnomAD (Genome Aggregation Database) et Ensembl. Finalement, les variants inexistant dans ces bases ou avec des fréquences très faibles ont été retenus pour une confirmation par le séquençage conventionnel Sanger et 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 (National Center for Bio-technology Information). Le volume total était 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 était 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 sont déroulées dans un thermocycleur T100 de BioRad (Hercules, CA USA). Les fragments d'ADN ont été séparés par électrophorèse sur 1% de gel 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 13A 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 13B 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 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 sont 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) est soumis à une électrophorèse à côté des échantillons pour permettre l'identification de fragments corrects d'ADN. 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) ont été réalisés dans le laboratoire de la Branche Neurogénétique du NINDS (NIH). Les séquences ont été visualisées par le logiciel ChromaPro, l'alignement et la comparaison avec les séquences de référence de NCBI ont été effectués à l'aide de l'outil BLAST pour détecter les variants. Lorsqu'un variant était confirmé, la conservation de l'acide aminé muté parmi toutes les espèces disponibles était vérifiée par alignement à l'aide du logiciel MultAlin.

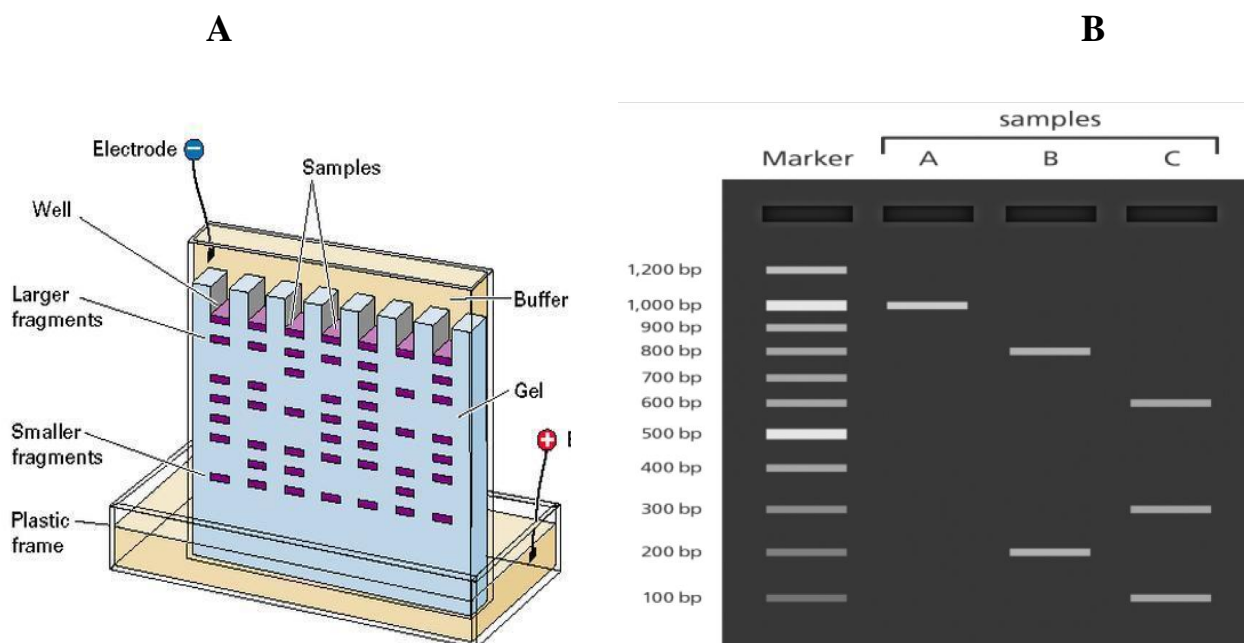


Figure 13 : Electrophorèse de l'ADN sur gel d'agarose.(172)

Tableau IV : Panel des 126 gènes impliqués dans l'épilepsie.

<p>ABAT, ABCC8, ACADSB, ACSF3, ADSL, ALDH5A1, ALDH7A1, ALG11, ARHGEF9, ARX, ATIC, ATP6AP2, AUTS2, BOLA3, TWNK, CACNA1A, CACNA1H, CACNA2D2, CACNB4, CDKL5, CHRNA2, CHRNA4, CHRN2, 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,</p>	<p>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</p>
--	---

4.6 Variables

Les variables étudiées étaient de plusieurs types.

Les variables sociodémographiques telles que l'âge du patient, le sexe, l'ethnie, la résidence, la profession et la notion de consanguinité ont été mesurées.

Les variables cliniques comme le motif de consultation, le poids, la taille, l'âge de début des symptômes, les circonstances de début, les signes neurologiques (types de crises, troubles cognitifs, signes de focalisation, dysarthrie) et extra neurologiques (ORL, ophtalmologiques, cardiaques) ont également été mesurées.

Les variables paracliniques telles que la nature et la fréquence des ondes et la présence d'anomalies à l'EEG, les anomalies cérébrales scannographiques et à l'IRM et les anomalies biologiques ont été mesurées.

Les variables génétiques telles que le gène muté, le mode de transmission et le type de mutation ont été rapportées.

4.7 Recueil et analyses des données

Le recueil des données a été fait sur un dossier médical et une fiche d'enquête consignée dans la base REDCap en annexe 3. Les informations relatives ont été classées dans une base de données Excel. La rédaction du texte a été faite grâce au logiciel Word 2013. Les graphes ont été générés à partir du logiciel Excel 2013, l'analyse des données grâce à EPI info7 et SPSS. Nos principaux moteurs de recherche ont été PubMed, Google scholar, Hyper Article en Ligne(HAL). Les références ont été générées par le logiciel Mendeley.

4.8 Considération éthique

Cette étude a été approuvée par le Comité d'éthique de la FMOS sous le numéro N°2017/149/CE/FMPOS. L'inclusion des participants a été conditionnée par la compréhension du consentement (verbal ou écrit). En effet, l'investigateur a présenté avec précision le projet, insistant sur le caractère volontaire de la participation, la possibilité de retrait à tout moment sans répercussion sur les soins, le but de l'étude, les critères de participation, les risques et désagréments, ainsi que la confidentialité et la compensation financière. Les patients et leur famille ont été enrôlés après un consentement libre et éclairé. D'autre part, les données et échantillons ont été codés par un numéro d'anonymat et mis sous scellés. Dans cette même lancée, 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 consentants ont signé.

4.9 Sources de financement

Cette étude a été financée par le National Institute of Neurological Disorders and Stroke du National Institutes of Health des Etats-Unis à travers le programme H3Africa.

4.10 Limites de l'étude

L'insécurité liée à la pandémie Covid19, la considération sociale de la maladie, l'inaccessibilité à certaines zones géographiques et à certains membres des familles ont été les limites dans le processus d'enrôlement et de suivi des patients. On note aussi des difficultés techniques parfois liées à des extractions blanches ou des contaminations de l'ADN extrait. Aussi, la non couverture de certaines régions génétiques et la négativité des analyses.

4.11 Conflit d'intérêt

Les investigateurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt matériel ou financier lié à cette étude.

5 RESULTATS

5.1 Données sociodémographiques

5.1.1 Fréquence globale des épilepsies familiales.

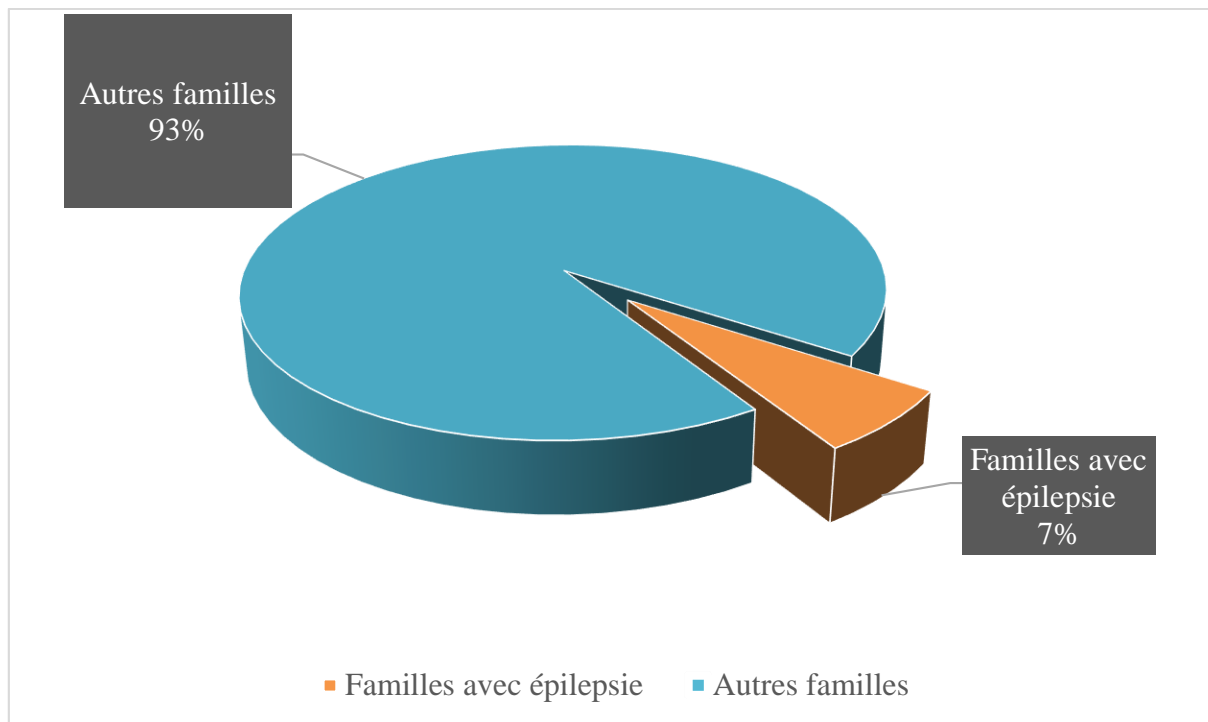


Figure 14 : Fréquence globale des épilepsies familiales.

Sur 388 familles atteintes de maladie à caractère héréditaire enrôlées au cours de la période d'étude, 26 familles avec un total de 56 patients présentaient un phénotype d'épilepsie familiale, soit une fréquence de 7% des familles. A noter que cinq de ces familles avaient fait l'objet d'une étude antérieure de notre équipe(173).

5.1.2 Age moyen au moment du diagnostic

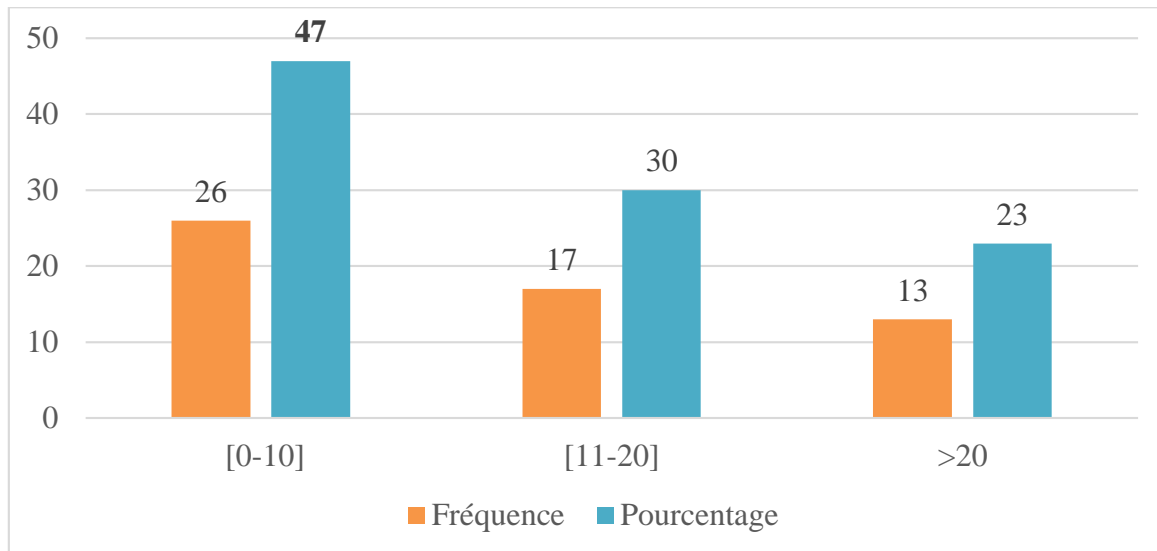


Figure 15 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

La moyenne d'âge au moment du diagnostic était 15,34 ans, avec des extrêmes de 0 et 70 ans. La tranche d'âge [0-10] était la plus représentée avec 47% des patients.

5.1.3 Sexe

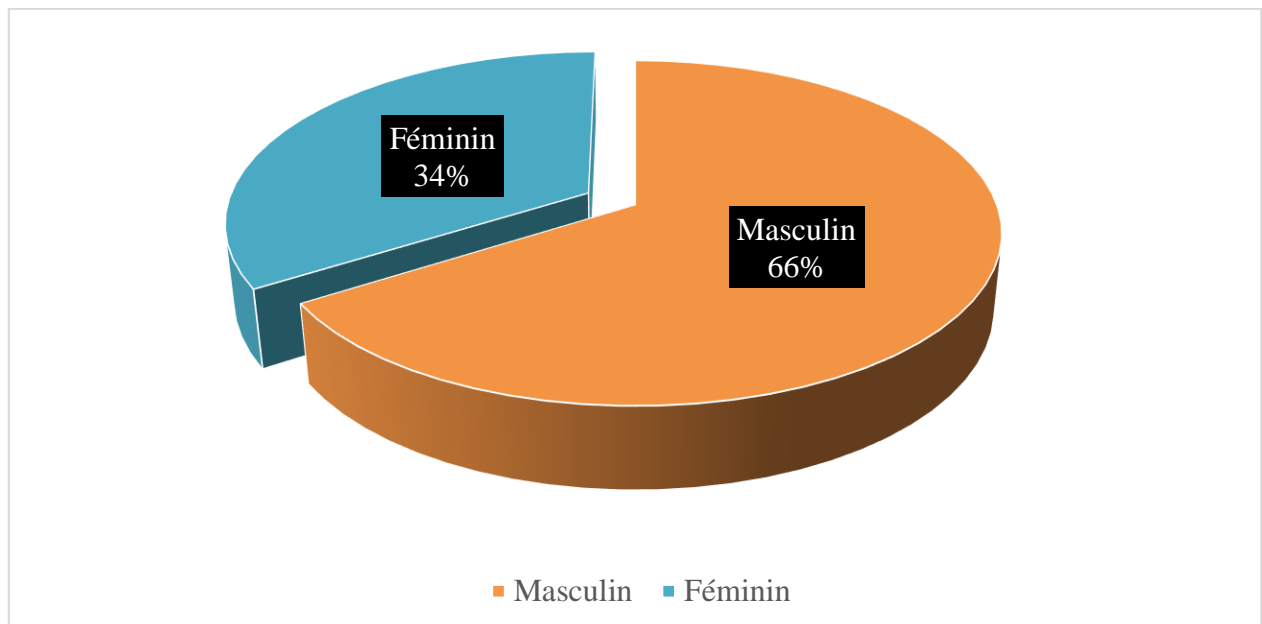


Figure 16 : Répartition des patients selon le sexe

Le sexe masculin était le plus représenté avec 66% (N=56), soit un sex-ratio de 1,94.

5.1.4 Groupe ethnique

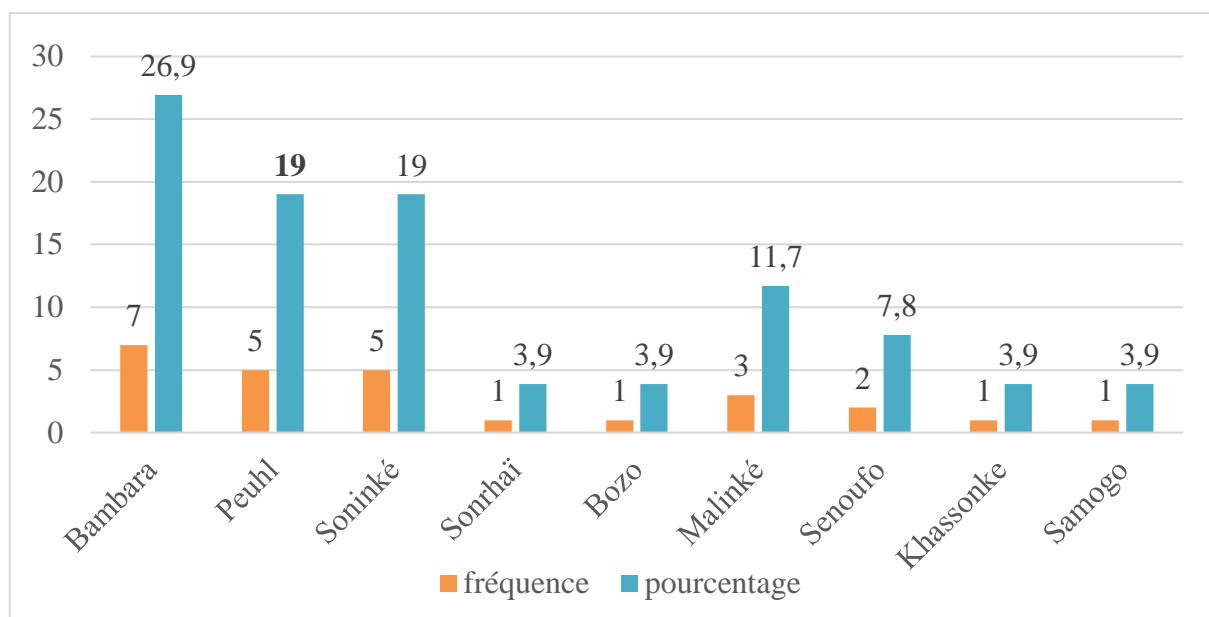


Figure 17 : Répartition des familles selon le groupe ethnique

Le groupe ethnique le plus représenté était les Bambara avec sept familles, soit 26,9% des familles.

5.1.5 Origine géographique

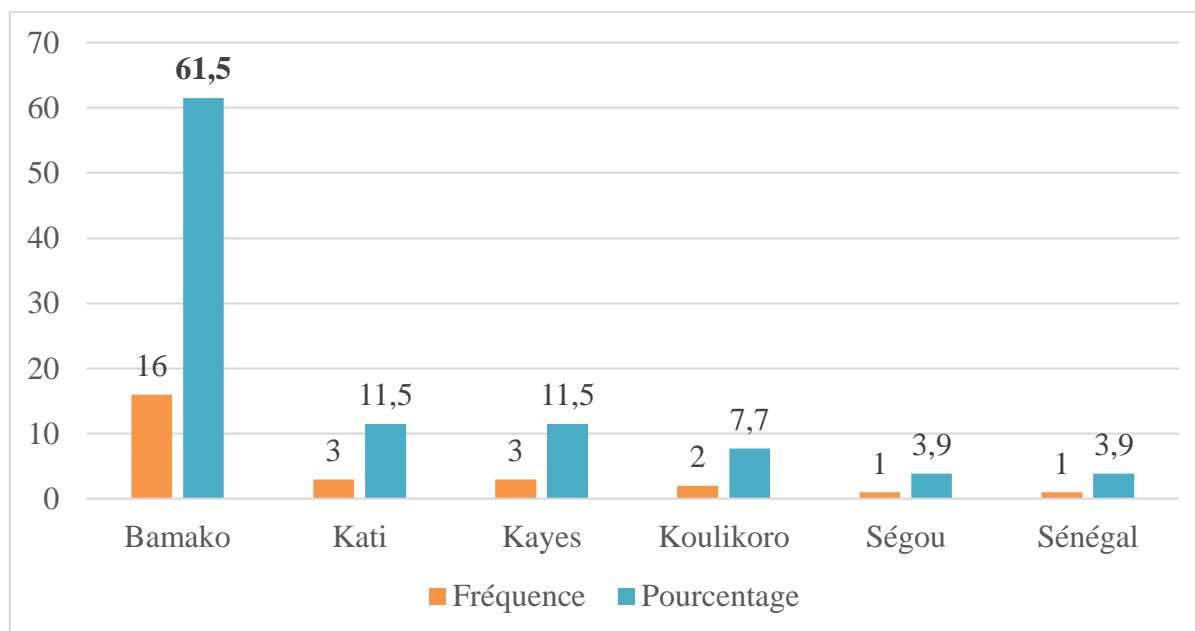


Figure 18 : Répartition des familles selon la résidence.

La région de Bamako était la plus représentée avec 16 familles, soit 61,5% des familles.

5.1.6 Profession

Tableau V : répartition selon la profession.

Profession	Fréquence	Pourcentage
Age préscolaire	14	25,0
Elève	19	34,0
Non scolarisé	6	10,7
Sans emploi	6	10,7
Professionnel de santé	1	1,8
Cultivateur	3	5,3
Menuisier	2	3,6
Chauffeur	1	1,8
Commerçant	3	5,3
Enseignant	1	1,8
Total	56	100,0

La profession la plus représentée était les élèves avec 19 individus soit 34% des patients, suivie des enfants en âge préscolaire avec 25% des patients.

5.1.7 Notion de consanguinité

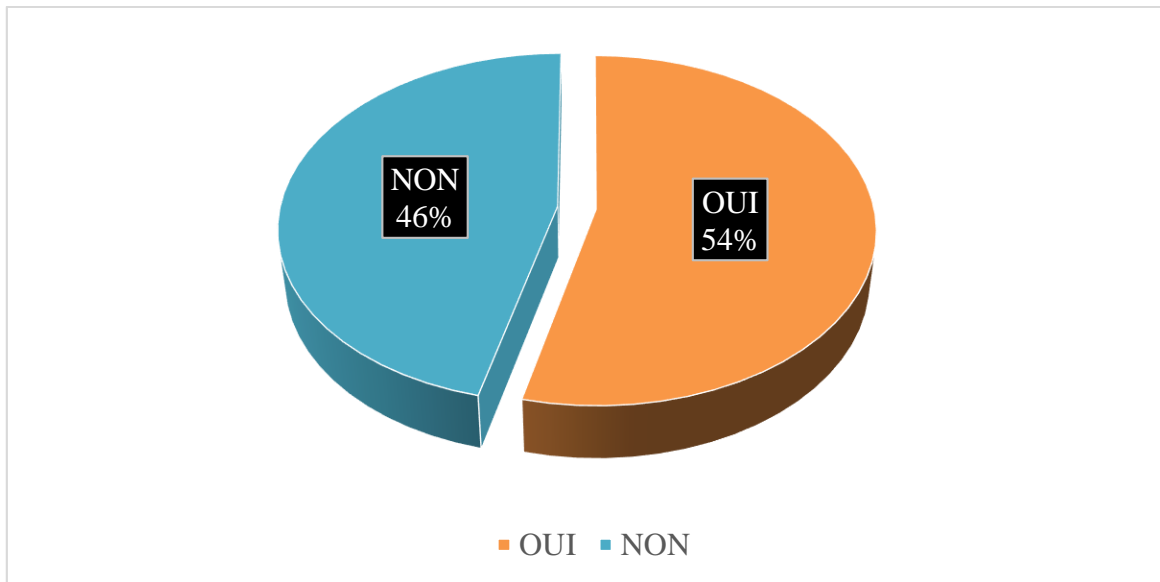


Figure 19 : Répartition des familles selon la notion de consanguinité

La notion de consanguinité a été rapportée dans 14 familles, soit 54% des patients.

5.2 Données clinique

5.2.1 Motif de consultation

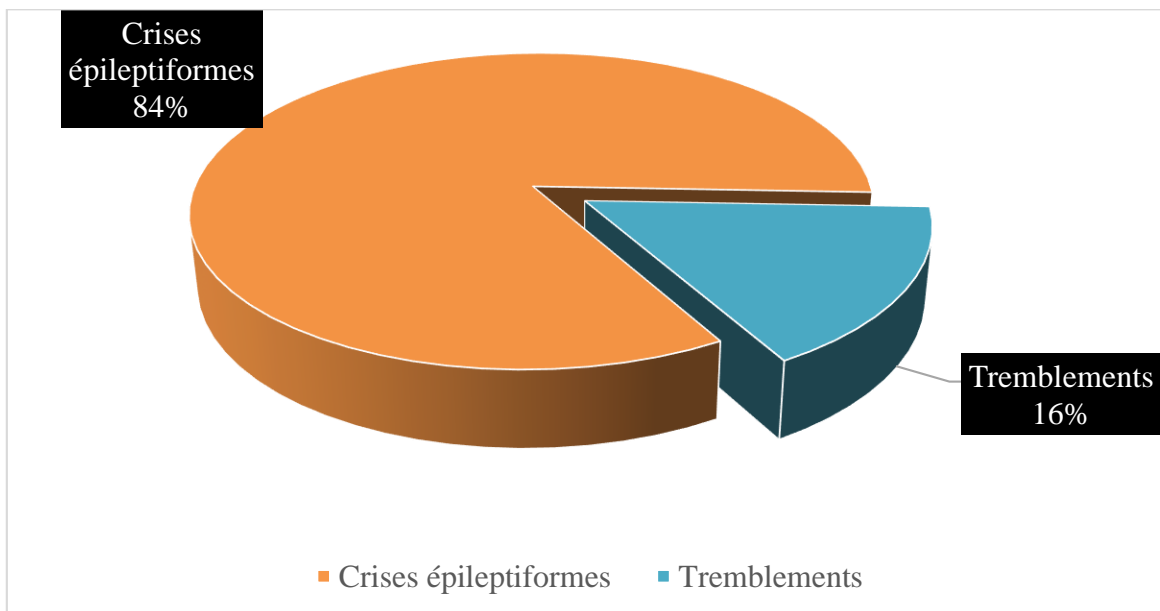


Figure 20 : Répartition selon le motif de consultation

Le motif de consultation le plus fréquent était les crises épileptiformes avec 47 individus, soit 84% des patients.

5.2.2 Age au début des crises

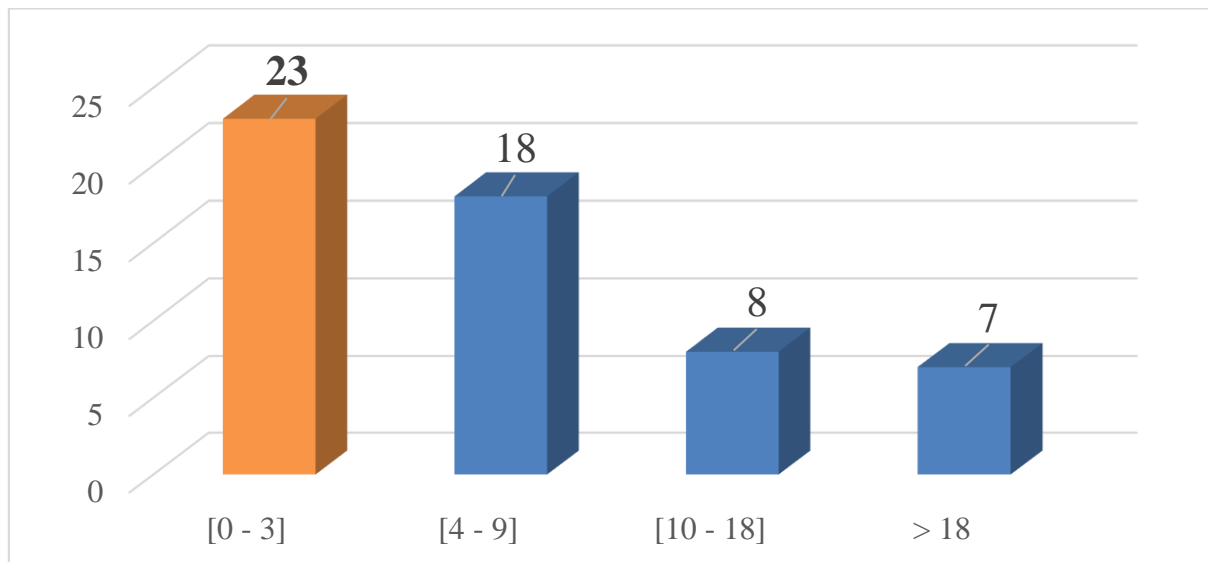


Figure 21 : Répartition selon l'âge moyen au début des crises

Le début des crises se faisait majoritairement entre 0 et 3 ans avec un total de 23 individus.

5.2.3 Types de crise

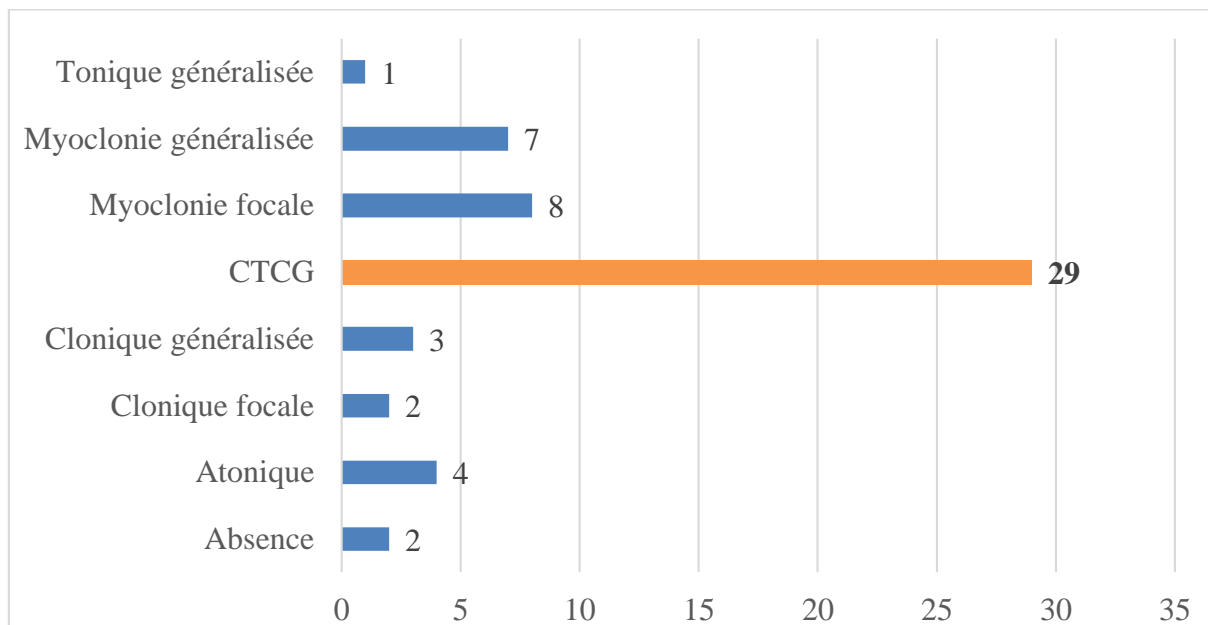


Figure 22 : Répartition selon le type de crise.

Tous les patients présentaient des crises épileptiques, soit 100%. Le type de crise le plus fréquent était les crises tonico-cloniques généralisées avec un total de 29 patients.

5.2.4 Signe clinique à l'examen

Tableau VI : Répartition selon les signes cliniques à l'examen.

Signes cliniques	Fréquence	pourcentage
Tremblement	21	38,0
Trouble cognitif	11	20,0
Retard d'acquisition	9	16,0
Dysarthrie	7	13,0
Nystagmus	4	7,0
Régression des acquisitions	3	5,0
Baisse de l'acuité visuelle	3	5,0
Ataxie	3	5,0
Baisse de l'acuité auditive	1	2,0

Le signe clinique le plus fréquent était le tremblement avec 21 individus, soit 38% des patients. Outre les tremblements, le second signe le plus représenté était le trouble cognitif, soit 20% des patients. Neuf patients présentaient un retard d'acquisition, soit 16% du total des patients. Trois patients ont présenté des troubles visuels (5%) et un d'eux présentait des troubles auditifs (2%). Trois patients présentaient une ataxie, soit 5% des cas.

5.3 Données paracliniques

Tableau VII : Répartition selon les examens paracliniques.

Examens paracliniques		Fréquence	%
EEG	Normal	18	68
	Rythme de fond ralenti avec pointes-ondes généralisées	9	
	Rythme de fond normal avec pointes-ondes focales	5	
	Rythme de fond normal avec pointes-ondes généralisées	5	
	Micro voltage	1	
TDM cérébrale	Normale	3	9
	Atrophie cérébrale	1	
	Atrophie cérébelleuse	1	
IRM cérébrale	Atrophie cérébelleuse	1	1,7

L'EEG a été réalisé chez 38 patients, soit 68%. Le résultat de l'EEG était normal chez 18 patients, soit 47,3% des patients ayant réalisé l'EEG. La principale anomalie était un ralentissement du rythme de fond avec des pointes-ondes généralisées vu chez neuf patients, soit 23,6% des patients ayant réalisé l'EEG. La TDM cérébrale a été réalisée chez cinq des patients, soit 9% et l'IRM cérébrale chez un patient, soit 1,7%, et une atrophie cérébelleuse et cérébrale ont été trouvées dans deux et un cas, soit respectivement 33,33% et 16,66% des patients ayant réalisés des examens d'imagerie cérébrale

5.4 Données génétiques

5.4.1 Mode de transmission de la pathologie selon le pedigree

Tableau VIII : Mode de transmission évoqué de la pathologie selon le pedigree.

Mode de transmission	Fréquences
Autosomique Récessif	16
Autosomique Dominant	4
Lié à X-récessif	1
Sporadique	5

Selon l'observation faite de l'arbre généalogique, le mode de transmission probable le plus rapporté était autosomique récessif, soit 76% des familles.

5.4.2 Répartition selon les analyses génétiques.

Tableau IX : Répartition des familles selon les analyses génétiques réalisées.

Tests et procédures génétiques	Résultats	Nombre de familles	pourcentage
Extraction d'ADN	Concentrations >50ng/μl	26	100
Panel de gènes	Négatif	1	3,8
Séquençage de l'exome	Complété	3	11,5
	Encours	23	88,5

L'extraction de l'ADN a été réalisée dans l'ensemble des 26 familles, avec obtention des concentrations optimales requises, soit des concentrations supérieures à 50ng/μl. Le test du panel de gènes impliqués dans l'épilepsie revenu négatif a été réalisé dans une famille, soit 3,8%. Le séquençage de l'exome a été complété dans trois familles et est en cours dans les 23 restantes. A noter que le test de panel de gènes et un séquençage de l'exome entier avaient déjà été effectués dans une famille dans l'étude de M E Dembélé. (173)

Tableau X : Résultat du séquençage de l'exome

Position chromosomique	Position génomique	Allèle		Nom du gène	Substitution Protéique	Score Blosum 62	Nombre d'allèles mutés		Nombre d'allèles génotypés		Nombre d'homozygotes		Fréquence allélique		
		Réf	Muté				Afrique	Total	Afrique	Total	Afrique	Total	Afrique	Total	
F7	17q25.3	76482212	T	C	<i>DNAH17</i>	p.Val2369Met	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	6p27	170844	C	G	<i>PSMB1</i>	p.Ala211Gly	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F48	6p21.33	31827926	G	T	<i>NEUI</i>	p.Arg305Leu	-2	0	0	0	0	0	0	0	0
	11p13	35287234	T	G	<i>SLCIA2</i>	p.Lys498Thr	-1	0	0	0	0	0	0	0	0
F128	11q13.4	71907009	C	G	<i>FOLRI</i>	p.Leu188Val	1	2	2	16256	251468	0	0	0.000123	0.00007953

Les résultats génétiques de la Famille 7 ont présentes dans une précédente étude de l'équipe (M E Dembélé).

La présente étude a identifié trois variants génétiques potentiellement en cause, dont deux dans la Famille 48 et une dans la Famille 128. Un quatrième variant portant sur le gène *SV2C* (c.1273T>C, p.Phe425Leu) a été répertorié dans la Famille 128.

5.5 Traitement médicamenteux

Tableau XI : Répartition des patients selon les traitements médicamenteux reçus.

Traitements médicamenteux		Fréquence
Monothérapie	Acide valproïque	24
	Gardéнал	3
	Carbamazépine	2
	Lévétiracétam	2
	Lamotrigine	1
Bithérapie	Acide valproïque + Clonazéпам	20
	Acide valproïque + Carbamazépine	1
	Acide valproïque + Lamotrigine	1
	Lévétiracétam + Carbamazépine	1
Trithérapie	Acide valproïque + Lamotrigine + clonazéпам	1
Autres traitements	Piracétam	5
	Acide folinique	1

Tous nos patients ont reçu un traitement symptomatique. La monothérapie était le schéma thérapeutique le plus utilisé, soit 57%, et l'acide valproïque était la molécule la plus utilisée en monothérapie. La bithérapie la plus utilisée était l'association Acide valproïque + Clonazéпам avec une fréquence de 20, soit 36%. La trithérapie faite de l'Acide valproïque + Lamotrigine + clonazéпам a été utilisée en association avec le Piracétam et l'acide folinique dans un cas.

5.6 Evolution

19 patients ont fait l'objet d'une réévaluation clinique régulière. Sous traitement, les crises se sont amendées chez quatre patients. Chez neuf des patients régulièrement suivis, on notait une régression du nombre et l'intensité des crises. Une persistance des crises fut observée dans six cas parmi lesquels nous avons enregistré un décès.

5.7 Résumé de quelques observations

Observation 1 :

FAMILLE 48

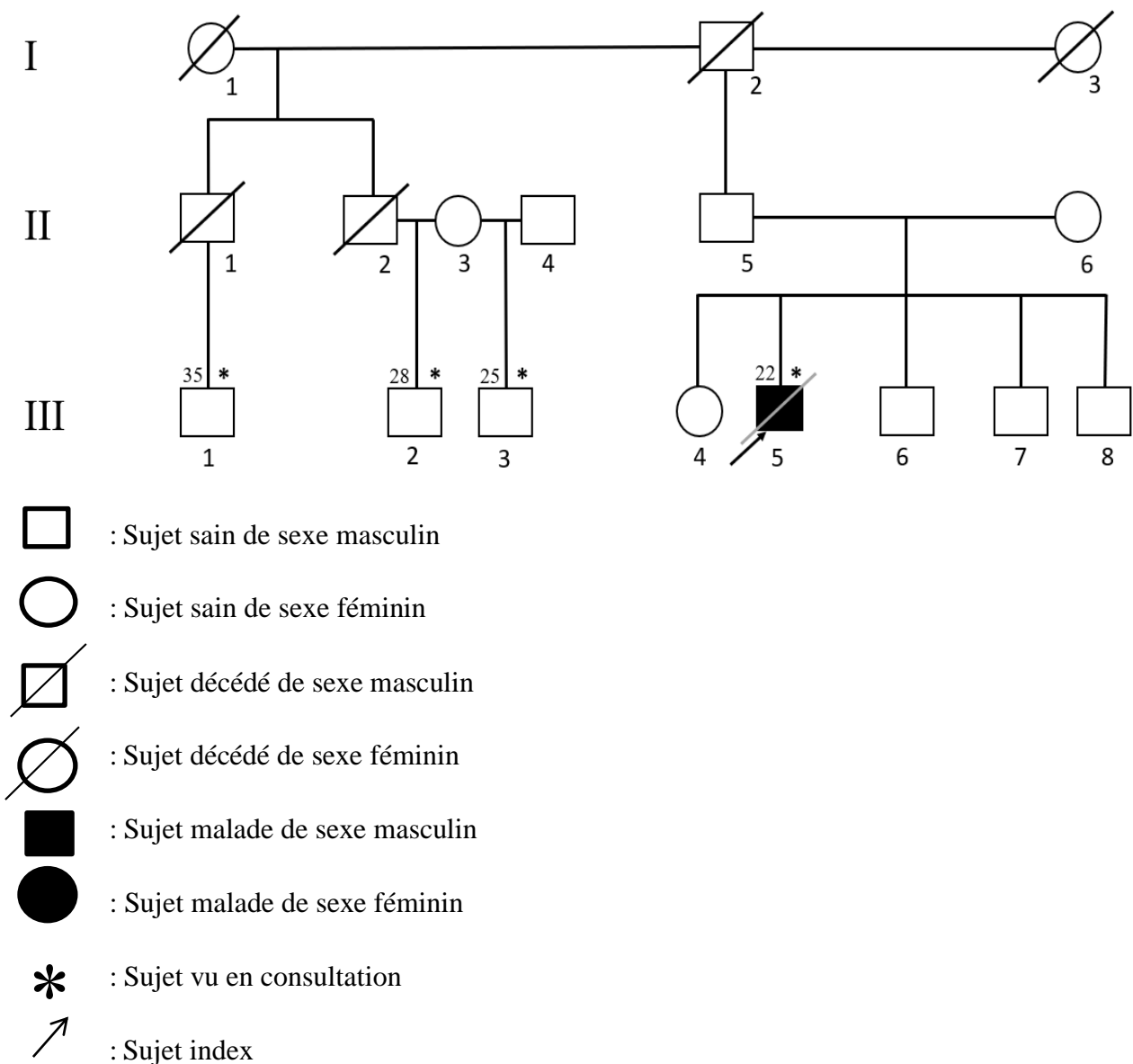


Figure 23 : Arbre généalogique de la 48ème famille. Aucune notion de consanguinité et aucun autre cas dans la famille.

Histoire de la maladie :

Il s'agit d'un patient issu d'une famille sans notion de consanguinité mais dont les parents sont de la même ethnie Bambara, référée à l'équipe de neurogénétique le 07/11/2014 pour crises myocloniques et dans laquelle 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 entraînant un abandon scolaire (5ème année fondamentale).

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, entraînant 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.

Examen neurologique :

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 sonores. 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.

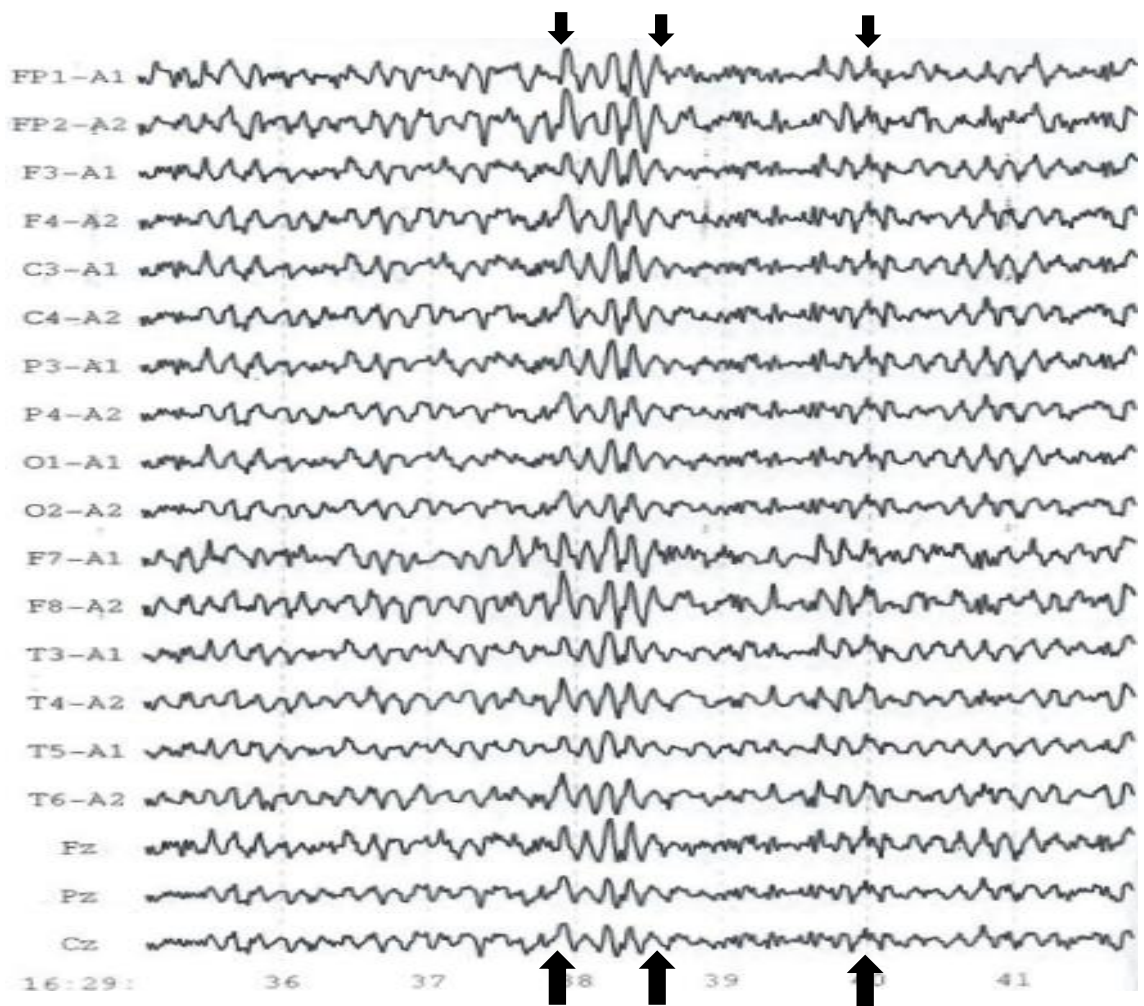


Figure 24 : EEG du patient index montrant un ralentissement du rythme de fond à (Thêta) avec des anomalies paroxystiques à type de pointes-ondes et bouffées de pointes-ondes généralisées. Quelques illustrations pointées par les flèches noires.

Un prélèvement de 10ml de sang a été effectué pour extraction d'ADN. Après extraction et séquençage de l'ADN, le résultat a été analysé sur le logiciel IGV.

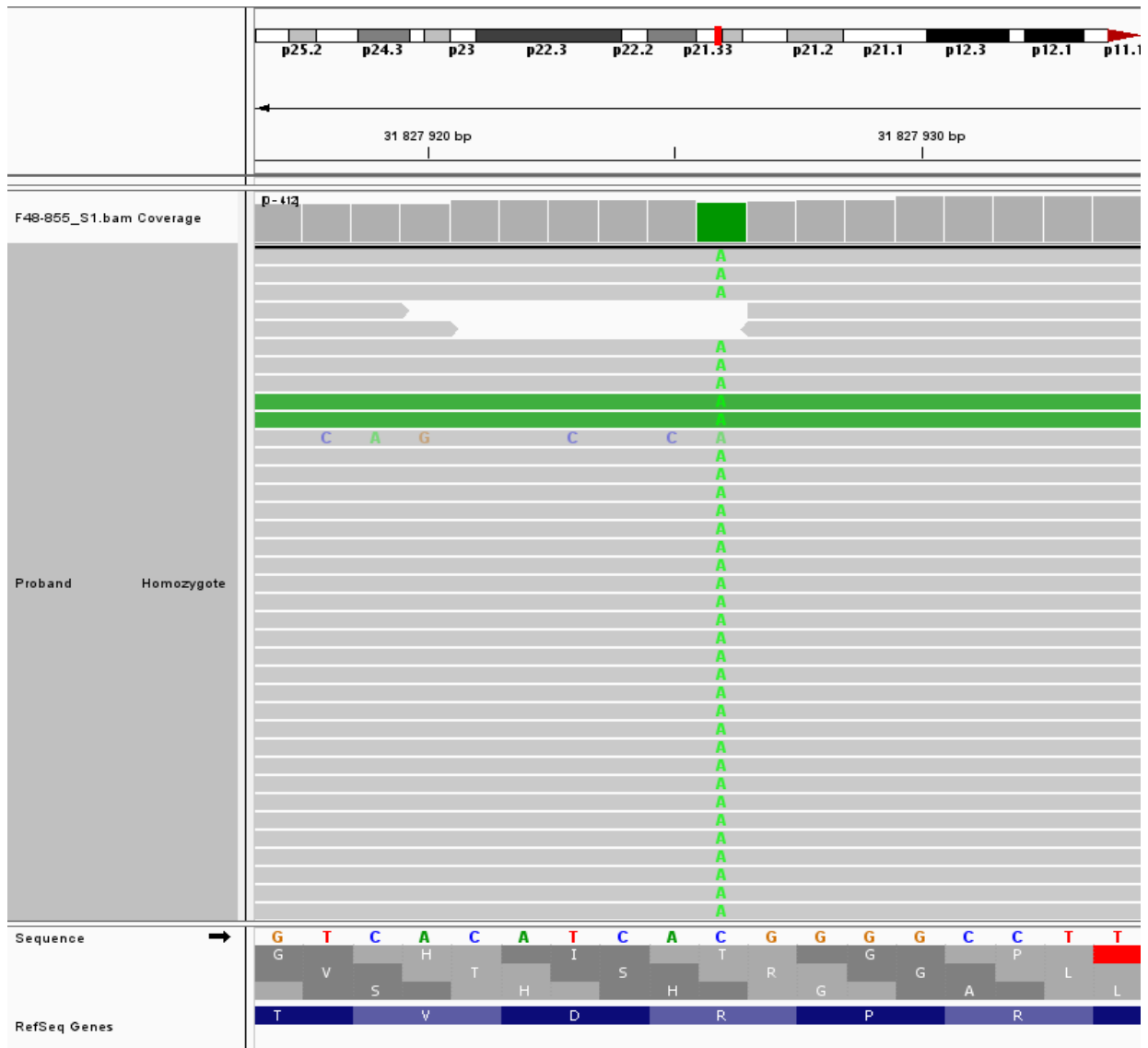


Figure 25 : Capture d'écran de l'analyse IGV du gène *NEU1* montrant que le patient est alors homozygote pour la variante (la Cytosine est substituée par une Adénine sur toutes les séquences reverses alignées, une seule couleur verte).

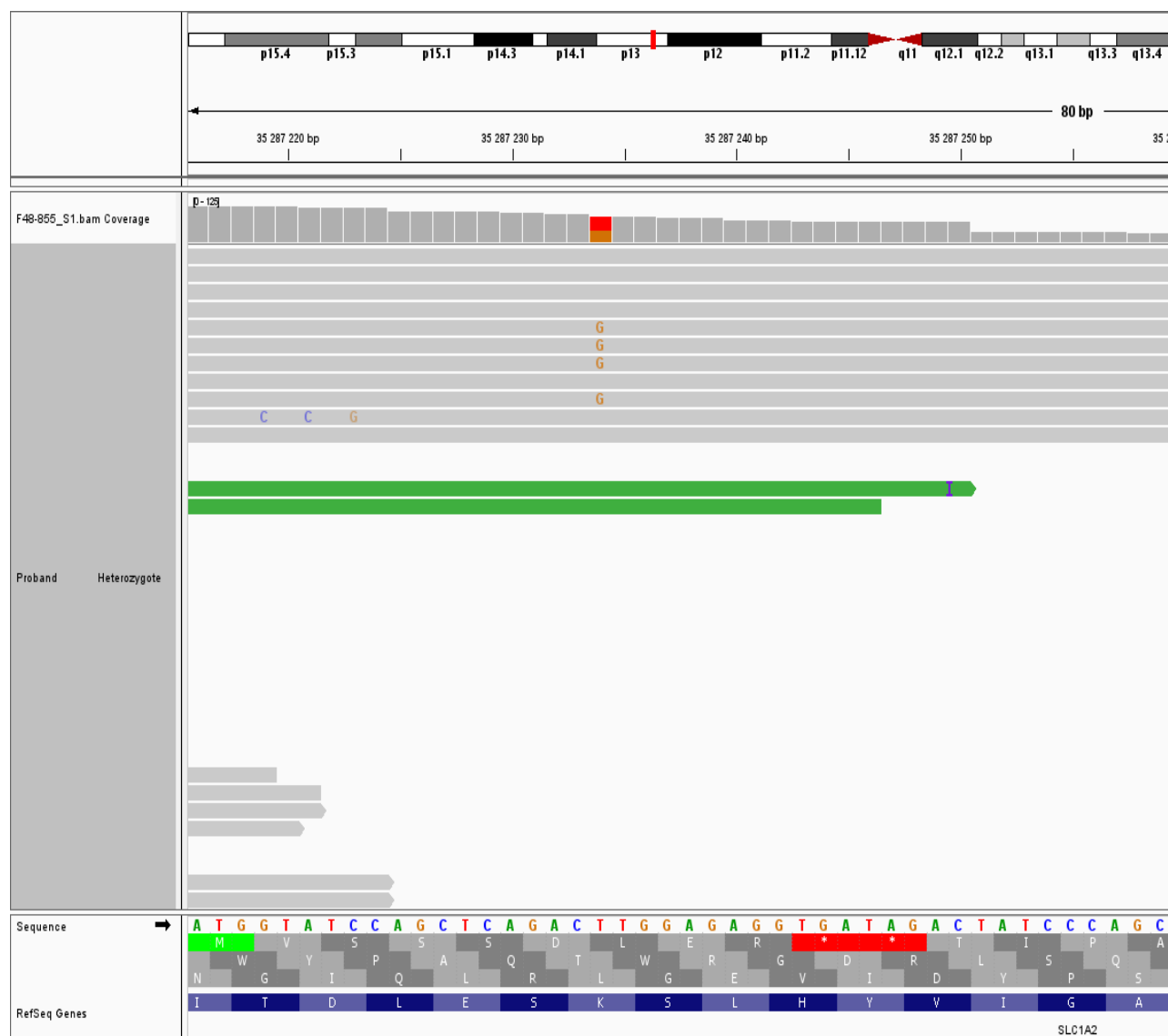


Figure 26 : capture d'écran de l'analyse IGV du gène *SLC1A2* montrant que le patient est hétérozygote pour la variante (un des allèles T a été substitué en G: deux couleurs, le rouge vif et le rouge bordeaux).

Deux variants ont donc été retenus. Le premier est une mutation faux-sens trouvée sur le 5^{ème} exon du gène *NEU1* (*neuraminidase 1*) localisé sur le chromosome 6p21.33, à la position codante 914 entraînant une substitution de la guanine par la thymine (c.914G>T), se traduisant par une substitution protéinique de l'arginine par la leucine à la position 305 (p.Arg305Leu). Il s'agit d'une mutation prédite par CADD comme délétère, avec un score SIFTcat à 0,03 et un score Blosum 62 à « -2 ». Cette variante n'avait pas encore été rapportée sur la base de données gnomAD et l'arginine en position 305 est conservée au sein de différentes espèces.

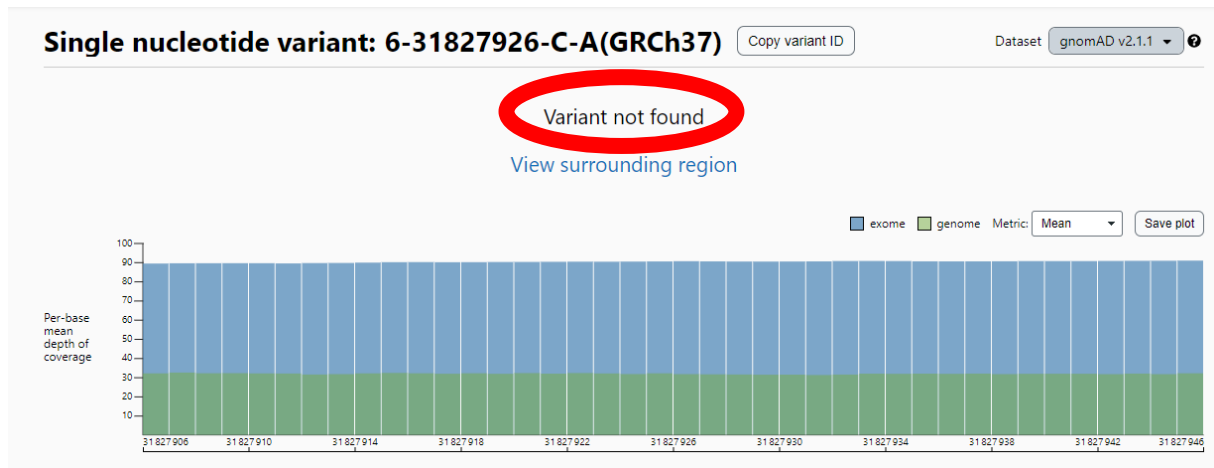


Figure 27 : Alignement des orthologues de *NEUI* chez 10 espèces.

Homo sapiens	DTLRP* R DVTFDPELVDPVVA
<i>Patient</i>	DTLRP L DVTFDPELVDPVVA
Macaca mulatta	DTLRP R DVTFDPELVDPVVA
Gorilla gorilla gorilla	DTLRP R DVTFDPELVDPVVA
Rattus norvegicus	DTLRP R DVTFDPELVDPVVA
Pan troglodytes	DTLRP R DVTFDPELVDPVVA
Pongo abelii	DTLRP R DVTFDPELVDPVVA
Mus musculus	DTLRP R DVTFDPELVDPVVA
Bos taurus	DTLRP R DVTFDTELVDPVVA
Xenopus tropicalis	DSLPLEN V R F DEGLPDPAVA
Danio rerio	ESLPVE E LV F DKTLIDPVVA

Figure 28 : comparaison du variant *NEUI* sur genomAD

Les acides aminés conservés sont en rouge, les acides aminés non conservés sont en noir et l'Astérisque désigne le résidu muté avec en bleu la variante retrouvée chez le patient.

Le deuxième est aussi une mutation faux-sens trouvée plutôt sur le 10^{ème} exon du gène *SLCIA2* (*Solute carrier family 1 member 2*) localisé sur le chromosome 11p13, à la position codante 1493 entraînant une substitution de la thymine par la guanine (c.1493T>G) se traduisant par une substitution protéinique de la lysine par la thréonine à la position 498 (p.Lys498Thr). Il s'agit d'une mutation prédite par CADD comme délétère, avec un score SIFTcat égal à 0 et un score Blosom 62 à « -1 ». Cette variante n'avait pas encore été rapportée sur la base de données gnomAD et la lysine en position 498 est très conservée au sein de différentes espèces allant des mammifères aux poissons.

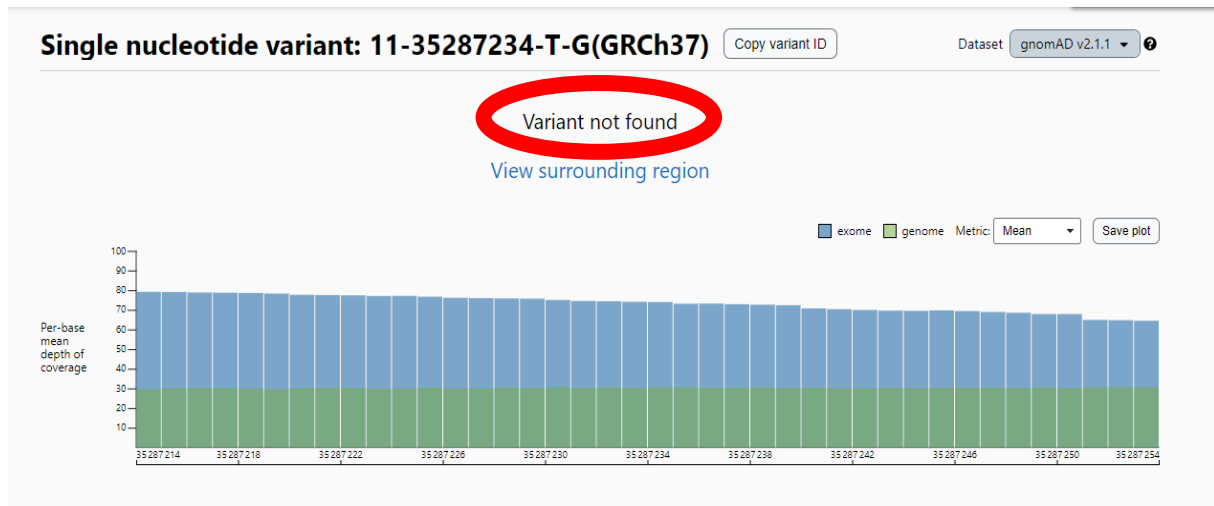


Figure 29 : Alignement des orthologues de *SLCIA2* chez 9 espèces.

	*
Homo sapiens	GAGIVYHLSKSELDTIDSQH
<i>Patient</i>	GAGIVYHLS T SELDTIDSQH
Pan troglodytes	GAGIVYHLSKSELDTIDSQH
Macaca mulatta	GAGIVYHLSKSELDTIDSQH
Bos taurus	GAGIVYHLSKSELDTIDSQH
Rattus norvegicus	GAGIVYHLSKSELDTIDSQH
Mus musculus	GAGIVYHLSKSELDTIDSQH
Equus caballus	GAGIVYHLSKSELDTIDSQH
Canis lupus familiaris	GAGIVYHLSKSELDTIDSQH
Xenopus tropicalis	GAGIVYHLSKAELESLDKQH

Figure 30 : comparaison du variant *SLCIA2* sur genomAD

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

Pour la variable *NEUI*, le séquençage de Sanger a été réalisé permettant de confirmer la mutation.

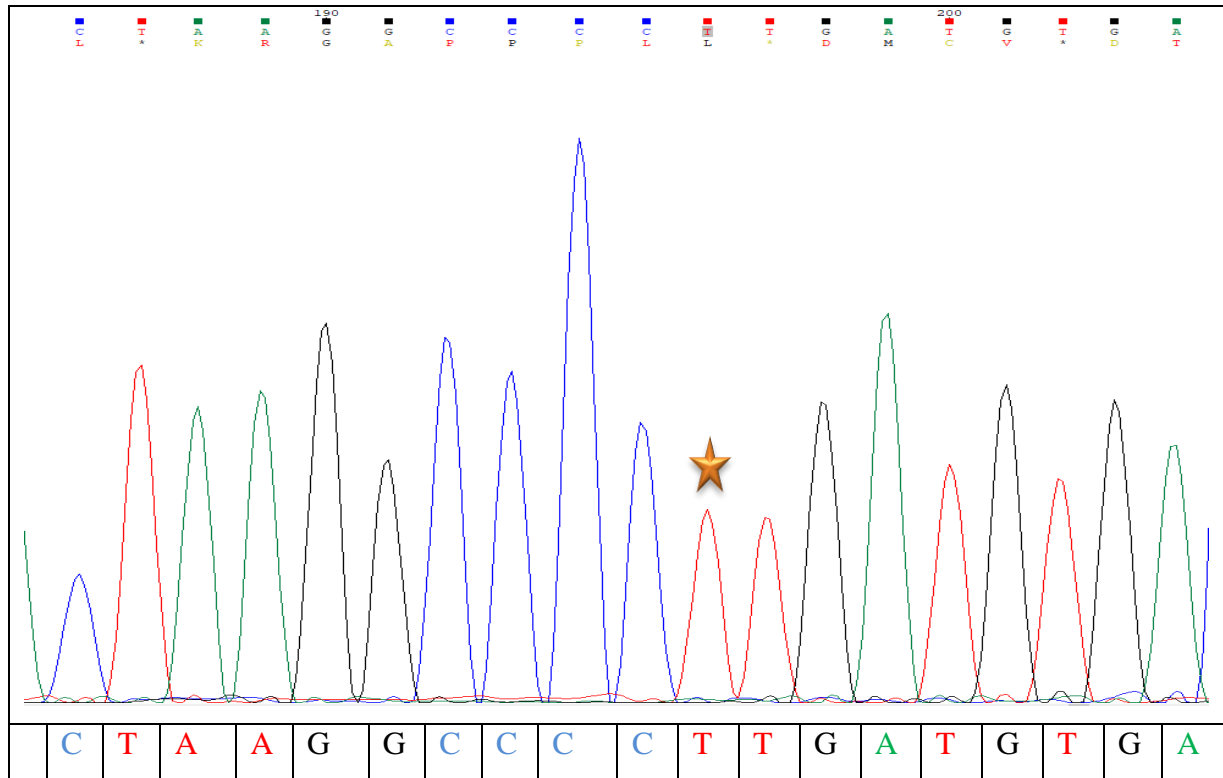


Figure 31 : chromatogramme obtenu après séquençage de Sanger chez le patient index de la 48^{ème} famille. Le nucléotide concerné par la mutation est marqué par une étoile.

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 2 :

FAMILLE 128

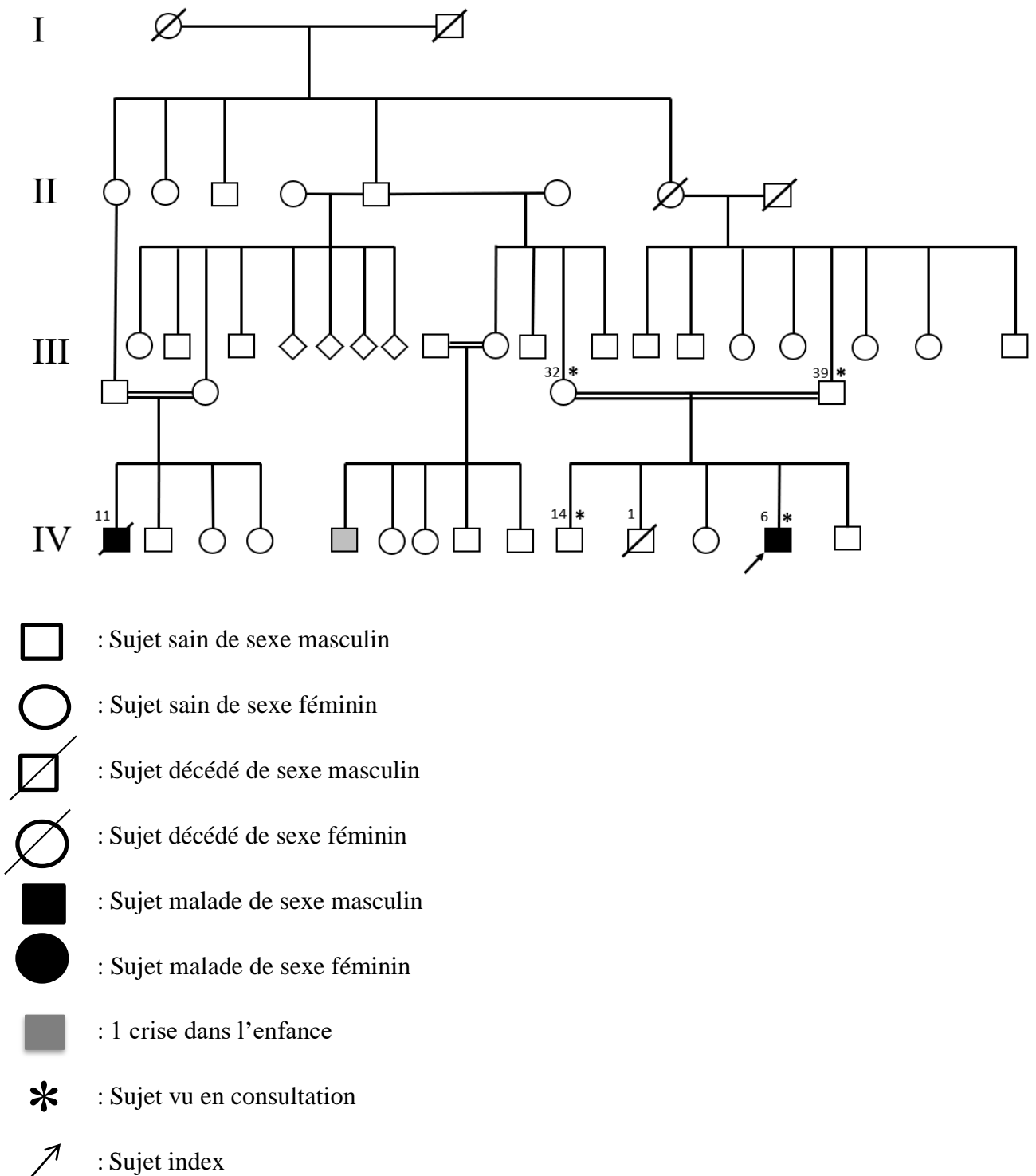


Figure 32 : Arbre généalogique de la 128^{ème} famille. Noter la consanguinité parentale dans les branches ayant des enfants présentant une épilepsie.

Histoire de la maladie :

Il s'agit d'une famille d'ethnie Peulh, monogame avec notion de consanguinité parentale chez trois patients ayant présenté des crises épileptiformes et référée pour épilepsie myoclonique et ataxie le 15/02/2016. Le patient index (IV.13), 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 issu d'un mariage consanguin, qui en est décédé à l'âge de 11 ans.

Examen neurologique :

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

Devant cette présentation clinique 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 34).

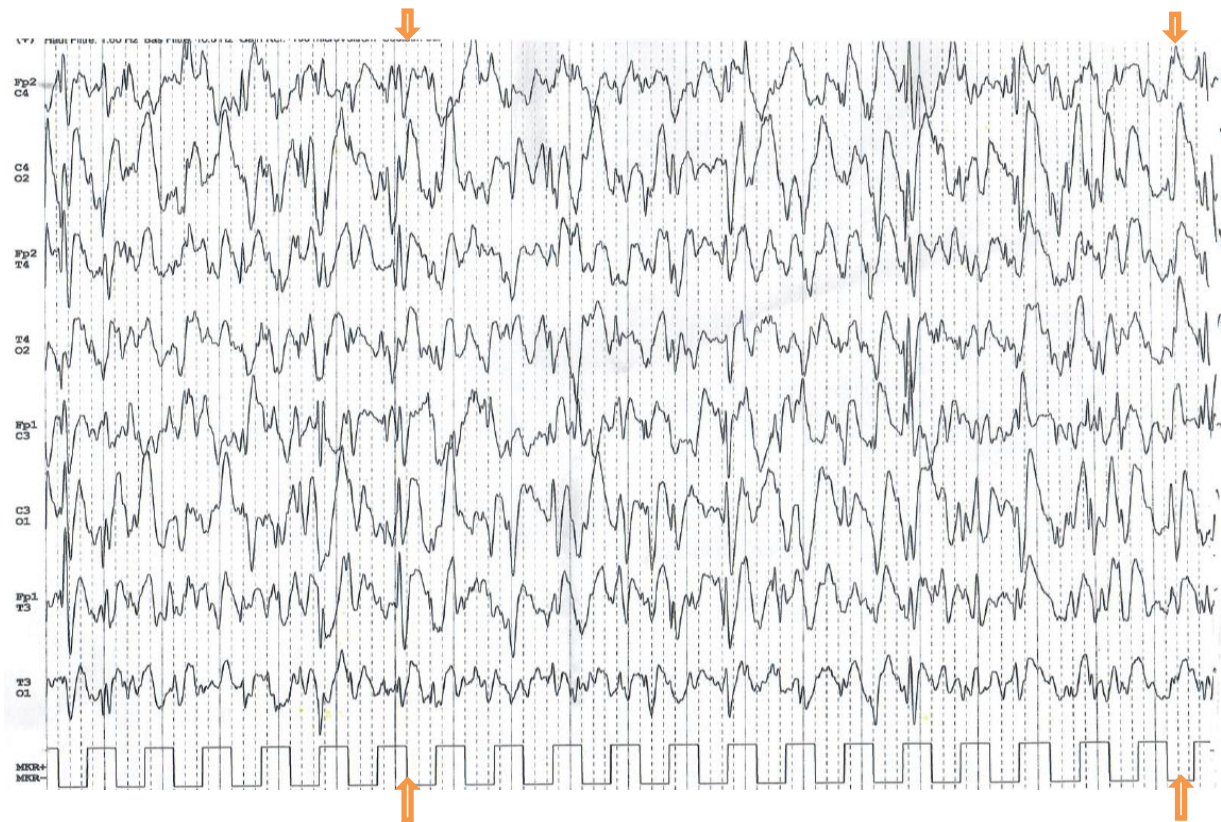


Figure 33 : EEG du patient index montrant des pointes-ondes généralisées sur un rythme de fond ralenti (Thêta). Quelques illustrations pointées par les flèches oranges.

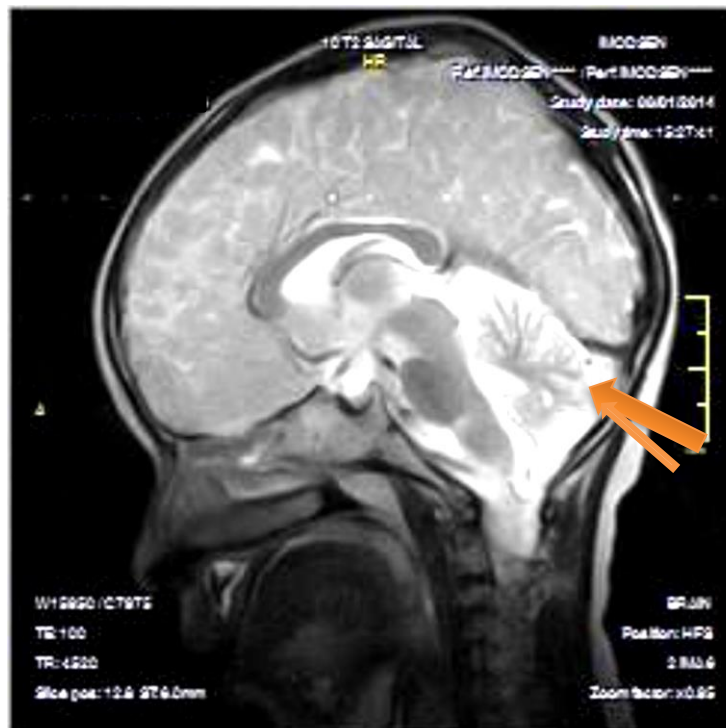


Figure 34 : IRM du patient index montrant une atrophie cérébelleuse, indiquée par une flèche orange

Un prélèvement de 10ml de sang a été effectué chez l'ensemble des membres de famille vus en consultation. Ce prélèvement a servi à l'extraction d'ADN. Après séquençage de l'ADN, le résultat a été analysé sur le logiciel IGV et un seul variant a été retenues comme potentielle cause de la maladie.

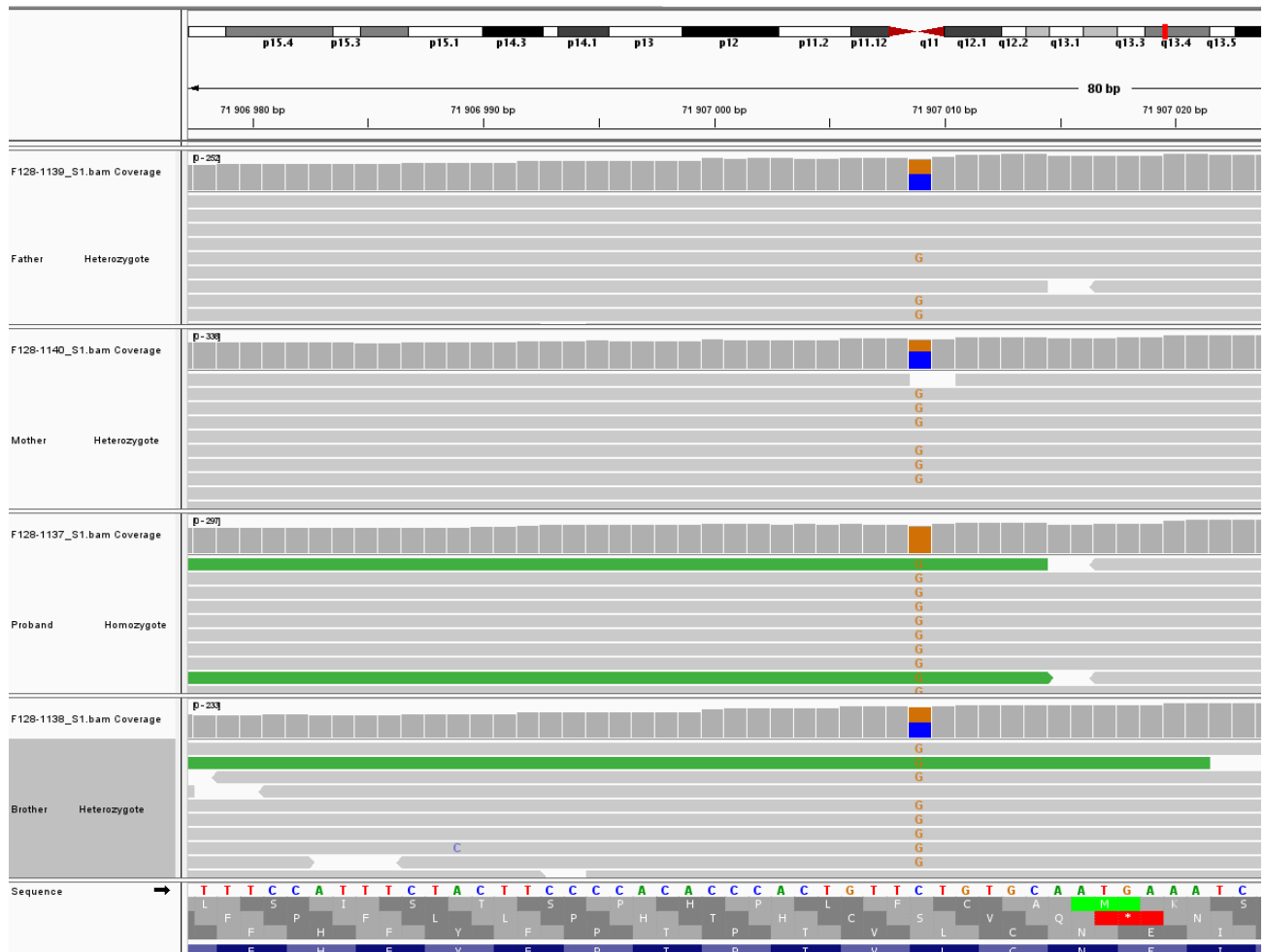


Figure 35 : Capture d'écran de l'analyse des résultats du W.E.S de la famille 128 sur IGV. Le patient aurait reçu deux copies de l'allèle muté (couleur marron), il est alors homozygote pour cette mutation. Son frère non malade est hétérozygote tout comme leurs deux parents (couleur marron et bleu).

Le variant retenu ici comme potentielle cause est une mutation faux-sens répertoriée sur le 5^{ème} exon du gène *FOLR1* (*Folate receptor alpha*) localisé sur le chromosome 11q13.4, à la position codante 562 entrainant une substitution de la cytosine par la guanine (c.562C>G) se traduisant par une substitution protéinique de la leucine par la valine à la position 188 (p.Leu188Val). C'est une mutation prédite par CADD comme délétère, avec un score SIFTcat égal à 0 et un score Blosom 62 à « 1 ». Cette variante a déjà été rapportée dans la base de données gnomAD avec une fréquence allélique à 0.000007953, soit 2 allèles rapportés dans la

population Africaine uniquement. Aucun homozygote n'a été rapporté dans cette base de données. Sur la base de données dbSNP cette variante a été rapportée sous l'identifiant rs764082504, avec une fréquence allélique similaire à celle observée sur gnomAD.

*

Homo sapiens	FYFPTPTV L CNEIWT H S
<i>Patient</i>	FYFPTPTV V CNEIWT H S
Pan troglodytes	FYFPTPTV L CNEIWT H S
Gorilla gorilla gorilla	FYFPTPTV L CNEIWT H S
Macaca mulatta	FYFPTPTV L CNEIWT Y S
Bos taurus	FYFPTPAA L CNEIWS H S
Rattus norvegicus	FYFPTPAV L CEKIWS H S
Mus musculus	FYFPTSAA L C E EIWS H S
Xenopus tropicalis	V F SAAD F CEKIWS N S

Figure 36 : Alignement des orthologues de *FOLR1* chez 8 espèces.

Les acides aminés conservés sont en rouge, les acides aminés non conservés sont en noir et l'Astéris désigne le résidu muté avec en bleu la variante retrouvée chez le patient.

Le séquençage de Sanger a été réalisé permettant de confirmer la mutation

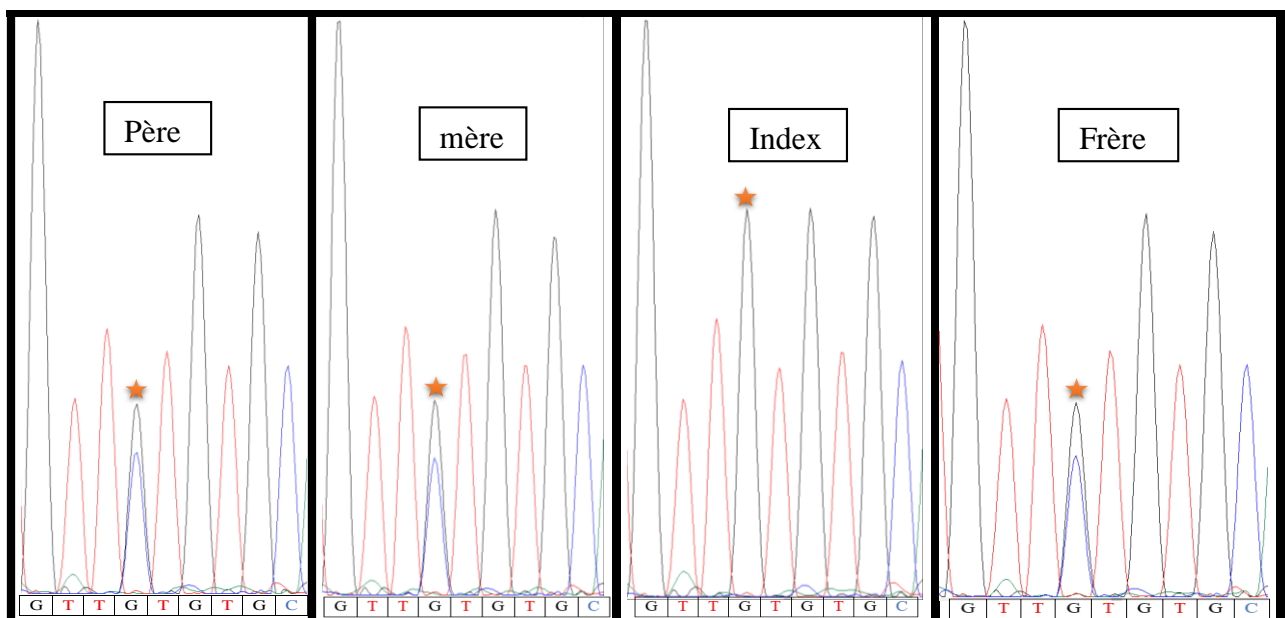


Figure 37 : Chromatogramme obtenu après séquençage de Sanger dans la 128^{ème} famille. Le nucléotide concerné par la mutation est marqué par une étoile.

On note deux pics, hétérozygote C/G, chez les deux parents et le frère non malade alors que le patient n'a qu'un seul pic correspondant à un statut homozygote G/G.

Le second variant retenu est une mutation faux sens homozygote intéressant le gène *SV2C*. Il s'agit d'une substitution de la thymine en cytosine en position codante 1273(c.1273T>C) entraînant une substitution de la Phénylalanine en Leucine en position protéique 425(p.Phe425Leu). Ce variant n'avait pas encore été rapporté sur gnomAD.

Un traitement à base d'acide valproïque sirop : 150 mg matin et soir, Lamotrigine en raison de 50 mg matin et soir, Clonazépam 2mg: ½ comprimé le soir, Piracétam sirop: 1000 mg matin et soir avait été instauré avant la mise en évidence du variant *FOLR1*.

L'évolution à 6 mois et à un an a 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.

Après mise en évidence de la variante *FOLR1*, l'acide folinique fut associé à son traitement à la dose de 25mg matin et soir.

L'évolution cette fois fut marquée par la régression des crises, une nette amélioration du phénotype. La famille aurait alors stoppé le traitement à l'acide folinique tout en maintenant la prise des antiépileptiques, ce qui aurait entraîné au bout d'un temps une dégradation du tableau avec reprise des crises.

L'évolution actuelle est favorable sous acide folinique 25mg matin et soir, acide valproïque sirop : 150 mg matin et soir, Lamotrigine en raison de 50 mg matin et soir, Clonazépam 2mg: ½ comprimé le soir.

6 COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Notre étude s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU Point "G" et la partie biologique dans le laboratoire de Neurosciences à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) Bamako – Mali, dans le Laboratoire de Neurosciences du service de Neurologie du CHU point "G", dans les laboratoires partenaires au National Institutes of Health (NIH) aux U.S.A et à Yale University aux U.S.A. Il s'agissait d'une étude de recherche active, longitudinale et descriptive s'étendant du 21 Juillet 2014 au 30 Juin 2021. Les objectifs étaient de déterminer la fréquence des épilepsies familiales, caractériser les différentes formes cliniques des épilepsies familiales et identifier les anomalies génétiques en cause. Cette étude a permis d'établir un fondement sur la connaissance épidémiologique et génétique des épilepsies familiales au Mali. Un nombre restreint d'études avec confirmations génétiques ont été rapportées en Afrique (174,175).

6.1 Epidémiologie

6.1.1 Fréquence globale des épilepsies familiales

Au cours de notre période d'étude, nous avons enrôlé 26 familles avec un total de 56 patients présentant un phénotype d'épilepsie familiale, soit une fréquence de 7% des maladies à caractère héréditaire vues au cours de nos consultations de neurogénétique. Ce résultat conforte l'hypothèse de G Farnarier *et al* selon laquelle des facteurs génétiques seraient impliqués dans la survenue d'un certain nombre d'épilepsies au Mali (176). Le pourcentage obtenu est similaire à celui de M Ndiaye *et al* (177) qui ont eu dans leur étude sur les épilepsies une fréquence générale des épilepsies familiales à 11%. Cependant, ces études se sont faites des cohortes d'épilepsie de diverses étiologies alors que la nôtre regroupait plusieurs autres maladies neurologiques à connotation héréditaire.

6.1.2 Sexe

Le sexe masculin était le plus souvent rencontré avec un sex-ratio de 1,94. Ce résultat est similaire à celui de Amina Chentouf *et al* (178) qui, dans leur étude portant sur les caractéristiques cliniques et les profils héréditaires de épilepsies en Algérie ont obtenu un sex-ratio de 1,35 en faveur du sexe masculin. Notre étude n'a pu déterminer la cause de cette prédominance masculine, la transmission liée à X n'ayant pas été suspectée en majorité dans notre étude.

6.1.3 Groupe ethnique

Le groupe ethnique était dans plus d'un tiers des cas les Bambara. Ce résultat est conforme à la répartition normale de la population malienne dans laquelle l'ethnie bambara est la plus nombreuse.

Les seconds groupes ethniques les plus représentés étaient les Peuhl et les Soninké. Ce résultat pourrait être expliqué par la forte consanguinité au sein de ces ethnies, facteur qui augmente le risque de survenue des maladies héréditaires autosomiques récessives.

6.1.4 Origine géographique

16 de nos familles résidaient à Bamako, soit 61,5%. Cette répartition s'expliquerait par le fait que Bamako est le principal centre de notre recherche, ce qui rendait les patients plus accessibles. Aussi, la probable plus forte prévalence de lettrés à Bamako qui auraient moins tendance à attribuer l'épilepsie à des causes surnaturelles favoriserait la recherche de solutions dans la médecine moderne.

6.1.5 Notion de consanguinité

Une notion de consanguinité a été rapportée dans un peu plus de la moitié de nos familles. Ces résultats sont similaires à ceux de Amina Chentouf *et al* (178) qui, dans leur étude en Algérie ont obtenu 50% de consanguinité. Par contre, M Ndiaye *et al* (177) dans leur étude portant sur les épilepsies dans une cohorte d'enfants sénégalais a trouvé 23,7% de consanguinité chez l'ensemble des individus présentant une épilepsie idiopathique. Cette différence pourrait s'expliquer par la pratique fréquente du métissage dans la population sénégalaise mais aussi de la différence dans les méthodologies; les études malienne et algérienne ayant enrôlé des cas avec forte suspicion génétique avec le plus souvent une notion de cas similaires dans la famille.

6.2 Données clinique

6.2.1 Motif de consultation

La plupart des motifs de consultation était les crises épileptiformes. Ces résultats concordent avec les données de la littérature selon lesquelles les syndromes épileptiques seraient dominés par les crises épileptiques (68).

6.2.2 Age au début des crises

Le début des crises se faisait majoritairement entre 0 et 3 ans (précisément entre 2 mois et 3 ans). Notre résultat n'est pas similaire à celui de Amina Chentouf *et al* (178) qui dans leur étude en Algérie ont obtenu un âge moyen de début des crises autour de 9,5 ans. Cette différence pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité des syndromes épileptiques qui sont pour la plupart âge-dépendent (4) ou d'autres facteurs co-morbides tels que les infections et la diététique.

6.2.3 Type de crise

Tous les patients présentaient des crises épileptiques et les crises tonico-cloniques généralisées représentaient la moitié des cas. Ce résultat est conforme aux données de la littérature qui rapporte une fréquence plus élevée des crises tonico-clonique généralisées comparé aux autres types de crises (68).

6.2.4 Signes cliniques à l'examen

Le signe clinique le plus fréquemment rencontré était le tremblement. Les tremblements pourraient être la traduction clinique de certaines formes d'épilepsies. Cependant Yingfeng Xiao *et al* (179) dans leur étude sur les caractéristiques cliniques et les facteurs associés du tremblement chez les patients épileptiques rapportent que certains traitements antiépileptiques pourraient entraîner des tremblements chez les patients.

Les troubles cognitifs les retards d'acquisition étaient peu fréquents et la régression des acquisitions rare. Ces variables seraient fonctions des étiologies comme le rapporte la littérature (2,180).

De même, l'ataxie, les troubles visuels et auditifs étaient encore plus rares dans notre étude. Ce résultat est similaire à celui de Amina Chentouf *et al* (178) qui, dans son étude portant sur un effectif de quarante familles rapporté trois cas d'ataxie, deux cas de troubles visuels et un cas de trouble auditif.

6.3 Données paracliniques

L'EEG a été réalisé chez la majorité des patients et était normal dans près d'un tiers des cas. Quand il était anormal, l'EEG montrait un rythme de fond était ralenti avec des pointes-ondes généralisées chez près de la moitié de nos patients. La TDM cérébrale a été réalisée chez cinq des patients, soit 9% et l'IRM cérébrale chez un patient, soit 1,7%, et une atrophie cérébelleuse et cérébrale ont été trouvées dans deux et un cas, soit respectivement 33,33% et

16,66% des patients ayant réalisés des examens d'imagerie cérébrale. Ces résultats sont en conformité avec les données de la littérature selon lesquelles l'EEG peut être normal dans 40% des cas n'excluant pas la maladie (68), et dans la plupart des épilepsies familiales on peut avoir des anomalies paroxystiques de l'EEG sur rythme de fond normal dans les premières années de la maladie, ensuite une altération du rythme de fond au cours de l'évolution (2,68,180).

Aussi, certains syndromes épileptiques peuvent être associés à une atrophie cérébelleuse ou cérébrale à l'imagerie (181).

6.4 Données génétiques

6.4.1 Mode de transmission de la pathologie selon le pédigrée.

Selon l'observation faite de l'arbre généalogique, le mode de transmission autosomique récessive, représentait plus de la moitié des cas. Ce résultat est différent de celui obtenu par Amina Chentouf *et al* (178) qui auraient trouvé une prévalence du mode autosomique dominant dans son étude en Algérie. Cette différence pourrait par les tailles des échantillons qui sont moindre pour caractériser une répartition à l'échelle nationale. Une autre approche d'explication serait la répartition des allèles dans les populations qui, pour l'Algérie et Mali, serait différente.

6.4.2 Analyses génétiques

Le test d'un panel de gènes (120 gènes et l'ADN mitochondrial) impliqués dans l'épilepsie revenu négatif dans la seule famille Chez laquelle cet examen concorde avec l'hétérogénéité génétique de la population africaine vue dans les autres familles présentant d'autres maladies héréditaires dans notre étude, 40% de test de panel négatif. En effet, dans plusieurs études, le test des variantes retrouvées dans les populations non africaines n'a été que partiellement conclusif dans les populations d'origine noire africaine. Ce résultat pourrait faire évoquer une nouvelle mutation dans un gène non encore associé à l'épilepsie.

Le premier variant retenu dans la 48^{ème} famille est situé dans le gène *NEUI* (*neuraminidase 1*) localisé sur le chromosome 6p21.33. Il s'agit d'une mutation prédite comme délétère par plusieurs algorithmes in silico. Le gène *NEUI* code pour la sialidase-1, une enzyme lysosomale produite dans un complexe hétérotrimérique avec la bêta-galactosidase et la cathepsine A (protéine protectrice). elle catalyse l'élimination des fragments d'acide sialique (acide N-acétylneuraminique) des glycoprotéines et des glycolipides (181). Pour être active, elle est strictement dépendante de sa présence dans le complexe multienzymatique. Elle est localisée non seulement sur la face interne de la membrane lysosomale et dans la lumière

lysosomale, mais également sur la membrane plasmique et dans les vésicules intracellulaires. Fortement exprimée dans le pancréas, suivi par les muscles squelettiques, les reins, le placenta, le cœur, les poumons et le foie, elle est faiblement exprimée dans le cerveau (182). Plusieurs études rapportent que les variantes déjà observées dans ce gène entraînent une maladie à transmission autosomique récessive, la sialidose. Le type I est d'apparition tardive et se caractérise par la formation de taches maculaires rouge cerise dans l'enfance, une myoclonie débilitante progressive, une perte visuelle insidieuse et rarement une ataxie. Le type II est d'apparition plus précoce et se caractérise par la présence de traits somatiques anormaux incluant faciès grossier et dysostose multiplex, déformations vertébrales, retard mental, tache rouge cerise/myoclonie, sialurie, vacuolisation cytoplasmique des lymphocytes périphériques, des cellules de la moelle osseuse et des cellules épithéliales conjonctivales (182,183). Du fait que le phénotype de notre patient concorde bien avec plusieurs des signes rapportés dans la littérature au sujet des variants du gène *NEUI*, cette mutation pourrait bien être en cause. De plus, le variant retrouvée est une mutation homozygote tout comme les variantes déjà décrites. Cependant, il n'est pas à exclure une autre mutation pouvant expliquer ce phénotype ou une association de variants dans la réalisation du dit phénotype.

Le deuxième variant retrouvée dans la 48^{ème} famille est localisée sur le gène *SLCIA2* (*Solute carrier family 1 member 2*) localisé sur le chromosome 11p13. Elle est aussi prédite comme délétère par plusieurs algorithmes de prédiction. Le gène *SLCIA2* code pour un membre d'une famille de protéines transporteuses de solutés. Il s'agit d'un transporteur d'acides aminés de haute affinité dépendant du sodium qui favorise l'absorption du L-glutamate ainsi que du L-aspartate et du D-aspartate ; largement distribués dans tout le cerveau, elle est encore appelée transporteurs d'acides aminés excitateurs-2 (EAAT2). Elle fonctionne comme un symporteur qui transporte une molécule d'acide aminé avec deux ou trois ions Na⁺ et un proton, en parallèle avec le contre-transport d'un ion précis. Elle est essentielle pour l'élimination rapide du glutamate libéré de la fente synaptique et pour mettre fin à l'action postsynaptique du glutamate (184,185). La concentration extracellulaire de glutamate doit être maintenue faible pour assurer un rapport signal/bruit élevé lors de l'activation synaptique, et pour éviter les dommages neuronaux dus à une activation excessive des récepteurs du glutamate. L'excès de glutamate provoque une neurotoxicité et peut contribuer à des dommages cellulaires dans les troubles neurologiques. Plusieurs études rapportent que certaines variantes déjà observées dans ce gène seraient responsable d'une forme d'encéphalopathie épileptique. Il s'agit d'un groupe hétérogène d'épilepsies sévères de l'enfance se transmettant selon un mode autosomique dominant caractérisées par des crises réfractaires, des troubles du développement neurologique

et un mauvais pronostic. Le développement est normal avant le début des crises, après quoi des retards cognitifs et moteurs deviennent apparents (186,187). Cette mutation est hétérozygote et le ce gène est largement exprimé dans le cerveau, il pourrait donc être en cause du phénotype observé chez notre patient. De plus, le phénotype de notre patient fait en plusieurs points évoquer une encéphalopathie épileptique. Cependant, la présence d'une autre mutation cliniquement et génétiquement significative n'exclurait pas une autre origine de ce phénotype, ou alors une origine conjointe aux deux mutations.

Il serait important de recruter d'autres membres de cette famille pour vérifier lequel de ces variants est en coségrégation avec la maladie afin d'en éliminer, bien qu'une origine polygénique de la maladie pourrait être envisagée.

Le premier variant identifié dans la 128^{ème} famille est localisé sur le gène *FOLRI* (*Folate receptor alpha*) porté par le chromosome 11q13.4. C'est une mutation prédite comme délétère par plusieurs algorithmes de prédiction. Cette variante a déjà été rapportée dans la base de données gnomAD avec une fréquence allélique à 0.000007953, soit 2 allèles rapportés dans la population Africaine uniquement. Cependant, aucun statut homozygote n'a été rapporté dans cette base de données. Sur la base de données dbSNP cette variante a été rapportée sous l'identifiant rs764082504 avec une fréquence allélique similaire à celle observée sur gnomAD. Le gène *FOLRI* code pour le récepteur du folate alpha ou protéine de liaison au folate (FBP) qui a une forte affinité pour l'acide folique et pour plusieurs dérivés réduits de l'acide folique à pH neutre, et favorise l'administration de 5-méthyltétrahydrofolate à l'intérieur des cellules. Le récepteur du folate alpha s'ancre aux membranes via une liaison glycosyl-phosphatidylinositol et existe aussi sous une forme soluble. Il est nécessaire au développement embryonnaire normal et à la prolifération cellulaire normale (188,189). Les folates jouent un rôle fondamental dans le fonctionnement du système nerveux central à tous les âges, en particulier dans la synthèse des purines, de la thymidine, des nucléotides et de l'ADN, la méthylation génomique et non génomique et, par conséquent, la croissance, la différenciation et la réparation des tissus. Les carences en folates ou en transporteurs de folates au niveau cérébral sont alors responsables de sérieux troubles neurologiques (190). Le gène *FOLRI* a déjà été associé à l'épilepsie, les variantes déjà décrites sont responsable d'une maladie neurodégénérative se transmettant selon un mode autosomique récessif résultant d'une carence en folate spécifique au cerveau au début de la vie. Le début est apparent à la fin de la petite enfance avec une grave régression du développement, des troubles du mouvement, une épilepsie et une leucodystrophie. Le traitement à l'acide folinique entraîne une amélioration clinique considérable (191). Le

phénotype de notre patient concorde bien avec ceux rapportés dans la littérature par Robert Steinfeld *et al* (191), ce qui pourrait être une preuve clinique et génétique de l'implication de ce gène dans la genèse de l'épilepsie dans cette famille. Le patient avait été mis sous acide folinique avec une régression des signes cliniques pathologiques. Après interruption de l'acide folinique, malgré la prise des antiépileptiques, l'état clinique s'était dégradé. Ceci pourrait être une preuve thérapeutique de l'implication de ce gène dans le tableau clinique de ce patient.

Le second variant identifié est une mutation faux sens homozygote intéressant le gène *SV2C*. Cette mutation n'a jamais été rapportée sur gnomAD. En effet, le gène *SV2C* code pour Glycoprotéine 2C des vésicules synaptiques, qui joue un rôle dans le contrôle de la sécrétion régulée dans les cellules neurales et endocrines, améliorant sélectivement la neurotransmission à basse fréquence, régule positivement la fusion des vésicules en maintenant le pool facilement libérable de vésicules sécrétoires(192). La glycoprotéine 2C des vésicules synaptiques fait partir d'un groupe de protéines parmi lesquelles l'une, à l'occurrence la glycoprotéine 2A, a déjà été impliquée dans la résistance au Lévéti racétam.(193)

6.5 Traitement médicamenteux

Tous nos patients ont reçu un traitement symptomatique. La monothérapie était le schéma thérapeutique le plus utilisé et l'acide valproïque était la molécule la plus utilisée en monothérapie, dans près de la moitié des cas.

Ce résultat est similaire à celui de M Ndiaye *et al* (177) ainsi qu'à celui de M Bourrous *et al* (194) qui, dans leurs études respectives ont trouvé que la monothérapie était le schéma thérapeutique le plus utilisé et l'acide valproïque était la molécule la plus employée. Ceci corrobore les données de la littérature qui classent l'acide valproïque comme traitement de choix dans les épilepsies de l'enfant (195).

7 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les épilepsies familiales sont un rare groupe de maladies chroniques cliniquement et génétiquement hétérogènes dont la répartition mondiale est encore mal connue en raison de plusieurs facteurs tels que la stigmatisation et le sous-développement qui rendent inaccessibles les moyens de diagnostic. Elles constituent un réel problème de santé publique et leur diagnostic jusqu'à ce jour peu aisé repose sur la prédisposition durable à générer des crises épileptiques dans un contexte familiale. L'EEG inter critique peut être normal ou révéler des anomalies qui orientent le regroupement syndromique. La confirmation de l'origine génétique requiert tout d'abord une analyse minutieuse de l'arbre généalogique, ensuite le séquençage de l'exome entier, voire même du génome qui deviennent des examens standard dans les pays développés. La mise en évidence d'une variation génétique associée au tableau clinique favorise alors l'élaboration d'une bonne prise en charge. Bien qu'il n'existe presque pas de traitement étiologique prouvé à ce jour, le conseil génétique pourrait constituer un frein à la survenue des formes récessives. L'évolution et le pronostic sont très variables en fonction de l'étiologie. Les formes les plus sévères évoluant très souvent vers les encéphalopathies épileptiques amputent l'autonomie du malade et constituent ainsi un sérieux handicap. Les formes moins sévères peuvent être très peu expressives, favorisant une intégration socioprofessionnelle facile.

Au terme de cette étude de recherche active longitudinale et descriptive portant sur les aspects cliniques et génétiques des épilepsies familiales dans le service de neurologie du CHU point "G ", nous avons enregistré cinquante-six patients provenant de vingt-six familles présentant un phénotype d'épilepsie familiale. Le test génétique a retrouvé quatre nouveaux variants dans deux familles, confirmant ainsi l'hétérogénéité de la population africaine. Cette étude ouvre la voie à d'autres études génétiques dans de cohortes plus larges et pourra certainement identifier de nouveaux gènes qui aideront dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie et ouvriront des pistes vers de nouvelles thérapies y compris la thérapie génique.

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 et la biologie moléculaire dans le système éducatif, notamment à la faculté de médecine et odontostomatologie.
- Financer des projets de recherche visant le séquençage du génome d'un grand nombre de maliens ciblés par ethnies.
- Promouvoir la recherche dans le domaine de la biologie moléculaire en étendant les limites du plateau technique indispensable aux différentes méthodes de séquençage et autres analyses génétiques.
- Allouer des finances suffisantes pour la recherche dans le domaine de la génétique des épilepsies.

Au ministère de la santé :

- Promouvoir la communication sur les maladies génétiques rares, notamment les épilepsies familiales, en multipliant des campagnes de sensibilisation, des enseignements ciblés sur les populations, les informations radio et télévisées.
- Vulgariser le conseil génétique sur les mariages consanguins ainsi que leurs conséquences.
- Former les agents de santé du niveau opérationnel sur la prise en charge des épilepsies.
- Faciliter l'accès à moindres frais aux médicaments antiépileptiques.
- Mettre en place un centre bien équipé, spécialisé dans la prise en charge des personnes souffrantes d'épilepsie.
- Mettre en place un réseau ville-campagne dans la prise en charge des personnes vivant avec l'épilepsie.

Au personnel de santé :

- Impliquer l'aspect génétique des maladies dans la démarche diagnostic dès la première consultation.
- Référer tout cas d'épilepsie et/ou retard psychomoteur avec ou sans histoire familiale vers les structures spécialisées.
- Promulguer des conseils aux personnes épileptiques ainsi qu'à leur entourage.

- Evoquer lors des consultations pour bilan prénuptiale, le risque accru de pathologies génétiques liées aux mariages consanguins.

Aux populations :

- Favoriser l'insertion sociale des personnes épileptiques en luttant contre leur stigmatisation, en évitant leur marginalisation, en leur accordant des responsabilités au niveau de leurs compétences tout en respectant leurs interdits.
- Participer aux campagnes de sensibilisation sur les maladies en général.
- Consulter en milieu hospitalier pour tous cas de mouvements anormaux, tremblement, crises associées ou non à des retards psychomoteurs.

REFERENCES

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Helen Cross J, Elger CE, et al. Définition clinique pratique de l'épilepsie. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J. La classification des épilepsies de la Ligue Internationale contre l' Epilepsie (ILAE). *Epilepsia*. 2017;1–16.
3. Idbah A, Hoang-Xuan, Psimaras KD, Sanson M, Delattre JY. le Manuel du Resident de Neurologie. Tsunami. Paris: Elsevier Masson SAS; 2017. 13–26 p.
4. Zéphir H, Martinaud O, Maltête D, Krystkowiak P, Bakchine S, Tranchant C, et al. Épilepsies de l'enfant et de l'adulte. In: Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 3]. Available from: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/epilepsies-lenfant-ladulte>
5. Mahoney K, Buckley D, Alam M, Penney S, Young TL, Parfrey P, et al. High incidence of pediatric idiopathic epilepsy is associated with familial and autosomal dominant disease in Eastern Newfoundland. *Epilepsy Res*. 2012 Feb;98(2–3):1–7.
6. Megiddo I, Colson A, Chisholm D, Dua T, Nandi A, Laxminarayan R. Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model. *Epilepsia*. 2016 Mar 1;57(3):1–10.
7. Megiddo I, Colson. A, Chisholm. D, Dua. T, Nandi. A. Principaux repères sur l'épilepsie [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 2021 Jan 5]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
8. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Am Acad Neurol*. 2016;296–303.
9. Kovel CG, Trenité K-N, Lal D, Ruppert A-K, Trucks H, Gaus V, et al. Burden Analysis of Rare Microdeletions Suggests a Strong Impact of Neurodevelopmental Genes in Genetic Generalised Epilepsies. *Konstantin Strauch*. 2015;4(5):1–21.
10. Thakran S, Guin D, Singh P, Singh P, Kukal S, Rawat C, et al. Molecular Sciences Genetic Landscape of Common Epilepsies: Advancing towards Precision in Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;1–48.
11. Maiga Y, Napon C, Tegueur K, Traore Y, Tekete I, Mounkoro N, et al. Epilepsie et vie de la femme : spécificité de la prise en charge. *Mali Med*. 2010;1–9.
12. Traoré M, Landouré G, Motley W, Sangaré M, Meilleur K, Coulibaly S, et al. Novel mutation in the NHLRC1 gene in a Malian family with a severe phenotype of Lafora disease. *Neurogenetics*. 2009;10:319–323.
13. Nabbout R. Nouveautés nosologiques, génétique et épilepsie. *Neurol*. 2016;1631–9.
14. Thomas P, Genton P. Epilepsies. 2^e édition. Masson, editor. Paris; 1994. 139 p.
15. Temkin, Owsei, Hunt, William A . The falling sickness: A history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology. *J Clin Psychol*. 1946 Jul 1;2(3):301–301.

16. Sommer W. Erkrankung des Ammonshorns als aetiologisches Moment der Epilepsie. Arch Psychiatr Nervenkr. 1880 Oct;10(3):631–75.
17. Arborio S. Epilepsie et exclusion sociale De l'Europe à l'Afrique de l'Ouest. Doris B, editor. Paris: KARTHALA; 2009. 387 p.
18. Vincent A, Marc B, Helder B, Tapparel L. L'épilepsie. Genève; 2004.
19. Reynolds EH, Trimble MR. Epilepsy, psychiatry, and neurology. Epilepsia. 2009 Mar;50(SUPPL. 3):50–5.
20. Jackson JH. On the anatomical, physiological, pathological investigation of epilepsies. Neurology. 1873;6(1):315–39.
21. Berger H. Über das Elektrenkephalogram. Arch Psychiatr Nervenkr. 1929;87:527–70.
22. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1970;11:102–3.
23. Lennox WG. The genetics of Epilepsy. Am J Psychiatry. 1947 Jan 1;103(4):457–62.
24. Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. J Am Med Assoc. 1951 Jun 9;146(6):529–36.
25. Scheffer IE, Berkovic SF, Bhatia KP, Fish DR, Marsden CD, Lopes-Cendes I, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. Lancet. 1994 Feb 26;343(8896):515–7.
26. Martin C. Caractérisation physiologique et génétique des épilepsies d'origine focale chez l'humain et dans les modèles animaux. Université de Montréal; 2015.
27. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Nat Genet. 1995;11(2):201–3.
28. Arborio S, Dozon JP. L'identification de l'épilepsie en milieu rural bambara (Mali). Sci Soc Sante. 2001 Dec;19(4):72–99.
29. Jaffré Y. Dictionnaire bambara-français. J des Africanistes. 1997;67(1):176–7.
30. Gastaut H. Dictionary-of-Epilepsy. 1st ed. Hippokrates, editor. Geneva: World Health Organisation; 1973. 75 p.
31. Perret J, Sabourdy C, Nouyrigat E, Ahddar L, Boncoeur-Martel M-P, Carpentier F, et al. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. SFMU. 2014;1–21.
32. Genton P. Épilepsies : pays industrialisés versus pays en voie de développement. In: EM consulte. Elsevier. Masson; 2007. p. 3.
33. Albakaye M, Maiga Y, Kanikomo D, Djibo D. La dimension socioculturelle de l' épilepsie au Mali. North Africa Middle East Epilepsy J. 2012;3(1):14–8.
34. Malfait D. Troubles cognitifs et comportementaux chez l'enfant ayant une épilepsie bénigne à pointes centro-temporales. Rev Neuropsychol Latinoam. 2011;3(1):47–57.

35. Depaulis A. Physiopathologie des crises d'épilepsie. In: Encyclopedie Medico-Chirurgicale. Elsevier S. Masson; 2003. p. 10.
36. Ramé A. Anatomie-physiologie du système nerveux. In: IFA. 2011. p. 12–3.
37. Scherrer E. Anatomie et physiologie du système nerveux. In: IFAS Bischwiller. 2010. p. 54.
38. Sabry S. Neurophysiologie. In: FMPC. Casablanca; 2014. p. 111.
39. Planchet E. Corps humain et Santé/ Structures des neurones. In: Unisciel. 2014.
40. Coget J. Physiologie du neurone. Université de Lille 1 Sciences et Technologies. Lille; 2009. p. 1–62.
41. Benarab B, Benahmed. Physiologie du neurone. Univ Badji Mokhtar d'Annaba. 2013;1–12.
42. Elaine Marieb, Katja Hoehn . Anatomie et physiologie humaines. 9e édition. Pearson, editor. Montréal; 2015. 1504 p.
43. Golgi C, Cajal SR y. La transmission synaptique. In: Collège de Candolle. Genève; 2010. p. 36.
44. Zeller M. Le système nerveux. Université de Bourgogne. 2015. p. 105.
45. Caire MJ, Varacallo M. Physiology, Synapse. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019. 1–6 p.
46. Graupner M. Neurosciences Computationnelles : La Synapse. Paris; 2018.
47. Van Bogaert L. Les Syndromes Myocloniques. Folia Psychiatr Neerl. 1950;53:650–690.
48. Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. Vol. 18, Child's Nervous System. 2002. p. 386–404.
49. Sherman Murray S. Thalamus. In: Scholarpedia. 2006. p. 1583.
50. Torrico TJ, Munakomi S. Neuroanatomy, Thalamus. StatPearls. 2019 Jul 31;1–6.
51. Ide S, Kakeda S, Korogi Y. Anatomy of the thalamus. Brain and Nerve. 2015 Dec 1;67(12):1459–69.
52. Savage LM, Sweet AJ, Castillo R, Langlais PJ. The effects of lesions to thalamic lateral internal medullary lamina and posterior nuclei on learning, memory and habituation in the rat. Behav Brain Res. 1997;82(2):133–47.
53. Cesaro P, Rieu D, Ollat H. syndromes thalamiques. In: Encyclopedie Medico-Chirurgicale. Elsevier Masson; 2006.
54. Perea-Bartolomé MV, Ladera-Fernández V. Neurofunctional aspects of the thalamus. In: Revista de Neurologia. Revista de Neurologia; 2004. p. 687–93.
55. Guillery RW. Anatomical evidence concerning the role of the thalamus in corticocortical communication: a brief review. J Anat. 1995 Dec;187(3):583–92.

56. File:Thalmus.png - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Thalmus.png>
57. Guerit J, Debatisse D. Bases neurophysiologiques et principes d'interprétation de l'électroencéphalogramme en réanimation. *Réanimation*. 2007 Oct;16(6):546–52.
58. D Sellam. *Electroencéphalographie*. Univ d'Oran. 2005;1–10.
59. C Briere, R Lopez . EEG [Internet]. CINQ. 2019 [cited 2021 Feb 10]. Available from: <http://www.cinq.ulaval.ca/EEG>
60. Soares AP. Atlas de poche de Physiopathologie. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2013. 1689–1699 p.
61. Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2002;31(2):184–9.
62. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. Noebels GLH and JL, editor. *Cold Spring Harb Lab*. 2021;10:1–18.
63. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy Genetics-Past, Present, and Future. *NIH Public Access*. 2011;21(3):325–332.
64. Fisher RS, Cross JH, Souza CD, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531–42.
65. Berg yAnne T, Berkovic zSamuel F, Brodie xMartin J, Buchhalter J, Helen Cross J, van Emde Boas Y, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2010;51(4):676–685.
66. Steinlein OK. Genetics and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosc*. 2008;10:29–38.
67. Santoli F, Crespel A. Champ 4- recherche étiologique lors d'un état de mal épileptique Causes of status epilepticus. In: *EM consulte*. Elsevier Masson SAS; 2009. p. 44–9.
68. Cours de Résidanat Sujet : 26 Epilepsies. In: *International League Against Epilepsy*. 2020. p. 1–33.
69. Friedmann M. Über die nicht epileptischen Absencen oder kurzen narkoleptischen Anfälle. *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1906 Sep;30(5–6):462–92.
70. Heilbronner K. Über gehäufte kleine Anfälle. *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1906 Dec;31(5–6):472–510.
71. Sauer H. Über gehäufte kleine Anfälle bei Kindern (Pyknolepsie). *Eur Neurol*. 1916;40(5):276–300.
72. Meyer DM, *Nervenheilanstalten A Den, Frankfurt DS, Tal K. U b e r Pyknolepsie*. 1920;
73. Adie WJ. Pyknolepsy: A Form of Epilepsy occurring in Children, with a Good Prognosis. *Brain*. 1924 Feb 1;47(1):96–101.

74. Gibbs FA, Lennox WG, Gibbs EL. The electro-encephalogram in diagnosis and in localization of epileptic seizures. *Arch Neurol Psychiatry*. 1936 Dec 1;36(6):1225–35.
75. Commission de classification et de terminologie de la Ligue internationale contre l'épilepsie. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*. 1989 Aug 1;30(4):389–99.
76. Les épilepsies rares | Épilepsie de l'enfant et de l'adolescent [Internet]. [cited 2021 Mar 5]. Available from: <http://epilepsie-robertdebre.aphp.fr/centre-de-reference-des-epilepsies-rares/les-epilepsies-rares/#1540305908396-a482f9e7-4b29>
77. Orphanet: Childhood absence epilepsy [Internet]. [cited 2021 Mar 5]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=64280
78. Crunelli V, Leresche N. Childhood absence epilepsy: Genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(5):371–82.
79. Seo S, Leitch B. Altered thalamic GABA A-receptor subunit expression in the stargazer mouse model of absence epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(2):224–32.
80. Cope DW, Giovanni G Di, Fyson SJ, Orbán G, Errington AC, Lőrincz ML, et al. Enhanced tonic GABA A inhibition in typical absence epilepsy Europe PMC Funders Group. *Nat Med*. 2009;15(12):1392–8.
81. Hirunsatit R, George ED, Lipska BK, Elwafi HM, Sander L, Yrigollen CM, et al. Twenty-one-base-pair insertion polymorphism creates an enhancer element and potentiates SLC6A1 GABA transporter promoter activity. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Jan;19(1):53–65.
82. Futatsugi Y, Riviello JJ. Mechanisms of generalized absence epilepsy. *Brain Dev*. 1998 Mar 1;20(2):75–9.
83. Cain SM, Snutch TP. T-type calcium channels in burst-firing, network synchrony, and epilepsy. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 2013 Jul;1828(7):1572–8.
84. Guilhoto LM. Absence epilepsy: Continuum of clinical presentation and epigenetics? *Seizure*. 2017 Jan 1;44:53–7.
85. Kessler SK, McGinnis E. A Practical Guide to Treatment of Childhood Absence Epilepsy. *Pediatr Drugs*. 2019 Feb 5;21(1):15–24.
86. Fong GCY, Shah PU, Gee MN, Serratosa JM, Castroviejo IP, Khan S, et al. Childhood Absence Epilepsy with Tonic-Clonic Seizures and Electroencephalogram 3-4-Hz Spike and Multispikes-Slow Wave Complexes: Linkage to Chromosome 8q24. *Am J Hum Genet*. 1998;63:1117–29.
87. Épilepsie d'absence infantile - Tests - GTR - NCBI [Internet]. [cited 2021 Mar 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/558556/>
88. Childhood absence epilepsy [Internet]. [cited 2021 Mar 8]. Available from: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/cae-eeg.html>
89. Childhood absence epilepsy [Internet]. [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/cae-diffdiagnoses.html>

90. Epilepsy, childhood absence, susceptibility to 1 ECA1 [Internet]. [cited 2021 Mar 8]. Available from: <https://omim.org/clinicalSynopsis/600131>
91. Épilepsie d'absence de l'enfance [Internet]. [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/cae-genetics.html>
92. Epilepsy, Childhood Absence, susceptibility to 6 ECA6 [Internet]. [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://omim.org/entry/611942>
93. Chen Y, Lu J, Pan H, Zhang Y, Wu H, Xu K, et al. Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. *Ann Neurol*. 2003 Aug 1;54(2):239–43.
94. Heron SE, Phillips HA, Mulley JC, Mazarib A, Neufeld MY, Berkovic SF, et al. Genetic Variation of CACNA1H in Idiopathic Generalized Epilepsy [1]. Vol. 55, *Annals of Neurology*. 2004. p. 595–6.
95. Heron SE, Khosravani H, Varela D, Bladen C, Williams TC, Newman MR, et al. Extended spectrum of idiopathic generalized epilepsies associated with CACNA1H functional variants. *Ann Neurol*. 2007 Dec;62(6):560–8.
96. Van Huffelen AC. A Tribute to Martinus Rulandus: A 16th-Century Description of Benign Focal Epilepsy of Childhood. *Arch Neurol*. 1989 Apr 1;46(4):445–7.
97. Gastaut Y. Un élément déroutant de la séméiologie électroencéphalographique. Les pointes pré-rolandiques sans signification focale. *Neurologique*. 1952;LXXXVII:488–90.
98. Riesgo Rudimar DS, Jayakar P, Rotta NT. Benign rolandique epilepsy clinical and electroencephalographic correlates. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(3-B):852–61.
99. Gibbs F GE. *Atlas of Electroencephalography*. Cambridge. Addison-Wesley. 1952;214–35.
100. Nayrac P BM. Les pointes-ondes prérolandiques : Expression EEG très particulière : Etude électroclinique de 21 cas. *Neurol*. 1958;99:201–6.
101. Bancaud J, Colomb D DM. Les pointes rolandiques: un symptôme EEG propre à l'enfant. *Neurol*. 1958;99:206–9.
102. Catani P, Salzarulo P. Activités rolandiques et leur asymétrie pendant le sommeil chez l'enfant. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1977 Oct 1;7(4):462–6.
103. Gibbs EL, Gibbs FA. Good Prognosis of Mid-Temporal Epilepsy. *Epilepsia*. 1959 Jan 1;1(1–5):448–53.
104. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia*. 2012 Sep;53(SUPPL. 4):9–18.
105. Beaumanoir A, Ballis T, Varfis G, Ansari K. Benign Epilepsy of Childhood With Rolandic Spikes. *Epilepsia*. 1974 Sep 1;15(3):301–15.
106. Reutlinger C, Helbig I, Gawelczyk B, Subero JIM, Tönnies H, Muhle H, et al. Deletions in 16p13 including GRIN2A in patients with intellectual disability, various dysmorphic features, and seizure disorders of the rolandic region. *Epilepsia*. 2010;51(9):1870–3.

107. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, Steiner I, Nothnagel M, Alber M, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet.* 2013 Sep;45(9):1067–72.
108. Ende S, Rosenberger G, Geider K, Popp B, Tamer C, Stefanova I, et al. Mutations in GRIN2A and GRIN2B encoding regulatory subunits of NMDA receptors cause variable neurodevelopmental phenotypes. *Nat Genet.* 2010;42(11):1021–6.
109. Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature.* 2005 Nov 10;438(7065):185–92.
110. GRIN2A protein expression summary - The Human Protein Atlas [Internet]. [cited 2021 Mar 31]. Available from: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000183454-GRIN2A>
111. Childhood epilepsy with centrotemporal spikes [Internet]. [cited 2021 Mar 31]. Available from: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/ects-overview.html>
112. Metrakos K, Metrakos JD. Genetics of convulsive disorders: Genetic and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy. *Neurology.* 1961 Jun 1;11(6):474–83.
113. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, Kämpfer F, Läßker U, Schwabe G, et al. Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy: Linkage to chromosome 15q14. *Neurology.* 1998;51(6):1608–12.
114. Strug LJ, Clarke T, Chiang T, Chien M, Baskurt Z, Li W, et al. Centrotemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). *Eur J Hum Genet.* 2009 Jan 28;17(9):1171–81.
115. Gene abnormality [Internet]. [cited 2021 Apr 1]. Available from: <https://www.epilepsydiagnosis.org/aetiology/gene-abnormalities-overview.html#GRIN2A>
116. Genton P. La maladie d’Unverricht-Lundborg (EPM1). In: orphanet. *Rev Neurol (Paris);* 2006. p. 1–13.
117. Berkovic SF, Cochius J, Andermann E, Andermann F. Progressive Myoclonus Epilepsies: Clinical and Genetic Aspects. *Epilepsia.* 2010 Sep 13;51(9):S19–30.
118. Taussig D, Biraben A. Épilepsies Myocloniques Progressives •. 2000;4(1):17–22.
119. Sipilä JOT, Hyppönen J, Kytö V, Kälviäinen R. Unverricht-Lundborg disease (EPM1) in Finland: A nationwide population-based study. *Neurology.* 2020 Dec 8;95(23):3117–23.
120. Norio R, Koskiniemi M. Progressive myoclonus epilepsy: Genetic and nosological aspects with special reference to 107 Finnish patients. *Clin Genet.* 1979;15(5):382–98.
121. Moulard B, Genton P, Grid D, Jeanpierre M, Ouazzani R, Mrabet A, et al. Haplotype study of West European and North African Unverricht-Lundborg chromosomes: Evidence for a few founder mutations. *Hum Genet.* 2002 Sep;111(3):255–62.
122. Genton P, Michelucci R, Tassinari CA, Roger J. The Ramsay Hunt syndrome revisited: Mediterranean myoclonus versus mitochondrial encephalomyopathy with ragged-red

- fibers and Baltic myoclonus. *Acta Neurol Scand.* 1990 Jan 1;81(1):8–15.
123. Gouider R, Ibrahim S, Fredji M, Gargouri A, Saïdi H, Ouezzani R, et al. Maladie d'Unverricht-Lundborg: Étude clinique et électrophysiologique de 19 familles maghrébines Unvem'cht-Lundborg disease: clinical and electro-physiological aspects in 19 North African families. *Rev Neurol (Paris).* 1998;154(6–7):503–7.
124. 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 Sep 1;10(18):1867–71.
125. Alakurtti K, Weber E, Rinne R, Theil G, de Haan GJ, 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):208–15.
126. Haltia M, Kristensson K, Sourander P. Neuropathological studies in three Scandinavian cases of progressive myoclonus epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 1969;45(1):63–77.
127. Magaouda A, Ferlazzo E, Nguyen VH, Genton P. Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: Long-term follow-up of 20 patients. *Epilepsia.* 2006 May;47(5):860–6.
128. Marsden CD, Harding AE, Obeso JA, Lu CS. Progressive Myoclonic Ataxia (the Ramsay Hunt Syndrome). *Arch Neurol.* 1990;47(10):1121–5.
129. Lafora GR. Progressive Myoclonus Epilepsies: State-of-the-Art. *Epileptic Disord.* 2016;18(Supplement 2):28–37.
130. Tassinari CA, Bureau-Paillas M, Dalla Bernardina B, Grasso E, Roger J. Étude électroencéphalographique de la dyssynergie cérébelleuse myoclonique avec épilepsie (syndrome de ramsay-hunt). *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.* 1974;4(3):407–28.
131. 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 Apr 24;386(6627):847–51.
132. Okino S. Familial benign myoclonus epilepsy of adult onset: A previously unrecognized myoclonic disorder. *J Neurol Sci.* 1997 Jan;145(1):113–8.
133. Malafosse A, Labauge P, Lehesjoki AE, de la Chapelle A, Genton P, Dravet C, et al. Identical genetic locus for Baltic and Mediterranean myoclonus. *Lancet.* 1992 May 2;339(8801):1080–1.
134. 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 U S A.* 1991;88(9):3696–9.
135. Przuntek H, Muhr H. Essential familial myoclonus. *J Neurol.* 1983 Nov;230(3):153–62.
136. Pennacchio LA, Lehesjoki AE, Stone NE, Willour VL, Virtaneva K, Miao J, et al. Mutations in the gene encoding cystatin B in progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Science (80-).* 1996 Mar 22;271(5256):1731–4.

137. Lalioti MD, Mirotsoou M, Buresi C, Peitsch MC, Rossier C, Ouazzani R, et al. Identification of mutations in cystatin B, the gene responsible for the Unverricht-Lundborg type of progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Am J Hum Genet.* 1997 Feb;60(2):342–51.
138. Moulard B, Darcel F, Mignard D, Jeanpierre M, Genton P, Cartault F, et al. Founder Effect in Patients with Unverricht-Lundborg Disease on Reunion Island. *Epilepsia.* 2003 Oct;44(10):1357–60.
139. 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 Sep 25;57(6):1050–4.
140. Sândor 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 Feb 22;64(4):713–5.
141. 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 Mar;128(3):652–8.
142. Genton P. La maladie d'Unverricht-Lundborg (EPM1). *EM Consult.* 2006;169(8–9):819–26.
143. Picard W, Bouthour P, Ryvlin F. Première crise d'épilepsie : prise en charge pratique -. *Rev Médicale Suisse* 1019. 2019;648(5):853–6.
144. Nalin A, Ruggerini C, Ferrari E, Galli V, Ferrari P, Finelli T. Clinique, diagnostic différentiel et evolution des crises épileptiques visuelles de l'enfant. *Neurophysiol Clin / Clin Neurophysiol.* 1989 Mar 1;19(1):25–36.
145. Anomalies gène [Internet]. [cited 2021 Mar 11]. Available from: <https://www.epilepsydiagnosis.org/aetiology/gene-abnormalities-overview.html#GABRG2>
146. Anomalies chromosomique [Internet]. [cited 2021 Mar 11]. Available from: <https://www.epilepsydiagnosis.org/aetiology/chromosomal-abnormalities-overview.html>
147. Tardy B, Lafond P, Convers P, Page Y, Zeni F, Viallon A, et al. Adult first generalized seizure: Etiology, biological tests, EEG, CT scan, in an ED. *Am J Emerg Med.* 1995 Jan 1;13(1):1–5.
148. Nass RD, Meiling S, Andrié RP, Elger CE, Surges R. Laboratory markers of cardiac and metabolic complications after generalized tonic-clonic seizures. *BMC Neurol.* 2017 Sep 19;17:1–11.
149. Turnbull TL, Vanden Hoek TL, Howes DS, Eisner RF. Utility of laboratory studies in the emergency department patient with a new-onset seizure. *Ann Emerg Med.* 1990;19(4):373–7.
150. Bindoff LA, Desnuelle C, Birch-Machin MA, Pellissier JF, Serratrice G, Dravet C, et al. Multiple defects of the mitochondrial respiratory chain in a mitochondrial encephalopathy (MERRF): A clinical, biochemical and molecular study. *J Neurol Sci.*

- 1991 Mar 1;102(1):17–24.
151. Genton P. La maladie de Lafora (EPM2). In: orphanet. *Revue neurologique*; 2007. p. 47–53.
152. Bourgeois, B. F., Dodson, E., Nordli Jr, D. R., Pellock, J. M., & Sankar R (Eds. . *Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy*. Demos Medical Publishing. 2007.
153. Lovestone S. Neurogenetics : Scientific and Clinical Advances (Série : Neurological Disease and Therapy). 1st ed. LYNCH DR, editor. Vol. 19, *International Psychogeriatrics*. 2007. 337–338 p.
154. Addis L, Rosch RE, Valentin A, Makoff A, Robinson R, Everett K V., et al. Analysis of rare copy number variation in absence epilepsies. *Neurol Genet*. 2016 Apr 1;2(2):1–9.
155. Dunn P, Albury CL, Maksemous N, Benton MC, Sutherland HG, Smith RA, et al. Next generation sequencing methods for diagnosis of epilepsy syndromes. *Front Genet*. 2018 Feb 7;9(20):1–11.
156. Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R, Bosco P, Bernardina BD, Tassinari CA, et al. Epilepsy and EEG Findings in Males with Fragile X Syndrome. *Epilepsia*. 1999 Aug 1;40(8):1092–9.
157. Elia M, Musumeci SA, Ferri R, Scuderi C, Del Gracco S, Stefanini MC. Seizures in Klinefelter’s syndrome: A clinical and EEG study of five patients. *Ital J Neurol Sci*. 1995 Apr;16(3):231–8.
158. Tatum IV WO, Passaro EA, Elia M, Guerrini R, Gieron M, Genton P. Seizures in Klinefelter’s syndrome. *Pediatr Neurol*. 1998 Oct;19(4):275–8.
159. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: A clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet*. 1998 Sep 26;352(9133):1007–11.
160. Sharma S, Riviello JJ, Harper MB, Baskin MN. The role of emergent neuroimaging in children with new-onset afebrile seizures. *Pediatrics*. 2003 Jan 1;111(1):1–5.
161. Payakachat N, Summers KH, Barbuto JP. A comparison of clinical practice guidelines in the initial pharmacological management of new-onset epilepsy in adults. *J Manag Care Pharm*. 2006;12(1):55–60.
162. Fabrice B, Coord DMF, S R, Fisher. *Les épilepsies*. FAHRES. 2018;25.
163. Les médicaments contre l’épilepsie - VIDAL [Internet]. [cited 2021 May 20]. Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie/medicaments.html>
164. Rodrigues C. *Optimisation des posologies des antiépileptiques chez l’enfant à partir de données pharmacocinétiques pédiatriques et adultes*. Université Paris Descartes; 2019.
165. Comment soigne-t-on l’épilepsie ? - VIDAL [Internet]. [cited 2021 May 20]. Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie/traitements.html>
166. Birbeck GL, Meyer A-C, Dua T, Ma J. *Introduction à l’épilepsie*. Vol. 10, Zanmi Lasante | Manuel du participant. Sangath; 2014.

167. L'épilepsie au quotidien - VIDAL [Internet]. [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie/au-quotidien.html>
168. Louise T. Diagnosis and management of de novo epilepsy. Vol. 47, Presse Medicale. Elsevier Masson SAS; 2018. p. 227–33.
169. Genton P. Orphanet: Maladie de Unverricht Lundborg. In: orphanet [Internet]. 2006 [cited 2021 May 25]. p. 1. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=308
170. Outin H, Gueye P, Alvarez V, Auvin S, Clair B, Convers P, et al. Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures. SRLF - SFMU. 2018;1–46.
171. Outin H, Blanc T, Vinatier I, Groupe L, Auriant I, Barnoud D, et al. Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française. In: EM consulte. Elsevier Masson SAS; 2009. p. 4–12.
172. Brody, Jonathan R, 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, 600, 602.
173. Mohamed Émile D. Etude clinique, paraclinique et génétique des épilepsies myocloniques progressive (EMP) au Service de Neurologie CHU Point "G." U.S.T.T-B; 2018.
174. Esterhuizen A, Mefford H, Ramesar R, Wang S, Carvill G, Wilmshurst J. Dravet syndrome in South African infants: Tools for an early diagnosis. *Seizure*. 2018 Nov 1;62:99–105.
175. Carr JA, Van Der Walt PE, Nakayama J, Fu YH, Corfield V, Brink P, et al. FAME 3: A novel form of progressive myoclonus and epilepsy. *Neurology*. 2007 Apr;68(17):1382–9.
176. Druet-Cabanac M, Boussinesq M, Dongmo L, Farnarier G, Bouteille B, Preux PM. Review of epidemiological studies searching for a relationship between onchocerciasis and epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2004;23(3):144–9.
177. Ndiaye M, Sarr M, Mapouré Y, Sène-Diouf F, Touré K, Sow A, et al. Epilepsy in a cohort of Senegalese children. *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Feb;164(2):162–8.
178. Chentouf A, Dahdouh A, Guipponi M, Oubaiche M, Chaouch M, Hamamy H, et al. Familial epilepsy in Algeria: Clinical features and inheritance profiles. *Seizure*. 2015 Sep 1;31:12–8.
179. Xiao Y, Xiong W, Lu L, Chen J, Zhang Y, Jiang X, et al. The clinical characteristics and related factors of tremor in patients with epilepsy. *Seizure*. 2019 Mar 1;66:70–5.
180. Guern L, An I, Baulac S, Baulac M, Brice A. Aspects génétiques des épilepsies. In: *Encyclopedie Medico-Chirurgical*. Editions S. Elsevier SAS; 2001. p. 1–8.
181. 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*. 2002 Jun 11;58(11):1686–9.
182. Bonten E, Spoel A van der, Fornerod M, Grosveld G, D’Azzo A. Characterization of human lysosomal neuraminidase defines the molecular basis of the metabolic storage disorder sialidosis. *Genes Dev*. 1996 Dec 15;10(24):3156–69.
183. Pshezhetsky A, Richard C, Michaud L, Igdoura S, Wang S, Elsliger M, et al. Cloning, expression and chromosomal mapping of human lysosomal sialidase and characterization of mutations in sialidosis. *Nat Genet*. 1997;15(3):316–20.
184. SLC1A2 - Excitatory amino acid transporter 2 - Homo sapiens (Human) - SLC1A2 gene & protein [Internet]. [cited 2021 Jul 25]. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprot/P43004#function>
185. SLC1A2 porteur de soluté famille 1 membre 2 [Homo sapiens (humain)] - Gène - NCBI [Internet]. [cited 2021 Jul 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6506>
186. Myers CT, McMahon JM, Amy LS, Petrovski S, Allen AS. De Novo Mutations in SLC1A2 and CACNA1A Are Important Causes of Epileptic Encephalopathies. *Am J Hum Genet*. 2016 Aug 4;99(2):287–98.
187. Guella I, McKenzie MB, Evans DM, Buerki SE, Toyota EB, Allen MI Van, et al. De Novo Mutations in YWHAG Cause Early-Onset Epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2017 Aug 3;101(2):300–10.
188. FOLR1 récepteur folate alpha [Homo sapiens (humain)] - Gène - NCBI [Internet]. [cited 2021 Jul 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2348#gene-expression>
189. FOLR1 - Précurseur alpha du récepteur folate - Homo sapiens (Humain) - Gène et protéine FOLR1 [Internet]. [cited 2021 Jul 25]. Available from: https://www.uniprot.org/uniprot/P15328#names_and_taxonomy
190. Reynolds E. The neurology of folic acid deficiency. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:927–43.
191. Steinfeld R, Grapp M, Kraetzner R, Dreha-Kulaczewski S, Helms G, Dechent P, et al. Folate receptor alpha defect causes cerebral folate transport deficiency: a treatable neurodegenerative disorder associated with disturbed myelin metabolism. *Am J Hum Genet*. 2009 Sep 11;85(3):354–63.
192. SV2C - Glycoprotéine 2C de la vésicule synaptique - Homo sapiens (Humain) - Gène et protéine SV2C [Internet]. [cited 2021 Dec 12]. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q496J9>
193. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jun 29;101(26):9861–6.
194. Bourrous M, Elibrahimi I, Draiss G, Safini F, Amine M, Bouskraoui M. Characteristics of the children with epilepsy followed in the Marrakech University Hospital. *Rev Neurol (Paris)*. 2010 Nov;166(11):921–6.

195. Larsson K, Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006 May;10(3):107–13.

ANNEXES

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 de 10ml 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 ce 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 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 propanol-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 propanol, 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 pellet 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.

6ème étapes :

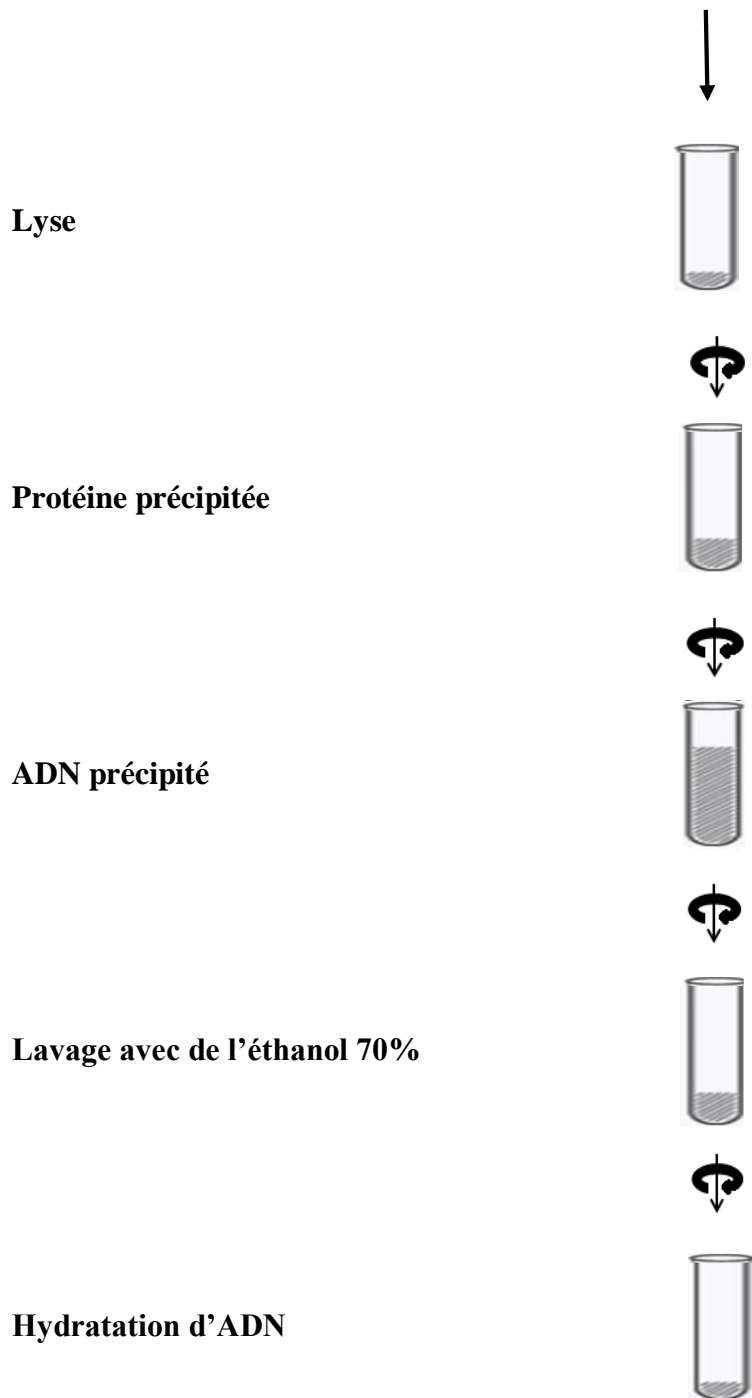
Objectif : réhydratation de l'ADN

Après le séchage, on ajoute 500 µl de DNA hydration 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



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

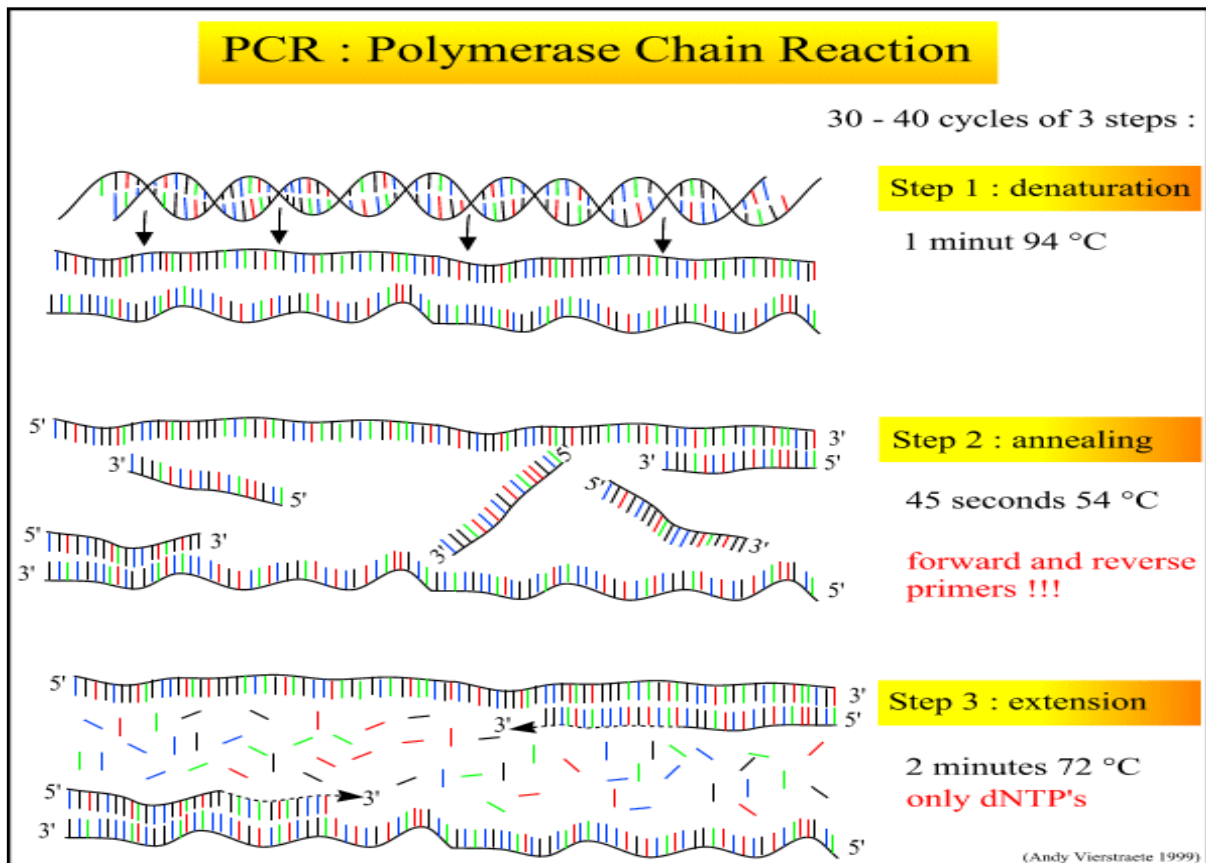
- Eau

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

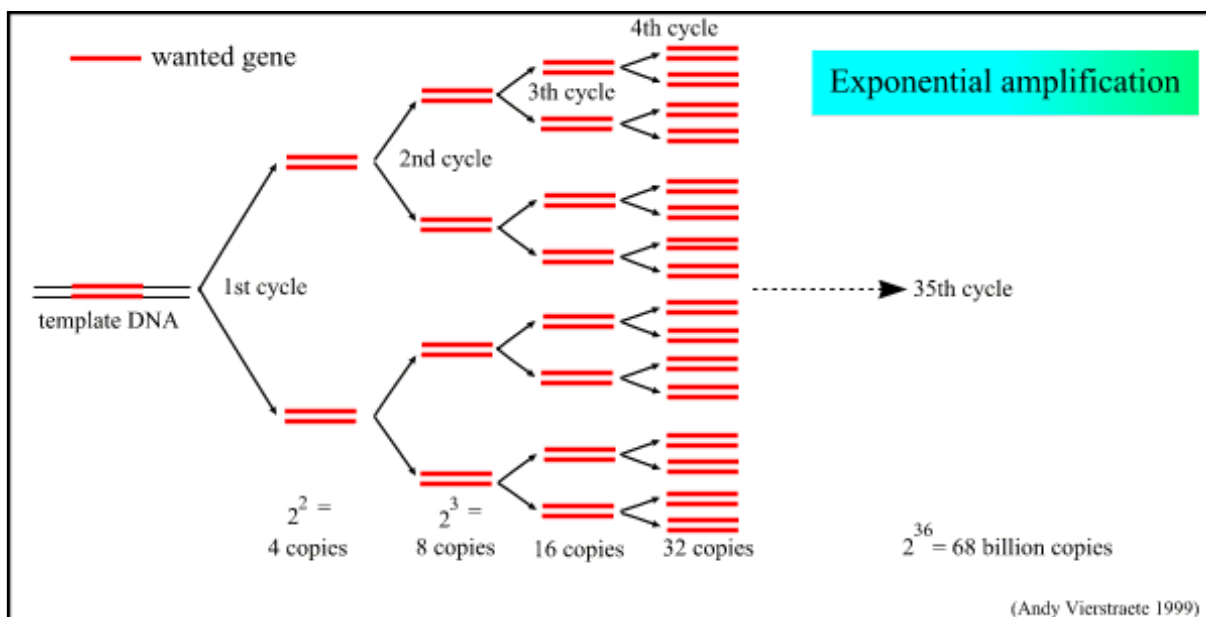


Figure : résultat du PCR de deux copies à 32 copies.

Annexe 3

Crf Epilepsy

REDCAP ID

ID Patient [patientid]

Name: [last_names] [first_name]

Date de l'examen

(JJ-MM-AAAA)

Notion de crises dans la famille

Yes No

Antécédents personnels

Déroulement de la grossesse

Normale Notion de pathologie
 Notion d'accidents

Accouchement

normale dystocique

Souffrance néonatale

Yes No

Infection néonatale

Yes No

Trauma crânien

Yes No

Lésion cérébrale

Yes No

Notion d'hospitalisation prolongée

Yes No

Développement psychomoteur

Normal Anormal

Traitement habituel

Exple: Dépakine 200mg etc..

Examens déjà réalisés

Exple: EEG; NFS etc...

Date/âge de la première crise

(Si connue)

Unité

Année Mois Semaine

Jour

Aura ou pressentiment de crise

Yes No

(Si "Yes" à préciser)

Aura ou pressentiment de crise à préciser

Description de la crise

Description de la crise

partielle partielle secondairement
généralisée

généralisée

Clonique tonique

tonico-clonique myoclonique

atonique sensorielle

Psychique absence

Nombre moyen de crises

(Par an/mois/semaine/jour)

An Mois Semaine

Jour

Profil évolutif

nombre croissant décroissant

Type

Signes associés

Fonctions supérieures

Moteurs sensitifs

Sensoriels

(Choix multiple)

Pathologies associées

Neuropathie périphérique

Myopathie paraplégie spastique

Autres

(Choix multiple)

Autre pathologie associée

Hypothèse diagnostique

Conduite à tenir

Consultations spécialisées

- Examen ophtalmologique
- Examen ORL Examen
- Cardiaque Examen Psychiatrique
- Autre

Imagerie demandé

- TDM IRM ENMG
 - EEG Radiographie
 - ECG Echographie
 - Autres
- (Choix multiple)

Bilan Sanguin

- Hémogramme
 - Bilan lipidique : LDL cholestérol, HDL cholestérol, Triglycérides
 - Bilan hépatique : ASAT/ALAT, Gama
 - GT, Alpha foeto protéine
 - Dosages vitaminiques : Vit E
 - Ionogramme sanguin complet
 - Fonction rénale
 - TSH us
 - Glycémie
 - Créat/ urée
 - Électrophorèse de l'Hb
 - Autre
- (Choix multiple)

RDV pour réévaluation dans :

(Mois)

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : MEFOUNG

Prénoms : Ephrata Samuel

Email : ephratasamuelmefoung@gmail.com

Titre : Etude clinique et génétique des épilepsies familiales dans le Service de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire du Point G

Année universitaire : 2020/2021

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

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

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

Résumé :

Cette étude de recherche a concerné les patients présentant un phénotype épileptique avec ou sans note familiale d'allure non secondaire, référés ou vus en consultation dans le Service de Neurologie du C.H.U Point G du 21 Juillet 2014 au 30 Juin 2021 enrôlés dans le protocole de recherche de H3Africa Mali sur les pathologies neurologiques héréditaires. Elle s'est déroulée en deux phases : une première phase clinique et une seconde phase de biologie moléculaire.

Sur 388 familles atteintes de maladie à caractère héréditaire enrôlées au cours de la période d'étude, 26 familles avec un total de 56 patients répondaient aux critères d'inclusion, soit une fréquence de 7% des familles. L'âge moyen au moment du diagnostic était 15,34 ans et le sex-ratio était de 1,94 en faveur des hommes. L'ethnie Bambara était majoritaire avec 26,9%.

Une notion de consanguinité a été rapportée dans 54% des familles. Avec 84% les crises épileptiformes étaient le motif de consultation le plus fréquent et les premières crises seraient apparues entre zéro et trois ans dans la majorité des cas. Sur le plan phénotypique, la totalité des patients présentait des crises épileptiques et les crises généralisées tonico-cloniques étaient observées dans 51,78% des cas. Les tremblements ont été observés dans 38% des cas, les troubles cognitifs dans 20% des cas et un retard d'acquisition dans 16% des cas. Le résultat de l'EEG était normal chez 47,3% des patients ayant réalisé l'EEG. La principale anomalie était un ralentissement du rythme de fond avec des pointes-ondes généralisées vu chez 23,6% des patients ayant réalisé l'EEG. Une atrophie cérébelleuse et cérébrale ont été trouvées à l'imagerie dans deux et un cas, soit respectivement 3,4% et 1,7% des cas.

Une transmission autosomique récessive était fortement suspectée dans 76% des familles selon l'observation faite de l'arbre généalogique. L'extraction de l'ADN a été réalisée dans l'ensemble des 26 familles avec obtention des concentrations optimales requises, et le séquençage de l'exome a été complété dans trois familles et est en cours dans les 23 restantes. Les tests génétiques ont révélés deux variants dans l'une des familles, c.7105T>C sur DNAH17 et c.632C>G sur PSMB1, des gènes fortement expressifs dans le cortex cérébral et cérébelleux. Deux autres mutations ont été retenues dans une autre famille, c.1044C>A sur NEU1 à transmission autosomique récessive et responsable de scialidose, et c.1776T>G sur SLC1A2 à transmission autosomique dominante et responsable d'une forme d'encéphalopathie épileptique. Deux variant a été retenu dans une troisième famille, c.998C>G sur FOLR1 à transmission autosomique récessive et responsable d'une épilepsie myoclonique progressive et c.1273T>C sur SV2C potentiel responsable d'une résistance au Lévétiacétam.

L'acide valproïque était la molécule la plus utilisée en mono et en bithérapie.

Mots clés : Epilepsie familiales, fréquence, crise, mode de transmission, génétique, traitement, 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 reçue 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 !**

