



# La maladie d'Unverricht-Lundborg (EPM1)

**Auteur : P. Genton <sup>1\*</sup>**

\* Correspondance : Pierre GENTON , Centre Saint-Paul, Henri Gastaut, 300, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille. E-mail : piergen@aol.com

<sup>1</sup> Centre Saint-Paul — H. Gastaut, Marseille.

**Editeur scientifique : Bertrand Fontaine**

**Date de création : Septembre 2006**

[Résumé](#)

[Définition](#)

[Epidémiologie](#)

[Description clinique](#)

[Etiologie/Physiopathologie](#)

[Diagnostic](#)

[Prise en charge](#)

[Conseil génétique et diagnostic anténatal](#)

[Pronostic](#)

[Questions non résolues, état de la recherche](#)

[Références](#)

## Résumé

*La maladie d'Unverricht-Lundborg (MUL) représente la forme la plus pure et la moins sévère d'épilepsie myoclonique progressive (EMP), sans déficit cognitif progressif, l'évolution se faisant vers une stabilisation des symptômes à l'âge adulte, avec un degré variable de handicap lié avant tout au syndrome myoclonique. Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive, dont les premières manifestations surviennent entre les âges de 8 et 15 ans : crises généralisées tonico-cloniques ou clono-tonico-cloniques, rapidement associées à un myoclonus d'action, massif et fragmentaire, avec photosensibilité, et souvent ataxie. La prévalence est irrégulière, la MUL est particulièrement fréquente dans certains isolats (Finlande, île de la Réunion) et dans certains contextes de consanguinité (Maghreb). La MUL est liée à un déficit fonctionnel en cystatine B (ou stefin), mais les mécanismes responsables des symptômes cliniques ne sont pas encore bien compris. Le gène EPM1, localisé dès 1991 sur le chromosome 21q22.3, est porteur de mutations ponctuelles, rares, et beaucoup plus souvent d'une expansion d'un dodécamère CCCGCCCCGCG. Une variante (EMP1B) a été récemment rapportée dans une famille palestinienne, qui serait liée au chromosome 12. Le diagnostic de MUL repose sur la prise en compte des antécédents familiaux, de l'âge, du contexte ethnique, du caractère typique des symptômes et de l'absence de détérioration cognitive et de déficits sensoriels. Les examens neurophysiologiques sont évocateurs mais non spécifiques, et il n'y a pas de marqueur biologique ou histologique. La biologie moléculaire confirme aisément le diagnostic dans la plupart des cas. Le dépistage des hétérozygotes et même éventuellement le diagnostic prénatal sont praticables si la mutation a été identifiée. Après d'intenses recherches, la MUL, qui est loin d'avoir livré tous ses secrets, demeure une forme d'EMP quasi « idiopathique », avec une évolutivité limitée. Bien que les traitements symptomatiques soient efficaces, les cliniciens et les patients sont toujours en attente d'un traitement curatif, qui, dans l'idéal, devrait pouvoir être donné très tôt.*

## Mots clés

Épilepsie myoclonique progressive • EPM1.



## Définition

La maladie d'Unverricht-Lundborg (MUL) est une épilepsie myoclonique progressive (EMP) caractérisée par la survenue, chez le grand enfant ou le jeune adolescent, de crises tonico-cloniques, cloniques, clono-tonico-cloniques, auxquelles s'associe rapidement un myoclonus d'action et d'intention. Il n'y a pas de détérioration intellectuelle, ni de déficit sensoriel, le seul symptôme fréquemment associé est l'ataxie. La MUL ne comporte pas de marqueur électrophysiologique, biologique, cytologique ou histologique spécifique. La transmission suit un modèle mendélien autosomique récessif. Le diagnostic peut être confirmé par la mise en évidence d'anomalies au niveau du gène de la cystatine B, sur le chromosome 21q22.3, sous la forme de mutations ponctuelles ou plus souvent d'expansions d'un dodécamère CCGGCCCGCG. Cette liaison, la première mise en évidence pour une EMP, a fait donner à la MUL le nom d'EPM1. Le rôle précis du déficit en cystatine B est encore en cours d'investigation. Certaines formes cliniquement typiques pourraient être liées à une autre localisation et à un autre mécanisme (possible EPM1B).

Après avoir été longtemps mêlée à d'autres tableaux neurologiques au sein du « syndrome de Ramsay Hunt », la MUL a été décrite de façon répétée sous différents noms à partir de deux sources principales, la région baltique et la Scandinavie d'un côté, dernièrement comme « myoclonus baltique » (Koskiniemi *et al.*, 1974 ; Koskiniemi, 1986), et l'Europe du Sud et la région méditerranéenne, de l'autre, comme « dyssynergie cérébelleuse myoclonique avec épilepsie », ou plus récemment « myoclonus méditerranéen » (Roger *et al.*, 1968 ; Tassinari *et al.*, 1989 ; Genton *et al.*, 1990). Les cliniciens ont finalement unifié cette maladie (Marseille Consensus Group, 1990) juste avant que les études génétiques ne confirment l'identité et l'homogénéité de la MUL. Sa dénomination éponymique fait référence aux premières descriptions historiques par Unverricht en 1891, en Estonie, et par Lundborg en 1903, en Suède, qui concernaient effectivement la MUL telle qu'elle est comprise de nos jours.

## Epidémiologie

L'hérédité autosomique récessive de la MUL entraîne une grande variabilité dans sa prévalence : si la maladie est ubiquitaire, elle est plus fréquente dans certains isolats (Finlande, île de la Réunion), ou dans certaines populations à forte consanguinité, comme celles du Maghreb. La carte mondiale de la MUL est loin d'être faite, car le diagnostic peut être méconnu. La MUL est le type le plus courant d'EMP autour du bassin méditerranéen et en Scandinavie, alors que sa prévalence est très faible dans un pays comme le Japon (Kagitani-Shimono *et al.*, 2002). Il faut signaler que dans un isolat avec prévalence élevée de MUL et forte consanguinité, à l'île de la Réunion, on a pu remonter à un fondateur unique, arrivé de France métropolitaine vers la moitié du XVIIIème siècle (Moulard *et al.*, 2003).

L'expérience du Centre Saint-Paul de Marseille repose sur 65 observations recueillies sur une période de 45 ans, et 75 p. 100 des patients évalués sont d'origine nord-africaine. La prévalence estimée en France est d'environ 1 pour 500 000, pour environ 120 cas (Genton *et al.*, 2005). Elle serait plus élevée dans les pays baltiques, ou dans les pays du Maghreb.

L'épidémiologie de la MUL reste donc en grande partie méconnue. Le principal facteur de cette méconnaissance est le fait que la MUL reste souvent non diagnostiquée, comme en témoigne une étude hollandaise récente (de Haan *et al.*, 2004), qui démontre que dans ce pays, le délai diagnostique moyen est de 20 ans, et que le diagnostic de MUL a pu être reporté chez 7 patients sur 21 présentant une épilepsie myoclonique mal contrôlée par les traitements



médicaux. Il est donc probable que cette maladie, souvent confondue avec une épilepsie généralisée idiopathique, ne soit pas si rare.

### Description clinique

La MUL débute entre 6 et 18 ans, 86 p. 100 des cas commençant entre 9 et 13 ans selon notre expérience. La maladie commence souvent insidieusement, avec un myoclonus d'action le matin au réveil, parfois de manière plus spectaculaire avec des crises cloniques ou clonico-tonico-cloniques (GCTC), survenant électivement lors du sommeil, des éveils nocturnes ou au réveil. Les patients consultent en général après une première crise GCTC, qui peut être survenue dans un contexte de fatigue, de privation de sommeil, ou de photosensibilité.

Les myoclonies, très discrètes au début, souvent ignorées par l'examineur, ou masquées par les patients, deviennent progressivement invalidantes ; elles sont particulièrement importantes au lever et lors des mouvements, ou lors de la préparation du mouvement ; il y a peu de secousses spontanées. Elles rendent progressivement certains mouvements difficiles, comme le lever, à partir d'une position assise ou couchée, ou les changements de direction pendant la marche, ou encore la montée ou la descente des escaliers. Ces mouvements nécessitent une préparation motrice, et ne peuvent souvent être exécutés qu'après une période de latence. Manger et boire peut devenir difficile. Certains accès myocloniques sont déclenchés par la réalisation de mouvements difficiles, et peuvent se développer vers des crises cloniques ou clonico-tonico-cloniques importantes, de durée variable, qui sont associées parfois à une perte de conscience partielle. Des absences sont constatées beaucoup plus rarement. Une caractéristique des symptômes de la MUL est leur variabilité dans le temps, avec succession de « bons » et de « mauvais » jours, de « bonnes » et de « mauvaises » périodes, des rythmes très variés. À la phase d'état, les symptômes, en particulier les myoclonies, tendent à être permanents, avec cependant des fluctuations importantes dans la journée (maximum le matin au lever, et le soir à la fatigue), ou d'une journée à l'autre.

Les formes dites « mineures » de la maladie sont rares, mais sont sans doute plus fréquemment reconnues de nos jours. De rares patients peuvent ne présenter que des myoclonies, sans crises GCTC, et de tels patients sont considérés comme présentant une « ataxie myoclonique progressive » (Marsden *et al.*, 1990).

Une ataxie est généralement présente, à un degré variable, difficile à évaluer précisément en raison de l'intensité des myoclonies, et pouvant disparaître totalement ou presque dans les périodes où les myoclonies ne sont plus présentes. L'ataxie peut s'associer à d'autres symptômes cérébelleux, comme un tremblement et une dysarthrie, cette dernière pouvant représenter un handicap important pour les patients. D'autres signes neurologiques ne sont rencontrés que chez une petite minorité des patients : pied creux (trois patients dans notre série), abolition des réflexes tendineux (deux patients). Il n'a jamais été observé d'atrophie optique, de troubles sensoriels, d'atteinte pyramidale ou extrapyramidale, ou d'amyotrophie. Certains de nos patients particulièrement gravement atteints ont présenté toutefois en fin d'évolution une certaine dystonie diffuse.

Les capacités cognitives ne sont pas altérées dans la MUL, et si certains patients présentent un déficit mental, le plus souvent léger dès le début, cette atteinte n'est pas évolutive. Aucun cas de démence n'a été observé dans la MUL. Des troubles psychologiques réactionnels sont en revanche constants, parfois graves (un suicide dans notre série de patients).

Les myoclonies et l'ataxie s'aggravent pendant les 5 à 10 premières années de la maladie. Les crises épileptiques, qui peuvent être bien contrôlées par les médicaments, semblent au



contraire diminuer avec le temps. Les fluctuations de la maladie peuvent entraîner des rémissions relatives d'un jour à plusieurs semaines, elles diminuent progressivement pendant la phase évolutive de la maladie. La maladie se stabilise à l'âge adulte, avec un degré de handicap résiduel très variable d'un patient à l'autre (Magaudda *et al.*, 2006), ce handicap aboutissant chez certains patients à un état grabataire, alors que d'autres peuvent mener une vie quasiment normale.

### Étiologie/Physiopathologie

La MUL est une maladie dont le caractère héréditaire, avec transmission autosomique récessive, a été reconnu très tôt. Le gène a été localisé sur le chromosome 21q22.3 en Finlande (Lehesjoki *et al.*, 1991), et cette liaison a été rapidement confirmée chez les patients d'origine méditerranéenne, française et maghrébine (Malafosse *et al.*, 1992) (gène *EPM1*, premier gène localisé dans une EMP). Le clonage positionnel a permis l'identification de la protéine responsable, la cystatine B (connue aussi sous le nom de stefin B) (Pennachio *et al.*, 1996). Il s'agit d'un inhibiteur de cystéine protéases. La mutation la plus fréquente liée à cette maladie est une expansion d'un dodécamère CCC-CGCCCGCG dans la région muette 5' (Laliotti *et al.*, 1997a). Les mutations ponctuelles sont beaucoup plus rares : une mutation ponctuelle homozygote d'acide aminé G4R a été constatée chez un patient marocain (Laliotti *et al.*, 1997b). Les autres mutations ponctuelles sont en général retrouvées chez des hétérozygotes présentant par ailleurs l'expansion du dodécamère. L'allèle d'expansion était homozygote chez certains patients, surtout chez ceux d'origine méditerranéenne (Laliotti *et al.*, 1997b ; Moulard *et al.*, 2002).

À l'inverse de la plupart des maladies avec expansion de triplets, comme la maladie de Huntington ou l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne, il n'a pas été constaté de corrélation entre le nombre d'expansions et l'âge de début ou la sévérité. Il y a un certain degré d'instabilité dans la transmission des répétitions de dodécamère (Mazarib *et al.*, 2001), 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. Ce problème concerne quatre de nos patients, et a été évoqué ailleurs : deux familles italiennes ont été récemment rapportées avec un phénotype de MUL (seul l'âge de début était un peu plus précoce) mais sans liaison à *EMP1* (Coppola *et al.*, 2005). Un début d'explication pourrait être fourni par la détection, dans une famille arabe palestinienne, d'une liaison à la région péri-centromérique du chromosome 12, et on attend donc la caractérisation d'un probable gène *EPM1b* (Berkovic *et al.*, 2005).

Malgré la caractérisation de l'anomalie retrouvée chez la quasi-totalité des patients présentant une MUL, le mécanisme physiopathologique de la maladie est encore obscur. Des modèles de rongeurs déficients en cystatine-B ont été mis au point : chez les souris transgéniques, on a pu montrer que le déficit en cystatine B provoquait une activation anormale de la cathepsine S, de la chaîne C1qB du complément (C1qB), de la bêta2-microglobuline, de la protéine gliale fibrillaire acide (pGf), de l'apolipoprotéine D, de la fibronectine 1 et de la métallothionéine II, qui sont toutes des facteurs impliqués dans la protéolyse, l'apoptose, et l'activation gliale (Lieuallen *et al.*, 2001). La plupart des modifications fonctionnelles associées aux diverses mutations décrites dans la MUL semblent altérer effectivement la production de cystatine B, et ses fonctions associées aux lysosomes (Alakurtti *et al.*, 2005). Il pourrait donc s'agir d'une nouvelle pathologie lysosomiale, de mécanisme indirect.



Il faut rappeler ici que les rares observations neuropathologiques de MUL confirment l'intégrité du cortex, et mettent en évidence des lésions circonscrites sous-corticales : perte des cellules de Purkinje, atteinte discrète du noyau dentelé, du noyau caudé et du putamen, atteinte plus importante du noyau médian du thalamus (Haltia *et al.*, 1969). Contrairement à d'autres EMP, la MUL ne comporte pas d'atteinte corticale, ce qui peut être corrélé à l'absence d'évolution cognitive péjorative dans cette maladie.

Globalement, tout se passe dans la MUL comme s'il y avait, dans le système nerveux central, un groupe limité de populations neuronales sous-corticales sensibles au déficit en cystatine B, avec apoptose et dépopulation neuronale progressive, se produisant au cours de l'enfance et de l'adolescence : cette période de perte neuronale correspondrait à la phase progressive de la maladie, avec survenue de crises épileptiques et aggravation des myoclonies (Magaudda *et al.*, 2006). Ceci peut expliquer la stabilisation ultérieure des symptômes, mais ne rend pas compte de l'hétérogénéité de la sévérité, certains patients se stabilisant à un niveau de handicap compatible avec une vie sociale normale, d'autres étant confinés au fauteuil roulant ou au lit.

### Diagnostic

Les critères diagnostiques, positifs et négatifs, de la MUL sont rappelés dans le tableau I. Le diagnostic différentiel est mentionné dans le tableau II.

Le diagnostic différentiel de la MUL se fait au début avec les formes beaucoup plus fréquentes d'épilepsie généralisée idiopathique avec myoclonies, en particulier avec l'épilepsie myoclonique juvénile (Thomas *et al.*, 2005). La survenue d'un syndrome myoclonique intense peut faire rechercher ensuite d'autres étiologies d'EMP, en particulier, chez l'adolescent, la maladie de Lafora. Chez l'adulte, certains cas à évolution bénigne peuvent faire discuter le syndrome de l'épilepsie myoclonique progressive familiale bénigne de l'adulte (syndrome FAME, familial adult-onset myoclonic epilepsy), surtout décrit au Japon (Okino, 1997). Les caractéristiques cliniques « négatives » de la MUL, en particulier l'absence d'atteinte cognitive et d'altération sensorielle, doivent évoquer le diagnostic. Il est dommage, de nos jours, de voir encore pratiquer chez ces patients de multiples biopsies, explorations de neuroimagerie, et examens de biologie moléculaire, par manque de réalisme clinique.

La neurophysiologie peut beaucoup apporter au diagnostic de MUL. Au début, l'EEG montre une activité de fond normale, avec peu d'éléments lents, mais un certain ralentissement est constaté avec la progression de la maladie. On enregistre alors des bouffées courtes et infracliniques de pointes-ondes (PO) généralisées, qui peuvent parfois être associées à des myoclonies massives, alors que le myoclonus d'action ne s'accompagne pas de modification de l'EEG. Une sensibilité clinique et EEG à la photostimulation est présente dans 90 p. 100 des cas. Les figures physiologiques de sommeil sont préservées, les anomalies paroxystiques ne sont pas particulièrement aggravées pendant le sommeil lent, mais pendant le sommeil paradoxal (REM), des décharges de pointes et de polypointes rapides surviennent autour du vertex, dans 83 p. 100 des cas (Tassinari *et al.*, 1974). Les potentiels évoqués somatosensitifs sont de type « géant » (Mauguière *et al.*, 1981 ; Tassinari *et al.*, 1989).

Les anomalies EEG (décharges de PO spontanées, photosensibilité, décharges de polypointes pendant le sommeil REM) diminuent avec les années : elles sont particulièrement évidentes pendant les premières années, pendant la période de l'épilepsie active. Chez les patients plus âgés, on ne recueille plus en général qu'un ralentissement modéré de l'activité de fond, une discrète atténuation des figures physiologiques du sommeil, alors que la



photosensibilité tend également à disparaître. La quasi-disparition des anomalies EEG est une caractéristique majeure de la maladie, contraire à ce qui est observé dans toutes les autres formes d'EMP, où les anomalies neurophysiologiques s'aggravent avec le temps (Fig. 1).

Les résultats des examens biologiques de routine sont toujours normaux. Les biopsies de peau, de muscle, de muqueuses n'ont jamais produit de résultats spécifiques. La neuroimagerie ne met pas en évidence d'anomalie spécifique, seule une discrète atrophie diffuse pouvant être constatée après de longues années d'évolution.

Le diagnostic de MUL est resté longtemps un diagnostic purement clinique, reposant avant tout sur l'exclusion d'autres formes d'EMP, sur le caractère familial, ainsi que sur l'évolution très spécifique. De nos jours, une confirmation peut être obtenue par biologie moléculaire. En raison de l'homogénéité génétique, de la fréquence importante des expansions de dodécamères, et de la brièveté du gène de la cystatine B, le diagnostic moléculaire de la MUL est relativement simple. Ce diagnostic peut être appliqué, dans les familles, à la détection des hétérozygotes en vue d'un conseil génétique.

**Tableau I.** – Critères diagnostiques de la maladie d'Unverricht-Lundborg. Les critères importants sont soulignés. L'étude en biologie moléculaire doit dorénavant être considérée comme nécessaire au diagnostic.

	Critères	Remarques
Cliniques	<b>Hérédité autosomique récessive</b> <b>Crises généralisées motrices</b> Myoclonies d'action Début entre 9 et 13 ans <b>Absence de détérioration cognitive</b> <b>Absence de déficit sensoriel</b> <b>Stabilisation après 5-10 ans d'évolution</b>	Aucun critère clinique n'est formel
Neurophysiologiques	<b>Activité de fond préservée</b> Décharges de PO spontanées Photosensibilité Décharges de PO sur le vertex en sommeil paradoxal Potentiels évoqués somesthésies géants	Aucun critère n'est formel en dehors de la diminution progressive des anomalies EEG au fil des années au cours de cette maladie supposée progressive
Neuroimagerie	<b>Diminution des anomalies au cours de l'évolution</b> <b>Disparition de la photosensibilité</b>	
Biologie	Pas de constatation spécifique Pas d'atrophie évolutive	
Anatomie pathologique	<i>Pas d'anomalie spécifique</i>	
Biologie moléculaire	<b>Pas d'anomalie spécifique</b> (cytologie, biopsies peau, muscle...)	
Biologie moléculaire	Mise en évidence d'une <b>mutation au niveau du gène de la cystatine B</b> (le plus souvent expansion de CCCC GCCCGCG)	30 à 150 expansions (normaux: <18)

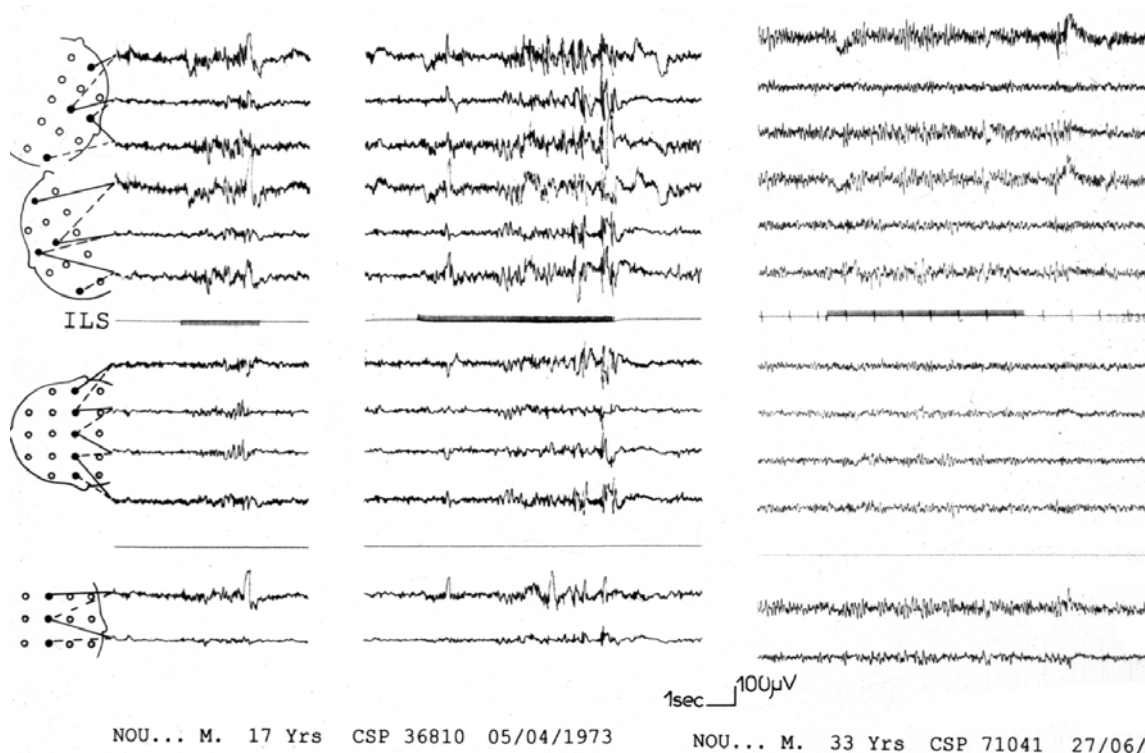


**Tableau II.** – Diagnostic différentiel de la maladie d'Unverricht-Lundborg (MUL).

Stade évolutif	Diagnostic évoqué	Eléments en faveur de la MUL
Début	Epilepsie myoclonique juvénile et autres formes idiopathiques	Existence de myoclonies parcellaires Nombreuses anomalies EEG intercritiques  Aspects EEG, myoclonies intercritiques
	Epilepsie photogénique	
Phase d'état	Maladie de Lafora	Absence de détérioration cognitive Activité de fond normale sur l'EEG Absence de crises partielles occipitales
	Forme juvénile de céréoïde-lipofuscinose	Absence d'atteinte visuelle Absence de détérioration cognitive
	MERRF	Absence d'atteinte sensorielle, de détérioration cognitive, d'amyotrophie
Phase tardive (âge adulte)	Toutes étiologies d'EMP	Absence d'atteinte cognitive, pas de déficit associé neurologique ou sensoriel
	Neuroserpinoses, formes adultes de céréoïdelipofuscinose	Absence de démence, très faible évolutivité dans la MUL, évolution des cas familiaux
	Myoclonus essentiel	Gravité du syndrome myoclonique
	Syndrome FAME (familial adult-onset myoclonic epilepsy)	(syndrome peu répandu en dehors du Japon, avec EEG le plus souvent normal)

### Prise en charge

Le traitement de la MUL ne doit pas se limiter au traitement symptomatique du myoclonus et des crises épileptiques. Il doit prendre en charge les handicaps spécifiques de ces patients (Genton et Dravet, 1996), leur mobilité éventuellement réduite, la lenteur des déplacements et des actions que cause le syndrome myoclonique. Une kinésithérapie régulière peut rendre d'importants services aux patients les plus handicapés. Le soutien social sera fonction du handicap réel. Un accompagnement psychologique du patient et de sa famille est souvent indispensable. Les patients présentant les formes les plus sévères peuvent présenter des épisodes de dépression, et d'autres patients avec des formes d'évolution plus modérée doivent affronter un problème de très longue durée avec toutes ses conséquences. Les solutions sont toujours individuelles, adaptées au profil du patient et aux capacités de la famille.



**Fig. 1.**– Disparition de la photosensibilité entre les âges de 17 et de 33 ans chez un patient présentant une MUL confirmée par la biologie moléculaire. Début de la maladie à 10 ans, il est âgé actuellement de 50 ans. Les crises tonico-cloniques ont disparu vers l'âge de 30 ans, le patient vit indépendamment, mais reçoit une pension d'invalidité en raison de myoclonies persistantes et invalidantes.

S'il n'y a pas de traitement vraiment étiologique dans la MUL, l'utilisation d'un antioxydant, la N-acétylcystéine, comme traitement au long cours a pu donner des résultats prometteurs, en ralentissant le cours de la maladie, et en améliorant partiellement le myoclonus (Hurd *et al.*, 1996).

Le traitement médical des EMP est dirigé principalement contre les crises et les myoclonies. Certains médicaments antiépileptiques ont été reconnus comme pouvant aggraver la MUL, à court terme (comme la carbamazépine, la gabapentine ou le vigabatrin), ou à long terme comme la phénytoïne (Eldrige *et al.*, 1983). Le traitement repose au départ sur une combinaison de valproate et de benzodiazépines, en général le clonazépam (Iivanainen et Himberg, 1983 ; Genton *et al.*, 2005). Des médicaments plus anciens comme le phénobarbital et surtout la primidone peuvent être utiles. Des médicaments moins conventionnels peuvent être utilisés à titre antimyoclonique dans les EMP, comme le baclofène (Awaad et Fish, 1995) ou l'hydrate de chloral (Pranzatelli et Tate, 2001). Parmi les antiépileptiques récents, la zonisamide est considérée comme un agent antimyoclonique majeur (Henry *et al.*, 1988). Le topiramate possède également des propriétés antimyocloniques spécifiques, et son efficacité a été démontrée chez quelques patients atteints de MUL (Topiramate Study Group, 2000). L'alcool possède également un effet antimyoclonique important chez des patients non habitués à l'alcool, cet effet peut durer quelques heures, et peut être utilisé prudemment à l'occasion d'événements familiaux par exemple (Genton et Guerrini, 1990).



Chez des patients présentant un myoclonus sévère, le piracétam (PIR) peut apporter une aide appréciable. Des doses importantes de 16 g/jour ou plus sont nécessaires pour obtenir un effet antimyoclonique dans la MUL (Koskiniemi *et al.*, 1998), et l'effet à long terme de ce traitement peut être maintenu pendant 10 ans ou plus à des doses pouvant atteindre 37,5 g/jour sans effets secondaires majeurs, bien qu'une diminution d'efficacité puisse se produire après quelques semaines de traitement (Genton *et al.*, 1999). De telles doses sont cependant difficiles à maintenir à très long terme, bien que les patients puissent accepter ce type de traitement si l'effet sur les myoclonies est très bénéfique. Le lévétiracétam (LEV), qui a une efficacité prouvée sur les crises photosensibles (Kastelij-Nolst Trénité *et al.*, 1996), a un profil pharmacologique distinct du PIR (Genton et van Vleymen, 2000), mais une efficacité démontrée à court terme dans la MUL (Genton et Gélisse, 2000). Il ne peut remplacer le PIR chez certains patients, qui présentent une aggravation du myoclonus après substitution du PIR par le LEV. L'association de LEV à 2,000-3, 000 mg/jour avec une dose de PIR de 10-15 g/jour est donc une solution souvent utile (Magguda *et al.*, 2004).

Un cas de MUL a bénéficié d'une stimulation du nerf vague (Smith *et al.*, 2000), avec diminution importante des crises et des symptômes cérébelleux. Les stimulations fonctionnelles intracrâniennes pourraient devenir un moyen thérapeutique supplémentaire chez des patients présentant une MUL : de premiers essais menés par notre groupe se sont cependant révélés décevants (Coubes *et al.*, communication personnelle).

### **Conseil génétique et diagnostic anténatal**

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

### **Pronostic**

Le pronostic de la maladie était encore jugé très réservé il y a quelques années. Dans les pays d'Europe du Nord, on considérait que le décès survenait en moyenne 14 ans après le diagnostic du myoclonus balte (Koskiniemi *et al.*, 1974), alors que la « dyssynergie cérébelleuse épileptique » diagnostiquée en France pouvait permettre une longue survie. Les différences de pronostic ont été en grande partie rapportées à des différences dans les habitudes thérapeutiques, qui étaient fondées il y a 40 ou 50 ans sur l'utilisation du phénobarbital en Europe du Sud, et de la phénytoïne à haute dose en Europe du Nord : cette dernière avait un rôle nettement aggravant sur le cours de la maladie (Elridge *et al.*, 1983), et la modification des habitudes thérapeutiques peut à elle seule expliquer une grande partie de l'amélioration majeure du pronostic de la MUL au cours des dernières décennies. Le pronostic vital peut néanmoins être mis en jeu de différentes manières : i) de graves réactions dépressives peuvent entraîner un suicide, ou un comportement globalement suicidaire (deux observations en 10 ans parmi nos patients, avec un suicide médicamenteux, et un décès semi-accidentel au décours d'un incendie provoqué) ; ii) certains patients présentant un syndrome myoclonique particulièrement prononcé deviennent grabataires, peuvent développer un certain degré de dystonie, et présenter des complications de décubitus.

Le pronostic global de la maladie est très variable. Une étude récente (Magguda *et al.*, 2006) a permis de montrer que certains patients sont capables de mener une vie sociale et



familiale normale, incluant pour certains la conduite automobile et une activité professionnelle normale, adaptée à leur niveau d'études, alors que d'autres sont gravement handicapés et nécessitent une prise en charge totale. La gravité globale de la maladie peut être décelée tôt dans l'évolution, après une à deux années, en fonction de l'intensité du syndrome myoclonique et de sa réponse au traitement.

### Questions non résolues, état de la recherche

Malgré la focalisation de nombreuses recherches sur cette maladie, la MUL n'a pas encore dévoilé tous ses secrets. L'absence de traitement étiologique représente actuellement le manque le plus criant. On peut établir la liste (non exhaustive) suivante de questions non résolues : le rôle du déficit en cystatine B dans la production des symptômes de la maladie ; la sensibilité particulière de certaines structures cérébrales au déficit en cystatine B ; les variations de gravité (ou a contrario la bénignité relative) de la MUL, y compris à l'intérieur des fratries ; la possibilité d'un traitement étiologique, visant à contrer, dès les premiers signes de la maladie, les conséquences du déficit en cystatine B ; les autres localisations géniques et les autres mécanismes physiopathologiques potentiels chez des patients présentant un phénotype de MUL pour lesquels la recherche d'une anomalie du gène de la cystatine B s'est révélée négative ; l'évaluation de nouvelles molécules à effet antimyoclonique, et d'une stratégie globale de traitement pharmacologique de la maladie.

### Remerciements.

*L'auteur dédie cet article au Docteur Joseph Roger, qui a consacré tant d'efforts et de réflexions à cette maladie, et à l'association AMARMYUL, qui défend les patients atteints de la maladie d'Unverricht-Lundborg.*

### Références

1. ALAKURTTI K, WEBER E, RINNE R *et al.* (2005). Loss of lysosomal association of cystatin B proteins representing progressive myoclonus epilepsy, EPM1, mutations. *Eur J Hum Genet*, 13: 208-215.
2. AWAAD Y, FISH I. (1995). Baclofen in the treatment of polymyoclonus in a patient with Unverricht-Lundborg disease. *J Child Neurol*, 10: 68-70.
3. BERKOVIC SF, MAZARIB A, WALID S *et al.* (2005). A new clinical and molecular form of Unverricht-Lundborg disease localized by homozygosity mapping. *Brain*, 128: 652-658.
4. COPPOLA G, CRISCUOLO C, DE MICHELE G *et al.* (2005). Autosomal recessive progressive myoclonus epilepsy with ataxia and mental retardation. *J Neurol*, 252: 897-900.
5. DE HAAN GJ, HALLEY DJ, DOELMAN JC *et al.* (2004). Unverricht-Lundborg disease: underdiagnosed in the Netherlands. *Epilepsia*, 45: 1061-1063.
6. ELRIDGE R, IIVANAINEN M, STERN R, KOERBER I, WILDER BJ. (1983). "Baltic" myoclonus epilepsy: hereditary disorder of childhood made worse by phenytoin. *Lancet*, 2(8354): 838-842.
7. GENTON P, DRAVET C. (1996). Treatment of epilepsies with myoclonias. In: Shorvon S, Dreifuss FE, Fish D, Thomas D (eds), *The treatment of epilepsy*, pp. 247-257.



8. GENTON P, GÉLISSE P. (2000). Antimyoclonic effect of levetiracetam. *Epil Dis*, 2: 209-212.
9. GENTON P, MICHELUCCI R, TASSINARI CA, ROGER J. (1990). The Ramsay Hunt Syndrome revisited: Mediterranean Myoclonus versus mitochondrial encephalomyopathy with ragged red fibers and Baltic Myoclonus. *Acta Neurol Scand*, 81: 8-15.
10. GENTON P, GUERRINI R. (1990). Antimyoclonic effects of alcohol in progressive myoclonus epilepsy. *Neurology*, 40: 1412-1416.
11. GENTON P, GUERRINI R, REMY P. (1999). Piracetam in the treatment of cortical myoclonus. *Pharmacopsychiatry*, 32 (Suppl 1): 49-53.
12. GENTON P, MALAFOSSE A, MOULARD B *et al.* (2005). Progressive myoclonus epilepsies. In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Child-hood and Adolescence* (4th ed). J Roger, M Bureau, Ch Dravet, P Genton, CA Tassinari, P Wolf, (éd.) John Libbey Eurotext, Paris: pp. 441-465.
13. HALTIA M, KRISTENSSON K, SOURANDER P. (1969). Neuropathological studies in three Scandinavian cases of progressive myoclonus epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 45: 63-77.
14. HENRY TR, LEPIK IE, GUMNIT RJ, JACOBS M. (1988). Progressive myoclonus epilepsy treated with zonisamide. *Neurology*, 38:928-931.
15. HURD RW, WILDER BJ, HELVESTON WR, UTHMAN BM. (1996). Treatment of four siblings with progressive myoclonus epilepsy of the Unverricht-Lundborg type with N-acetylcysteine. *Neurology*, 47:1264-1268.
16. IIVANAINEN M, HIMBERG JJ. (1982). Valproate and clonazepam in the treatment of severe progressive myoclonus epilepsy. *Arch Neurol*, 39: 236-238.
17. KAGITANI-SHIMONO K, IMAI K, OKAMOTO N, ONO J, OKADA S. (2002). Unverricht-Lundborg disease with cystatin B gene abnormalities. *Pediatr Neurol*, 26: 55-60.
18. KASTELEIJN-NOLST TRÉNITÉ DGA, MARESCAUX C, STODIECK S, EDEL-BROEK PM, OOSTING J. (1996). Photosensitive epilepsy: a model to study the effects of antiepileptic drugs. Evaluation of the piracetam analogue, levetiracetam. *Epilepsy Res*, 25: 225-230.
19. KOSKINIEMI M, DONNER M, MAJURI H, HALTIA M, NORIO R. (1974). Progressive myoclonus epilepsy: a clinical and histopathological study. *Acta Neurol Scand*, 50: 307-332.
20. KOSKINIEMI ML. (1986). Baltic myoclonus. In: Fahn S, Marsden CD, Van Woert M (eds) *Myoclonus*, vol. 43, *Advances in neurology*, New York: Raven Press. pp. 57-64.
21. KOSKINIEMI M, VAN VLEYMEN B, HAKAMIES L, LAMUSUO S, TAALAS J. (1998). Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64:334-348.
22. LEHESJOKI AE, KOSKINIEMI M, SISTONEN P *et al.* (1991). Localization of a gene for progressive myoclonus epilepsy to chromosome 21q22. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88: 3606-3699.
23. LALIOTI M, SCOTT HS, BURESI C *et al.* (1997). Dodecamer repeat in Cystatin B in progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Nature*, 386: 847-851.



24. LALIOTI M, MIROTSOU M, BURESI C *et al.* (1997b). Identification of mutations in Cystatin B, the gene responsible for the Unverricht-Lundborg type of progressive epilepsy (EPM1). *Am J Hum Genet*, 60: 342-352.
25. LIEUALLEN K, PENNACCHIO LA, PARK M, MYERS RM, LENNON GG.(2001). Cystatin B-deficient mice have increased expression of apoptosis and glial activation genes. *Hum Mol Genet*, 10: 1867-1871.
26. LUNDBORG H. (1903). Die progressive Myoclonus epilepsie (Unverricht's Myoklonie). Uppsala: Almqvist and Wiskell.
27. MAGAUDDA A, GELISSE P, GENTON P. (2004). Antimyoclonic effect of levetiracetam in 13 patients with Unverricht-Lundborg disease: clinical observations. *Epilepsia*, 45: 678-681.
28. MAGAUDDA A, FERLAZZO E, NGUYEN VH, GENTON P. (2006). Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: long-term follow-up of 20 patients. *Epilepsia*, in press.
29. MALAFOSSE A, LEHESJOKI AE, GENTON P *et al.* (1992). Evidence in favour of a same genetic locus to Baltic and Mediterranean myoclonus. *Lancet*, 39: 1080-1081.
30. MARSDEN CD, HARDING AE, OBESO JA, LU CS. (1990). Progressive myoclonic ataxia (the Ramsay Hunt syndrome). *Arch Neurol*, 47:1121-1125.
31. MARSEILLE CONSENSUS GROUP. (1990). Classification of progressive myoclonus epilepsies and related diseases. *Ann Neurol*, 28:113-116.
32. MAUGUIÈRE F, BARD J, COURJON J. (1981). Les potentiels évoqués somesthésiques précoces dans la dyssynergie cérébelleuse myoclonique progressive. *Rev EEG Neurophysiol*, 11 : 174-182.
33. MAZARIB A, XIONG L, NEUFELD MY *et al.* (2001). Unverricht-Lundborg disease in a five-generation Arab family: instability of dodecamer repeats. *Neurology*, 57: 1050-1054.
34. MOULARD B, GENTON P, GRID D *et al.* (2002). Haplotype study of West European and North African Unverricht-Lundborg chromosomes: evidence for a new founder mutations. *Hum Genet*, 111:255-262.
35. MOULARD B, DARCEL F, MIGNARD D *et al.* (2003). Founder effect in patients with Unverricht-Lundborg disease on Reunion island. *Epilepsia*, 44: 1357-1360.
36. OKINO S. (1997). Familial benign myoclonus epilepsy of adult onset: a previously unrecognized myoclonic disorder. *J Neurol Sci*, 145: 113-118.
37. PENNACCHIO LA, LEHESJOKI A-E, STONE NE *et al.* (1996). Mutation in gene encoding cystatin B in progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Science*, 271: 1731-1734.
38. PRANZATELLI MR, TATE ED. (2001). Chloral hydrate for progressive myoclonus epilepsy: a new look at an old drug. *Pediatr Neurol*, 25: 385-389.
39. ROGER J, SOULAYROL R, HASSOUN J. (1968). La dyssynergie cérébelleuse myoclonique (syndrome de Ramsay-Hunt). *Rev Neurol (Paris)*, 119 : 85-106.
40. SMITH B, SHATZ R, ELISEVICH K, BESPALOVA IN, BURMEISTER M. (2000). Effects of vagus nerve stimulation on progressive myoclonus epilepsy of Unverricht-Lundborg type. *Epilepsia*, 41:1046-1048.
41. TASSINARI CA, BUREAU-PAILLAS M, DALLA BERNARDINA B, GRASSO E, ROGER J. (1974). Étude électroencéphalographique de la dyssynergie cérébelleuse



- myoclonique avec épilepsie (syndrome de Ramsay-Hunt). Rev EEG Neurophysiol, 4 : 407-428.
42. TASSINARI CA, MICHELUCCI R, GENTON P, PELLISSIER JF, ROGER J.(1989). Dyssynergia cerebellaris myoclonica (Ramsay Hunt syndrome): an autonomous condition unrelated to mitochondrial encephalomyopathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 52: 262-265.
  43. THOMAS P, GENTON P, GÉLISSE P, WOLF P. (2005). Juvenile myoclonic epilepsy. In: Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence (4th ed). J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C.A.Tassinari, P. Wolf, éd. John Libbey Eurotext, Paris.pp. 367-388.
  44. TOPIRAMATE YTC/YTCE STUDY GROUP. (2000). Nonfocal generalized tonic-clonic seizures: response during long-term topiramate treatment. Epilepsia, 41 (Suppl 1): S77-S81.
  45. UNVERRICHT H. (1891). Die Myoclonie. Leipzig, Wien: Franz Deu-ticke.

*Rev Neurol (Paris) 2006 ;162 :8-9,819-826*