



# La maladie de Lafora (EPM2)

Auteurs : **P. Genton**

Correspondance : P. G ENTON, Centre Saint Paul — H. Gastaut, 300, boulevard de Sainte Marguerite, 13009 Marseille. E-mail : piergen@aol.com

Centre Saint Paul — H. Gastaut, Marseille.

**Editeur scientifique : Professeur Bertrand Fontaine**

**Date de création : Janvier 2007**

[Résumé](#)

[Définition](#)

[Epidémiologie](#)

[Description clinique](#)

[Étiologie Physiopathologie](#)

[Diagnostic](#)

[Prise en charge](#)

[Conseil génétique et diagnostic anténatal](#)

[Pronostic](#)

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

[Références](#)

## Résumé

*La maladie de Lafora (ML) représente une forme fréquente et particulièrement grave d'épilepsie myoclonique progressive. La prévalence est variable, la ML étant ubiquitaire, mais plus fréquente dans certains isolats et dans certains contextes de consanguinité. Ses premières manifestations surviennent à l'adolescence : crises généralisées tonico-cloniques ou clono-tonico-cloniques, myoclonus d'action et de repos, myoclonies négatives, mais aussi crises partielles occipitales avec amaurose transitoire. L'évolution est dominée par une détérioration cognitive majeure et rapide, dont les premiers symptômes peuvent précéder les troubles moteurs, et par l'intensité des myoclonies. La ML est une maladie à transmission autosomique récessive. Elle est hétérogène sur le plan génétique : une mutation du gène EPM2A, localisée en 1995 en 6q24 est présente dans environ 80 p. 100 des cas (produit : laforine), une variante (EMP2B , ou NHLRC1) en 6p22 est moins fréquente (produit : maline), mais ces deux localisations n'expliquent pas la totalité des cas. Le diagnostic de la ML repose sur la prise en compte des antécédents familiaux, de l'âge, du caractère typique des symptômes, de la rapidité de la détérioration cognitive, d'aspects très évocateurs de l'EEG ; il est confirmé aisément par l'analyse d'une biopsie de peau prélevée au creux axillaire (mise en évidence des corps de Lafora (polyglucosans) dans les cellules des canaux excréteurs des glandes sudoripares) ; les biopsies d'autres<sup>2</sup> organes, comme la biopsie cérébrale, ne sont en général pas nécessaires. La recherche de mutations n'a actuellement de valeur que si elle est positive, en raison de l'hétérogénéité génétique. Le conseil génétique et le diagnostic prénatal sont possibles lorsque l'anomalie familiale a été caractérisée. Le traitement de la ML par antiépileptiques et antimyocloniques est encore purement symptomatique. Les médicaments potentiellement aggravants des myoclonies doivent être évités. Un accompagnement psychologique et social est d'importance primordiale dans la ML. Le décès survient 4 à 10 ans après les premiers symptômes dans les formes typiques.*

## Mots-clés

Épilepsie • Myoclonies • Maladie de Lafora • Épilepsie myoclonique progressive



## Définition

La maladie de Lafora (ML), classée parmi les épilepsies généralisées symptomatiques (Commission, 1989), est une épilepsie myoclonique progressive (EMP) d'hérédité autosomique récessive. Elle se caractérise par la survenue, chez l'adolescent, de crises tonico-cloniques, cloniques, clono-tonico-cloniques, ou occipitales, avec photosensibilité majeure, associées à un myoclonus d'action et d'intention, à des myoclonies négatives et à une détérioration intellectuelle. L'évolution se fait d'un seul tenant vers le décès en 4 à 10 ans dans la plupart des cas.

## Epidémiologie

Les séries les plus importantes de ML ont été rapportées en Europe du Sud, en Afrique du Nord et dans le Sud de l'Inde. La distribution de la maladie est universelle, et des cas isolés ou de petites séries ont été rapportés de tous les continents. La transmission de la maladie est autosomique récessive, et sa prévalence est fonction à la fois de la prévalence de l'anomalie génétique et du taux de consanguinité dans la population ; ces facteurs expliquent l'incidence élevée constatée dans l'état de Karnataka, dans le Sud de l'Inde (Acharya *et al.*, 1989). La prévalence estimée en France est faible, à moins de 1 pour 1 million, en raison de la durée de vie limitée de ces patients, et l'on peut estimer que l'incidence n'y est pas supérieure à  $1/10^7$ , soit 5 à 10 cas par an environ.

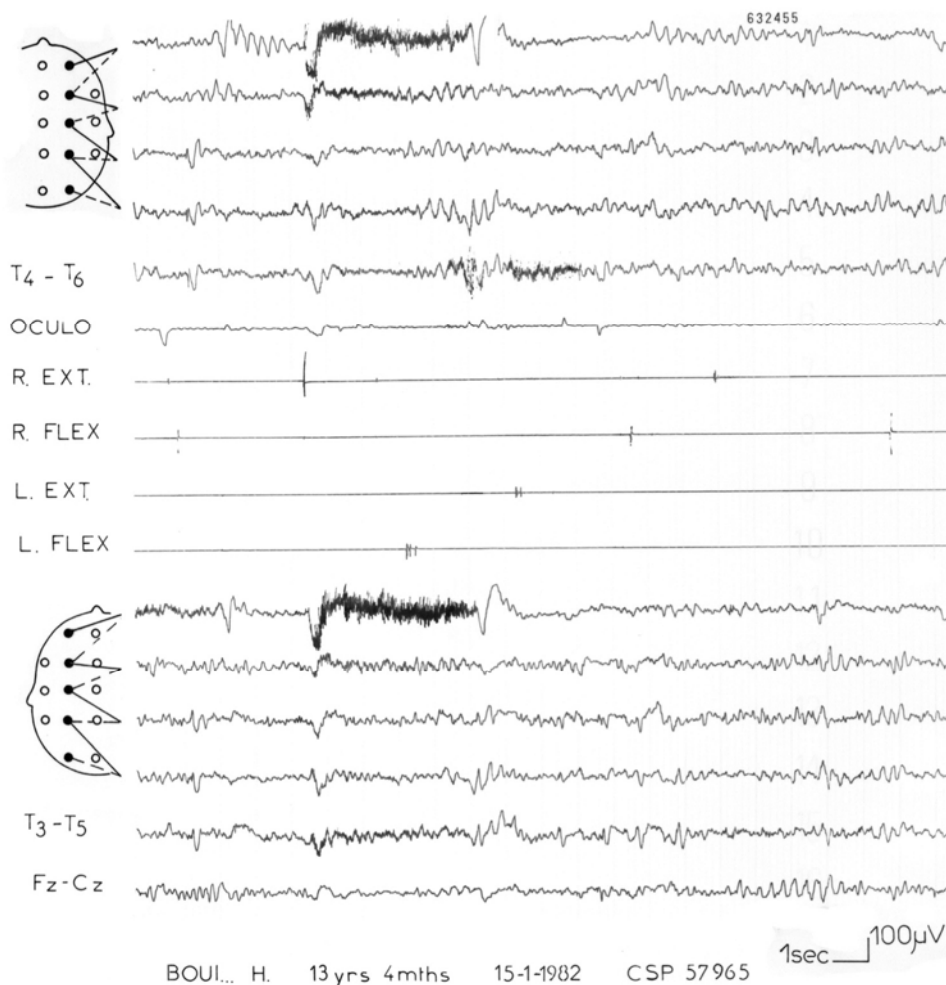
## Description clinique

Le début de la maladie survient entre les âges de 6 à 19 ans. L'âge de début et l'évolution de la maladie peuvent être variables, même à l'intérieur d'une fratrie (Tassinari *et al.*, 1978). La ML réalise rapidement un tableau typique d'EMP. Les premiers symptômes sont des crises généralisées tonico-cloniques ou clono-tonico-cloniques, souvent associées à des crises partielles visuelles impliquant des hallucinations simples ou complexes ou des scotomes : les crises visuelles sont particulièrement caractéristiques de la ML et ont été rapportées chez près de la moitié des patients au début de la maladie (Roger *et al.*, 1983 ; Tinuper *et al.*, 1983). Un myoclonus de repos et d'action, sévère, s'installe et progresse ensuite rapidement. Une des caractéristiques de ces mouvements anormaux est qu'ils s'accompagnent presque constamment de myoclonies négatives, souvent sous l'influence des premières médications (valproate surtout, benzodiazépines aussi) qui peuvent atténuer ou supprimer les myoclonies positives. Une détérioration cognitive majeure, rapide, habituellement associée à une dépression sévère, occupe ensuite le devant de la scène, souvent à un stade très précoce (Genton *et al.*, 1989). L'ataxie est parfois difficile à évaluer car elle est masquée par l'intensité des myoclonies. Bien que nous n'ayons jamais observé de déficit neurologique ou sensoriel associé, il a été rapporté un cas avec atrophie optique chez un patient noir sud-africain (De Graaf *et al.*, 1989).

Les modifications de l'EEG peuvent précéder l'installation des symptômes cliniques, comme l'ont montré des études familiales (Van Heycop Ten Ham et De Jager, 1963). Au début, l'EEG peut être évocateur du diagnostic d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI), en particulier d'épilepsie myoclonique juvénile. La photosensibilité est presque constante, clinique, avec exacerbation majeure des myoclonies. Les anomalies paroxystiques ne sont pas augmentées pendant le sommeil. Dès les premiers stades, les enregistrements polygraphiques peuvent



montrer des myoclonies erratiques infracliniques ou très discrètes, qui ne sont pas associées aux anomalies paroxystiques (Fig. 1). L'EEG devient rapidement typique : l'activité de fond se



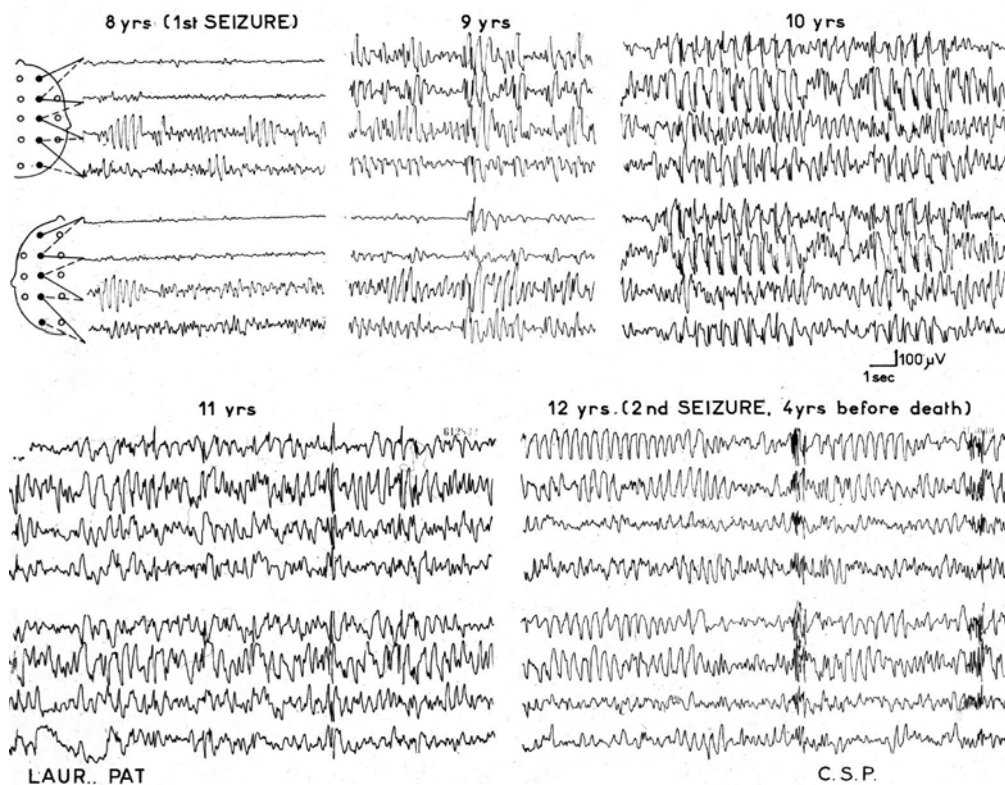
**Fig. 1.– Détection par l'examen polygraphique de myoclonies parcelaires cliniquement très discrètes dès le début d'évolution d'une maladie de Lafora. Noter également le ralentissement de l'activité de fond. Patient de 13 ans vu après quelques crises généralisées tonico-cloniques, détérioration cognitive déjà présente**

ralentit, les bouffées paroxystiques sont des PO (pointes-ondes) et PPO (polypointes-ondes) rapides et irrégulières, diffuses, bifrontales ou généralisées, et des anomalies focales, en particulier occipitales, sont constatées (Fig. 2). Des décharges critiques parfois infracliniques occipitales peuvent être enregistrées. Les figures physiologiques du sommeil tendent à disparaître. Un myoclonus erratique important est habituellement enregistré à ce moment. La photosensibilité peut persister pendant toute l'évolution de la maladie. Les potentiels évoqués somatosensitifs sont augmentés pendant les phases précoces et les potentiels évoqués du tronc cérébral ont des latences plus longues que chez le sujet normal. Au cours de l'évolution, les myoclonies et la fréquence des crises épileptiques croissent régulièrement, avec parfois de courtes périodes d'amélioration apparente ; des épisodes de cécité corticale sont fréquents. Le



déficit intellectuel s'aggrave de façon constante, et aboutit à une démence en quelques années. Les patients sont confinés au lit par l'intensité des myoclonies, la fréquence des crises et la dépendance liée à la démence. La mort survient après 2 à 10 ans, 5 ans en moyenne, souvent au cours d'un état de mal épileptique, et dans un état cachectique.

À côté de cette description typique, qui s'applique à la grande majorité des cas, il existe des variantes notables. L'analyse de grandes familles, chez lesquelles le diagnostic de ML a été confirmé par la génétique moléculaire, fait en particulier apparaître la possibilité de début beaucoup plus précoce, dans l'enfance, et d'évolution prolongée, au-delà de l'âge de 30 ans, et certaines de ces variations sont corrélées à des mécanismes génétiques particuliers (voir ci-dessous).



**Fig. 2.– Évolution de l'EEG intercritique entre l'âge de 8 ans (première crise) et l'âge de 12 ans. Le patient est décédé à 16 ans. Noter l'augmentation des anomalies paroxystiques et la dégradation de l'activité de fond.**

### Étiologie Physiopathologie

Au moyen d'une analyse de liaison et d'une cartographie d'homozygotie, Serratosa *et al.* (1995) ont pu localiser le gène de la maladie de Lafora ( *EPM2* ) à la région 6q23-q25. En 1998, Minassian *et al.*, ont rapporté une mutation en 6q24 du gène *EPM2A* codant une protéine tyrosine phosphatase (laforine) associée à la membrane plasmique et au réticulum endoplasmique, qui est probablement responsable de l'élimination des glycosans intracellulaires, mais pourrait avoir également un effet direct sur l'excitabilité membranaire



(Minassian *et al.*, 2001). Après destruction du gène *EPM2A* chez la souris, Ganesh *et al.* (2002) ont produit des mutants homozygotes qui ont développé une dégénérescence neuronale sans corps de Lafora et sans marqueurs d'apoptose à 2 mois, et après l'âge de 4 mois une perturbation des organelles et des noyaux avec présence de corps de Lafora. Les modifications pathologiques précédaient les symptômes cliniques (ataxie et crises). La principale altération fonctionnelle associée aux mutations de la ML semble cependant être une accumulation de polyglucosans de type amidon, dont l'effet est neurotoxique, et qui normalement sont liés à la laforine (Chan *et al.*, 2004b). Chez les souris privées de gène *EMP2A*, 62 gènes voient leur expression modifiée : il s'agit principalement de gènes impliqués dans les modifications post-transcriptionnelles et dans la régulation transcriptionnelle (Ganesh *et al.*, 2005). Le principal rôle dévolu à la laforine est cependant celui de se lier spécifiquement aux polyglucosans, et de freiner la glycogénèse en leur présence, par une action de phosphatase sur la sérine en position 9 de la glycogène synthasekinase 3 (Lohi *et al.*, 2005). Un déficit partiel en laforine semble suffisant pour inhiber sa liaison aux sucres ramifiés, et pourrait ainsi suffire à déclencher les séquences responsables de la survenue d'une ML (Wang et Roach, 2004).

Cependant, 13 à 20 p. 100 des familles de ML ne sont pas liées à ce site (Gomez-Garre *et al.*, 2000). Un second locus, dénommé *EPM2B*, ou encore *NHLRC1*, est situé en 6p22 (Chan *et al.*, 2003). Ce gène semble être responsable des ML constatées au Japon, où cette maladie est particulièrement rare, avec cependant des mutations ponctuelles ou des délétions différant d'une famille à l'autre (Singh *et al.*, 2005). Il produit la maline, une ubiquitine ligase qui assure la dégradation de la laforine. De plus, la maline fixe la glycogène synthétase, et la laforine, en présence de polyglucosans, déclenche son action de dégradation de la glycogène synthétase (Lohi *et al.*, 2005). Ainsi, un déficit en maline aboutirait, par ces deux mécanismes, à un résultat comparable à celui du déficit en laforine (Ganesh *et al.*, 2006).

L'existence de cas et de familles non-*EPM2A* ou *B* suggère l'existence d'un 3<sup>e</sup> locus (Chan *et al.*, 2004a). Mais il existe plusieurs dizaines de mutations ponctuelles ou microdélétions différentes en *EPM2A* comme en *EPM2B*, ce qui témoigne d'une importante hétérogénéité non allélique, et il est tout aussi possible que la non-détection des anomalies des gènes *EPM2A* ou *B* soit liée à la présence de mutations dans des régions non codantes, non étudiées, de ces deux gènes (Gomez-Abad *et al.*, 2005).

Les études génétiques ont mis en évidence des variantes cliniques de la ML, et leur spectre devrait s'agrandir au fur et à mesure des progrès de l'élucidation des mécanismes génétiques. Il a par exemple été montré que les mutations dans l'exon 1 du gène *EPM2A* pouvaient produire un phénotype différent, avec début dans l'enfance par des difficultés d'apprentissage, qui ne sont suivies que plus tard par l'évolution plus classique de la maladie (Ganesh *et al.*, 2002). De même, le gène *EMP2B* semble être associé à une évolution un peu plus longue, et un peu moins sévère, de la ML et ceci indépendamment du type de mutation ou microdélétion constaté (Gomez-Abad *et al.*, 2005). Dans une fratrie italienne récemment rapportée, l'âge de début moyen était de 19, 5 ans, et trois frères sur quatre avaient une évolution de plus de 10 ans avec conservation des possibilités d'interaction sociale ; tous étaient porteurs d'une mutation homozygote D146N du gène *EPM2B* (Baykan *et al.*, 2005). Afin de mieux cerner les variations phénotypiques associées aux mutations en *EPM2A* et *EPM2B*, un site internet a été mis en place pour centraliser les données (<http://projects.tcag.ca/lafora>) (Ianzano *et al.*, 2005).



## Diagnostic

Lafora avait décrit dès 1911 la présence dans le SNC des corps amyloïdes (dépôts de polyglycosans) comme caractéristiques d'une maladie neurologique sévère, mais ces anomalies ont été longtemps considérées comme non spécifiques. Les critères diagnostiques de la

**Tableau I. – Critères diagnostiques de la maladie de Lafora. Les critères importants sont en gras.**

Critères	Remarques	
Clinique	<b>Hérédité autosomique récessive</b> Début entre 10 et 20 ans <b>Crises généralisées et crises occipitales</b> Myoclonies d'action et myoclonus négatif <b>Détérioration cognitive majeure et précoce</b> <b>Absence de déficit sensoriel</b> <b>Evolution continue vers l'aggravation</b> Décès en 4-10 ans	Il existe des variantes d'âge de début plus précoce ou d'évolution plus lente
Neurophysiologie	<b>Activité de fond ralentie précocement</b> Décharges de PO diffuses spontanées <b>Anomalies paroxystiques postérieures</b> Photosensibilité majeure <b>Aggravation progressive des anomalies avec détérioration de l'activité de fond</b>	L'association de ces anomalies est très évocatrice, voire spécifique
Neuroimagerie	<b>Pas de constatation spécifique</b> Atrophie corticale modérée évolutive	
Biologie	<b>Pas d'anomalie spécifique</b>	
Anatomie pathologique	<b>Présence de corps de Lafora (canaux excréteurs des glandes sudoripares axillaires+++</b> , autres organes)	Diagnostic parfois difficile, peut nécessiter un oeil exercé
Biologie moléculaire	<b>Mise en évidence d'une mutation</b> (80%: gène EPM2A, mais aussi EPM2B, autres encore inconnus)	Hétérogénéité génétique (sensibilité < 100%)

**PO : pointes-ondes.**

ML n'ont été établis qu'en 1963 (Van Heycop Ten Ham et De Jager), ils ont été nuancés dans une certaine mesure par les découvertes génétiques récentes. Ils sont résumés dans le tableau



I . Les symptômes cliniques et EEG de la ML, ainsi que son évolution, sont très typiques et la rendent facilement reconnaissable, en dehors peut-être des premiers mois qui suivent la crise initiale, car les symptômes cognitifs, les myoclonies positives et négatives et les altérations EEG spécifiques peuvent échapper à ce stade à une évaluation rapide. Il est possible de fonder le diagnostic sur la conjonction des signes cliniques, des données EEG et de leur évolutivité

**Tableau II. – Diagnostic différentiel de la maladie de Lafora (ML).**

Stade évolutif	Diagnostic évoqué	Élément en faveur de la ML
Début	Epilepsie myoclonique juvénile et autres formes idiopathiques	Existence de myoclonies parcelaires Nombreuses anomalies EEG intercritiques généralisées, diffuses ou focales occipitales
	Epilepsie photogénique	Aspects EEG, myoclonies intercritiques
Phase d'état	Unverricht-Lundborg	Détérioration cognitive, activité de fond anormale sur l'EEG, présence d'anomalies EEG et de crises focales occipitales
	Forme juvénile de céréoïde-lipofuscinose	Absence de rétinite pigmentaire, contexte familial et ethnique
	MERRF	Absence d'atteinte sensorielle ou musculaire, hérédité autosomique
Phase tardive (âge adulte)	Toutes étiologies d'EMP	Atteinte cognitive majeure, pas de déficit sensoriel
	Neuroserpinoses	Tableau global très évocateur, âge de début, évolution des cas familiaux
	Syndrome FAME ( <i>familial adult-onset myoclonic epilepsy</i> )	Gravité du syndrome myoclonique (syndrome peu répandu en dehors du Japon, avec EEG le plus souvent normal)

(Genton *et al.*, 2005). Différents diagnostics peuvent être discutés en fonction du stade évolutif de la ML (Tableau II) . Le diagnostic de ML doit toujours être confirmé par la mise en évidence des corpuscules de Lafora. Ils peuvent être retrouvés au niveau du cortex cérébral, du parenchyme hépatique ou des muscles striés. La procédure de loin la plus pratique et la plus rentable est la biopsie cutanée effectuée au niveau du creux axillaire : des inclusions PAS caractéristiques sont présentes dans les cellules des conduits sudoripares (Carpenter et Karpati, 1981). Les corpuscules de Lafora sont des polyglycosans denses et phosphorylés, qui ressemblent à ceux des corps amyloïdes normaux constatés dans le cerveau des personnes âgées, lesquels peuvent être également retrouvés chez les sujets plus jeunes (Cavanagh,



1999), mais leur localisation dans le périkaryon et dans les dendrites est caractéristique de la ML, car les polyglycosans physiologiques sont constatés le plus souvent au niveau des axones et des cellules gliales. La présence des corps de Lafora dans la biopsie axillaire chez des sujets jeunes est pathognomonique de la ML. Il faut cependant savoir que ces anomalies caractéristiques peuvent échapper à un œil peu exercé, et qu'une seconde lecture, ou une nouvelle biopsie axillaire, peuvent être nécessaires. Le diagnostic par génétique moléculaire est possible, mais n'aura de valeur que positif, car les sites de mutations connus ne rendent pas compte de la totalité des observations de ML. Dans la pratique, le diagnostic moléculaire doit être demandé en fournissant l'ADN du patient et ses géniteurs, et en justifiant cette demande par les éléments cliniques détaillés, incluant les résultats de la biopsie axillaire.

### **Prise en charge**

Les médicaments antiépileptiques et antimyocloniques peuvent aider à contrôler les crises, au moins au début de la maladie (Genton et Dravet, 1996). Le traitement, purement symptomatique, doit éviter les médications potentiellement aggravantes des myoclonies (carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, gabapentine, tiagabine, lamotrigine...), et associer valproate, benzodiazépines, piracétam, lévétiracétam, primidone ou phénobarbital. Des résultats positifs à long terme ont été rapportés pour la zonisamide (Yoshimura *et al.*, 2001). En cas de myoclonus négatif, il peut être intéressant de prescrire le lévétiracétam (Gélisse *et al.*, 2003), ou l'éthosuximide (Oguni *et al.*, 1998).

Des essais contrôlés prospectifs ont testé l'hypothèse d'une action possible, en raison de l'intéressement des voies du métabolisme des sucres, d'un régime cétogène. Les seuls résultats rapportés sont décevants (Cardinali *et al.*, 2006) et le régime cétogène ne semble pas constituer une voie thérapeutique pour la ML.

Un accompagnement psychologique et social est d'importance primordiale dans la ML, tant pour le patient que pour son entourage. La survenue de troubles majeurs de l'humeur et du comportement chez les patients peut justifier la prescription de traitements psychotropes (antidépresseurs, sédatifs, neuroleptiques) dont il faudra surveiller la tolérance, en raison de leur effet possiblement aggravant sur l'épilepsie et les myoclonies.

### **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 les apparentés sains des patients chez lesquels le diagnostic a été confirmé génétiquement (voir ci-dessus). Le problème du diagnostic prénatal se pose rarement, en raison de l'âge de début relativement tardif de la ML, il ne peut être envisagé que dans une famille où l'anomalie génétique est identifiée. Le diagnostic à un stade pré-symptomatique dans les familles exposées, par exemple chez les membres les plus jeunes d'une fratrie, est possible, soit par l'EEG, qui met en évidence des anomalies dès l'enfance, soit par l'analyse moléculaire, dans la mesure où les anomalies ont été caractérisées chez le(s) sujet(s) atteint(s) et chez les parents hétérozygotes. En l'absence actuelle de tout traitement curatif, un tel diagnostic ne peut être proposé, mais il peut être réclamé par la famille.





## Pronostic

Le pronostic de la ML est constamment fatal, dans un délai de 4 à 10 ans après les premiers symptômes dans les formes classiques, après un délai plus long chez certains patients porteurs de formes génétiques particulières. Ces dernières années, la précision des évaluations diagnostiques, l'amélioration des traitements symptomatiques et de la prise en charge sociale et psychologique a amélioré la qualité de survie de ces patients et le vécu de la maladie par leur entourage.

## Questions non résolues, état de la recherche

Malgré de nombreuses recherches, la ML n'a pas encore dévoilé tous ses secrets. L'existence de formes non liées aux deux gènes identifiés ( *EPM2A* et *EPM2B* ), et l'absence de traitement étiologique représentent actuellement les principaux problèmes en suspens. Les mécanismes précis produisant les symptômes (crises généralisées, crises focales, détérioration cognitive, myoclonus) ne sont que très partiellement élucidés.

On peut établir la liste (non exhaustive) suivante de questions non résolues : présence d'autres gènes impliqués ; mécanismes expliquant les variations de sévérité ; perspectives de traitement étiologique ; définitions d'une réelle stratégie thérapeutique, y compris avec les traitements purement symptomatiques disponibles actuellement ; après l'échec apparent des essais de régime cétogène, mise au point d'autres stratégies portant sur le métabolisme des glucides, et les mécanismes de la glycorégulation.

## Références

1. ACHARYA NJ, SATISHCHANDRA P, ASHA T, SHANKAR SK. (1993). Lafora disease in South India: a clinical, electrophysiological, and pathologic study. *Epilepsia*, 34: 476-487.
2. BAYKAN B, STRIANO P, GIANOTTI S *et al.* (2005). Late-onset and slow-progressing Lafora disease in four siblings with EPM2B mutation. *Epilepsia*, 46: 1695-1697.
3. CARDINALI S, CANAFOGLIA L, BERTOLI S *et al.* (2006). A pilot study of a ketogenic diet in patients with Lafora body disease. *Epilepsy Res*, 69: 129-134.
4. CARPENTER S, KARPATI G. (1981). Sweat gland duct cells in Lafora disease: diagnosis by skin biopsy. *Neurology*, 31: 1564-1568.
5. CAVANAGH JB. (1999). Corpora amylacea and the family of polyglucosan diseases. *Brain Res Rev*, 29: 265-295.
6. CHAN EM, BULMAN DE, PATERSON AD *et al.* (2003). Genetic mapping of a new Lafora progressive myoclonus epilepsy locus (EPM2B) on 6p22. *J Med Genet*, 40: 671-675.
7. CHAN EM, OMER S, AHMED M *et al.* (2004a). Progressive myoclonus epilepsy with polyglucosans (Lafora disease): evidence for a third locus. *Neurology*, 63: 565-567.
8. CHAN EM, ACKERLEY CA, LOHI H *et al.* (2004b). Laforin preferentially binds the neurotoxic starch-like polyglucosans, which form in its absence in progressive myoclonus epilepsy. *Hum Mol Genet*, 13: 1117-1129.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30: 389-399.



10. DE GRAAF AS, ANCKER E, RUTHERFOORD GS, VAN DER WALT JJ, ROSSOUW DJ. (1989). Lafora body disease with optic atrophy, macular degeneration and cardiac failure. *J Neurol Sci*, 93: 69-84.
11. GANESH S, DELGADO-ESCUETA AV, SAKAMOTO T *et al.* (2002): Targeted disruption of the Epm2 a gene causes formation of Lafora inclusion bodies, neurodegeneration, ataxia, myoclonus epilepsy and impaired behavioral response in mice. *Hum Mol Genet*, 11: 1251-1262.
12. GANESH S, TSURUTANI N, AMANO K, MITTAL S *et al.* (2005). Transcriptional profiling of a mouse model for Lafora disease reveals dysregulation of genes involved in the expression and modification of proteins. *Neurosci Lett*, 387: 62-67.
13. GANESH S, PURI R, SINGH S, MITTAL S, DUBEY D. (2006). Recent advances in the molecular basis of Lafora's progressive myoclonus epilepsy. *J Hum Genet*, 51: 1-8.
14. GÉLISSE P, CRESPEL A, GENTON P, BALDY-MOULINIER M. (2003). Dramatic effect of levetiracetam on epilepsy negative myoclonus. *Acta Neurol Scan*, 107: 302-303.
15. GENTON P, BORG M, VIGLIANO P, PELLISSIER JF, ROGER J. (1989). Semi-late onset and rapidly progressive case of Lafora's disease with predominant cognitive symptoms. *Europ Neurol*, 29: 333-338.
16. GENTON P, DRAVET C. (1996). Treatment of epilepsies with myoclonias. In: Shorvon S, Dreifuss FE, Fish D, Thomas D (eds), *The treatment of epilepsy*, London: Blackwell Science. pp. 247-257.
17. GENTON P, MALAFOSSE A, MOULARD B *et al.* (2005). Progressive myoclonus epilepsies. 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. 441-465.
18. GOMEZ-GARRE P, SANZ Y, RODRIGUEZ DE CORDOBA SR, SERRATOSA JM. (2000). Mutational spectrum of the EPM2A gene in progressive myoclonus epilepsy of Lafora: high degree of allelic heterogeneity and prevalence of deletions. *Eur J Hum Genet*, 12: 946-954.
19. GOMEZ-ABAD C, GOMEZ-GARRE P, GUTIERREZ-DELICADO E *et al.* (2005). Lafora disease due to EPM2B mutations: a clinical and genetic study. *Neurology*, 64: 982-986.
20. IANZANO L, ZHANG J, CHAN EM *et al.* (2005). Lafora progressive Myoclonus Epilepsy mutation database-EPM2A and NHLRC1 (EMP2B) genes. *Hum Mutat*, 26: 397.
21. LAFORA GR. (1911). Über das Vorkommen amyloider Körperchen in Inneren Ganglienzellen. *Virchows Arch*, 205: 295-303.
22. LOHI H, IANZANO L, ZHAO XC *et al.* (2005). Novel glycogen synthase kinase 3 and ubiquitination pathways in progressive myoclonus epilepsy. *Hum Mol Genet*, 14: 2727-2736.
23. MINASSIAN BA, LEE JR, HERBRICK JA *et al.* (1998): Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet*, 2: 171-174.
24. MINASSIAN BA, ANDRADE DM, IANZANO L *et al.* (2001). Laforin is a cell membrane and endoplasmic reticulum-associated protein tyrosine phosphatase. *Ann Neurol*, 49: 271-275.
25. OGUNI H, UEHARA T, TANAKA T, SUNAHARA M, HARA M, OSAWA M. (1998). Dramatic effect of ethosuximide on epileptic negative myoclonus: implications for the neurophysiological mechanism. *Neuropediatrics*, 29: 29-34.



26. ROGER J, PELLISSIER JF, BUREAU M, DRAVET C, REVOL M, TINUPERP. (1983). Le diagnostic précoce de la maladie de Lafora. Importance des manifestations paroxystiques visuelles et intérêt de la biopsie cutané. *Rev Neurol (Paris)*, 139: 115-124.
27. SERRATOSA JM, DELGADO-ESCUETA AV, POSADA I *et al.* (1995): The gene for progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type maps to chromosome 6q. *Hum Mol Genet*, 9: 1657-1663.
28. SINGH S, SUZUKI T, UCHIYAMA A *et al.* (2005). Mutations in the NHLRC1 gene are the common cause for Lafora disease in the Japanese population. *J Hum Genet*, 50: 347-352.
29. TASSINARI CA, BUREAU-PAILLAS M, DALLA BERNARDINA B *et al.* (1978). La maladie de Lafora. *Rev EEG Neurophysiol*, 8: 107-122.
30. TINUPER P, AGUGLIA U, PELLISSIER JF, GASTAUT H. (1983). Visual ictal phenomena in a case of Lafora disease proven by skin biopsy. *Epilepsia*, 24: 214-218.
31. VAN HEYCOP TEN HAM MW, DE JAGER H. (1963). Progressive myoclonus epilepsy with Lafora bodies. Clinical-pathological features. *Epilepsia*, 4: 95-119.
32. WANG W, ROACH PJ. (2004). Glycogen and related polysaccharides inhibit the laforin dual-specificity protein phosphatase. *Biochem Biophys Res Comm*, 325: 726-730.
33. YOSHIMURA I, KANEKO S, YOSHIMURA N, MURAKAMI T. (2001). Long-term observations of two siblings with Lafora disease treated with zonisamide. *Epilepsy Res*, 46: 283-287.

*Cet article est dédié au Dr Charlotte Dravet, qui a beaucoup fait pour les patients porteurs de maladie de Lafora suivis au Centre Saint Paul, et à l'association France-Lafora (<http://www.lafora.org>).*

*Rev Neurol (Paris) 2007 ; 163 : 1, 47-53*