

Epilepsie Myoclonique Familiale Progressive (Syndrome d'Unverricht-Lundborg dans cinq familles valaisannes)^{1, 2}

*Contribution à la recherche de son origine métabolique à travers l'étude
de l'élimination des mucopolysaccharides urinaires*

Eduardo Rallo

1. Introduction	4. Discussion
2. Méthodologie	4.1. Hérité
3. Matériel et Résultats	4.2. Clinique
3.1. Famille 1	4.3. Anatomie pathologique
3.2. Familles 2A et B	4.4. Laboratoire
3.2.1. Famille 2A	5. Considérations Générales et Conclusions
3.2.2. Famille 2B	5.1. Critères nosographiques
3.3. Famille 3	5.2. Diagnostic différentiel
3.4. Famille 4	Résumé
3.5. Elimination urinaire de mucopolysaccharides	Bibliographie
3.5.1. Groupe 1	
3.5.2. Groupe 2	

1. Introduction

L'épilepsie myoclonique familiale progressive est une entité reconnue par Unverricht en 1891 et définie cliniquement par Lundborg en 1903 comme étant une maladie dégénérative héréditaire récessive. Selon ce dernier auteur, le noyau du syndrome est constitué par une épilepsie à expression polymorphe, des myoclonies généralisées et une détérioration mentale. Lundborg décrit une évolution en trois phases s'aggravant progressivement jusqu'au décès dans un état de cachexie et de marasme. Quelques années plus tard, en 1911, Lafora et Gluck décèlent, à différents niveaux du système nerveux central, la présence de corpuscules ayant des propriétés proches de celles de l'amyloïde. Ajuriaguerra et al reprennent en 1954 cette voie d'étude et suggèrent que

¹ Travail subventionné par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (Crédit No. 4408) et par le Public Health Service, Bethesda, Md., USA (NB 04590-05).

² Ce travail est dédié en hommage sincère au Prof. D. Klein pour son soixantième anniversaire.

les corpuscules de Lafora pourraient être des mucoprotéines. Un an plus tard, Harriman et Millar mettent en évidence les mêmes corpuscules PAS positifs dans le foie et le myocarde d'une de leurs malades. Millar et Neill poussent plus avant les recherches et constatent, en 1959, une diminution du séromucoïde chez les malades souffrant d'épilepsie myoclonique progressive et chez certains membres sains de leurs familles. Ces auteurs estiment que les substances de dépôt sont apparentées aux mucopolysaccharides ou aux mucoprotéines. Dans sa monographie sur le syndrome d'Unverricht-Lundborg publiée en 1958, Novelletto souligne l'extrême variabilité clinique, génétique (récessive ou dominante) et anatomo-pathologique de la maladie et conteste la spécificité des corpuscules de Lafora. Si l'on ne considère que la durée de l'évolution, telle qu'elle est décrite dans la littérature, on remarque l'existence de deux formes: l'une rapide et maligne et l'autre lente. En 1963, après avoir publié deux nouveaux cas d'épilepsie myoclonique progressive, Van Heycop Ten Ham et Jager passent en revue la littérature et remarquent qu'il existe une grande homogénéité clinique, électroencéphalographique, anatomo-pathologique et génétique (forme récessive) dans tous les cas porteurs de corpuscules de Lafora. Ils en déduisent que la forme de Lafora pourrait constituer une entité autonome. Cette hypothèse sera reprise par d'autres auteurs, dont Schwarz et Yanoff qui, en 1965, concluent à l'autonomie de cette forme et la considèrent comme une dystrophie glycoprotéine-mucopolysaccharide acide.

Dans le cadre de recherches entreprises à l'Institut de Génétique Médicale de Genève, nous avons eu l'occasion d'observer neuf cas d'épilepsie myoclonique progressive à évolution lente. En outre, le Dr. F. Martin nous a permis d'examiner un cas personnel qui s'est révélé être une forme à évolution maligne: l'examen biopsique du cortex cérébral et du foie a mis en évidence l'existence de corpuscules de Lafora. Guidés par l'hypothèse de Schwarz et Yanoff, nous avons étudié dans ce dernier cas l'élimination urinaire des mucopolysaccharides et avons pu ainsi constater une augmentation de ces derniers dans les urines aux dépens de la fraction d'héparitine-sulfate (Rallo et al, 1968). Ce fait nous a amenés à compléter notre travail génétique et clinique sur ces familles valaisannes par une étude de l'élimination urinaire des mucopolysaccharides dans les cinq cas vivants: nous avons décelé dans quatre cas une augmentation de l'élimination des mucopolysaccharides, également aux dépens de la fraction d'héparitine-sulfate; dans le cinquième cas, c'est la fraction de chondroïtine-sulfate B qui est augmentée. L'importance de cette constatation nous a paru justifier sa publication.

2. Méthodologie

Grâce au fichier de l'Institut Universitaire de Génétique Médicale de Genève, nous avons eu connaissance de cinq probants atteints d'épilepsie myoclonique progressive et représentant, pour le canton du Valais, tous les cas connus. Suivant la technique du Prof. Klein, nous avons examiné le plus grand nombre possible de personnes apparentées à ces probants et c'est ainsi que nous avons trouvé 4 autres personnes atteintes d'épilepsie myoclonique progressive. Sept de ces 9 malades étaient

vivants au début de notre enquête et nous avons pu les étudier personnellement. Quant aux deux autres, l'un a été vu par le Dr. François Martin de Genève et l'autre par le Prof. M. Mumenthaler de Berne.

La fréquence de l'épilepsie myoclonique pour le canton du Valais s'élève à 1 : 25 000 (au 1^{er} janvier 1966, le nombre de cas vivants s'élevait à 7 et la population du canton à 177 783 personnes). Cette haute fréquence (1 : 140 000 habitants en Finlande, d'après Harenko et Toivakka, 1961) s'explique très certainement par l'existence d'un isolat d'épilepsie myoclonique dans le canton du Valais. En effet, deux de nos familles sont originaires de la région d' Eggerberg (Haut-Valais) et présentent un degré élevé de consanguinité. La troisième provient de Stalden, village proche d' Eggerberg; il existe probablement un ancêtre commun entre cette dernière et les deux premières, originaires d' Eggerberg. Quant à la quatrième famille, il nous a été malheureusement impossible de démontrer d'une manière certaine des liens de consanguinité, les archives communales étant par trop incomplètes; toutefois, nous avons retrouvé chez plusieurs aïeux le même patronyme, ce qui est un indice non négligeable. Dans la cinquième famille (branche Ga., originaire d'une région du canton de Vaud, limitrophe du Valais, et branche Bi., de souche valaisanne) on ne relève pas de liens de consanguinité.

Tous nos cas ont fait l'objet d'examen cliniques, psychiatriques et électroencéphalographiques. De surcroît, chez cinq malades, nous avons étudié l'élimination urinaire des mucopolysaccharides au moyen de la méthode suivante.¹

Les urines de chaque patient ont été recueillies pendant 24 heures avec de l'acide de sodium (1g/l) comme conservateur et gardées au réfrigérateur durant cette période. Après mesure, il fut prélevé une partie aliquote pour le dosage quantitatif des mucopolysaccharides selon la méthode de Di Ferrante (1956), avec des modifications mineures. Les acides uroniques ont été dosés par la modification de Bitter et Muir (1962), selon la méthode au carbazol de Dische (1947). Après leur précipitation, les mucopolysaccharides furent purifiés et soumis à la digestion trypsique. Par la suite, ils ont été fractionnés sur colonne de Dowex 1 × 2 par élution avec du NaCl 0.50, 1.25; 1.50; 2.00; 3.00 et 4.00 M, selon la méthode de Schiller, Slover et Dorfman (1961) systématisée par Maroteaux et Lamy en 1964. Chaque fraction a été hydrolysée, les hexosamines et les acides uroniques furent identifiés par chromatographie sur couche mince.

3. Matériel et Résultats

3.1. FAMILLE I (Fig. 1)

Famille Fu.-Ro., originaire de Erde-Conthey (Valais).

Partant d'un probant, IV/5, Rémy Fu., nous avons pu étudier la famille en remontant trois générations, comportant au total 2 cas d'épilepsie myoclonique (IV/5 et 6) et deux cas d'épilepsie simple (V/5 et I/1). Il nous a été impossible de mettre

¹ Nous remercions le Dr. F. Infante, Chef de laboratoire à la Clinique Chirurgicale Universitaire de Genève (Dir.: Prof. J. C. Rudler), qui a bien voulu se charger de ces examens.

en évidence une consanguinité, bien que plusieurs aïeux portent le même patronyme et qu'il s'agisse d'une région de grande endogamie.

I/1, LUCIE FU. (1848-1917). Selon les renseignements recueillis auprès de la famille, elle souffrait de crises convulsives généralisées, avec perte de conscience, et manifestait un certain degré de débilité mentale, mais sans jamais cependant présenter de mouvements involontaires intercritiques.

Les 12 membres de la seconde et de la troisième génération n'ont jamais été atteints de troubles neurologiques ou psychiatriques.

IV/5, REMY FU. (1932-1966). Développement pondéral et psycho-moteur normal. Maladies habituelles de l'enfance, sans complications. A l'âge de dix ans, crise convulsive

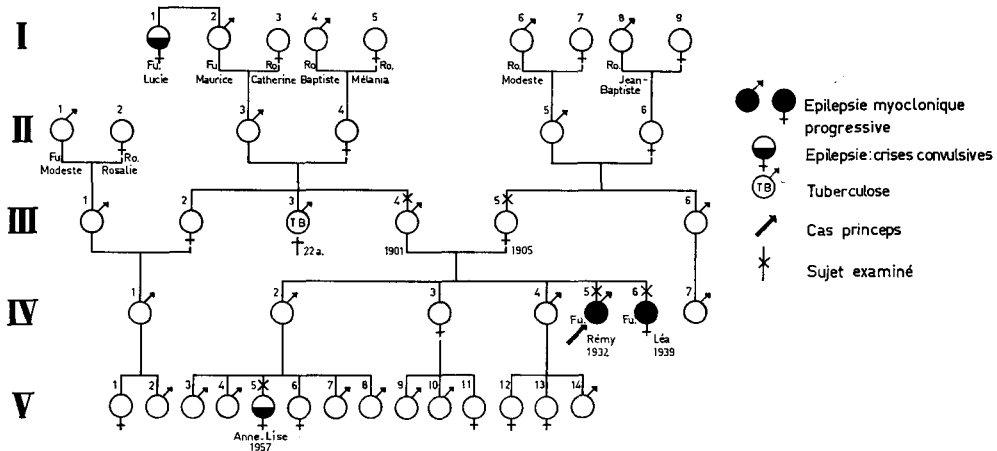


Fig. 1. Arbre généalogique de la famille Fu.-Ro., atteinte d'épilepsie myoclonique progressive.

généralisée tonico-clonique nocturne. Pendant deux ans, crises nocturnes survenant à un rythme mensuel et, par la suite, devenant diurnes. A 22 ans, apparition de secousses cloniques segmentaires aux membres supérieurs et de myoclonies péri-buccales, se manifestant en salves et variant d'un jour à l'autre. Quelque temps après, le malade présente une bradypsychie, ainsi que les premiers signes de détérioration mentale et des secousses cloniques massives qui provoquent sa chute. Tout le tableau clinique tend à s'aggraver. En 1964, les bouffées myocloniques débouchent sur de véritables états de mal myoclonique. On observe, en 1965, une hypertonie de type extra-pyramidal et des douleurs musculaires prédominant aux membres inférieurs. Démarche très difficile et début de dysarthrie.

A cette même époque, on diagnostique un syndrome cushingoïde avec hypertension artérielle, accompagné d'une rétinopathie hypertensive au stade II. Une maladie pulmonaire intercurrente entraîne le décès.

Examen biologique : l'hémogramme complet répété s'avère normal; l'étude électrophorétique des protéines et le lipidogramme sont normaux. Urée, glycémie, phosphates alcalins: dans les limites de la normale. Examens urinaires courants: normaux. Liquide céphalo-rachidien: normal. Electrophorèse du LCR: dans les limites de la normale.

EEG : pratiqué à plusieurs reprises à partir de 1960. Ces examens montrent un tracé de

base dysrythmique lent, avec prédominance de rythmes thêta; sur ces tracés de base perturbés, apparition de décharges paroxystiques, de pointes-ondes et de polypointes-ondes généralisées, bilatérales et symétriques. Les derniers tracés tendent à devenir aréactifs (Fig. 2a et b).

IV/6, LEA FU. (née en 1939). Développement pondéral et psycho-moteur normal. A l'âge de neuf ans, crise convulsive généralisée tonico-clonique, d'une durée de 2 à 3 mi-

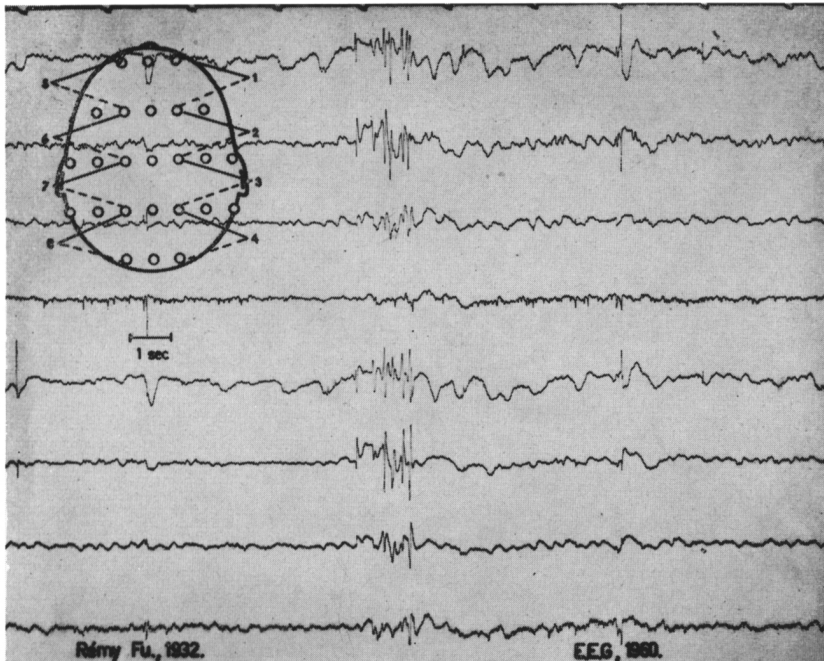


Fig. 2a. Rémy Fu., 1932-1966 (Fig. 1: IV/5). EEG (1960): tracé de base dysrythmique lent, avec prédominance de rythme thêta; apparition de décharges paroxystiques, de pointes-ondes et polypointes-ondes généralisées, bilatérales et symétriques.

nutes, suivie d'un état crépusculaire de trois heures; crises de préférence nocturnes et d'une fréquence bi-mensuelle. Altérations du caractère. A 15 ans, apparition de myoclonies à la face, et de clonies segmentaires aux membres supérieurs.

Les clonies s'étendent aux membres inférieurs et entravent sérieusement la marche. Les mouvements involontaires augmentent sous l'influence de l'émotion. A l'examen neurologique, on observe une hypertonie des membres inférieurs sans aucun signe cérébelleux ou pyramidal. Fond d'œil: normal. Les mouvements involontaires tendent à augmenter progressivement en fréquence et en intensité. En revanche, la malade ne présente pas de détérioration mentale grave.

Examen biologique: les résultats de la détermination de l'élimination urinaire des mucopolysaccharides seront exposés plus loin.

EEG: tracé de base très ralenti et dysrythmique sur lequel s'inscrivent des bouffées de

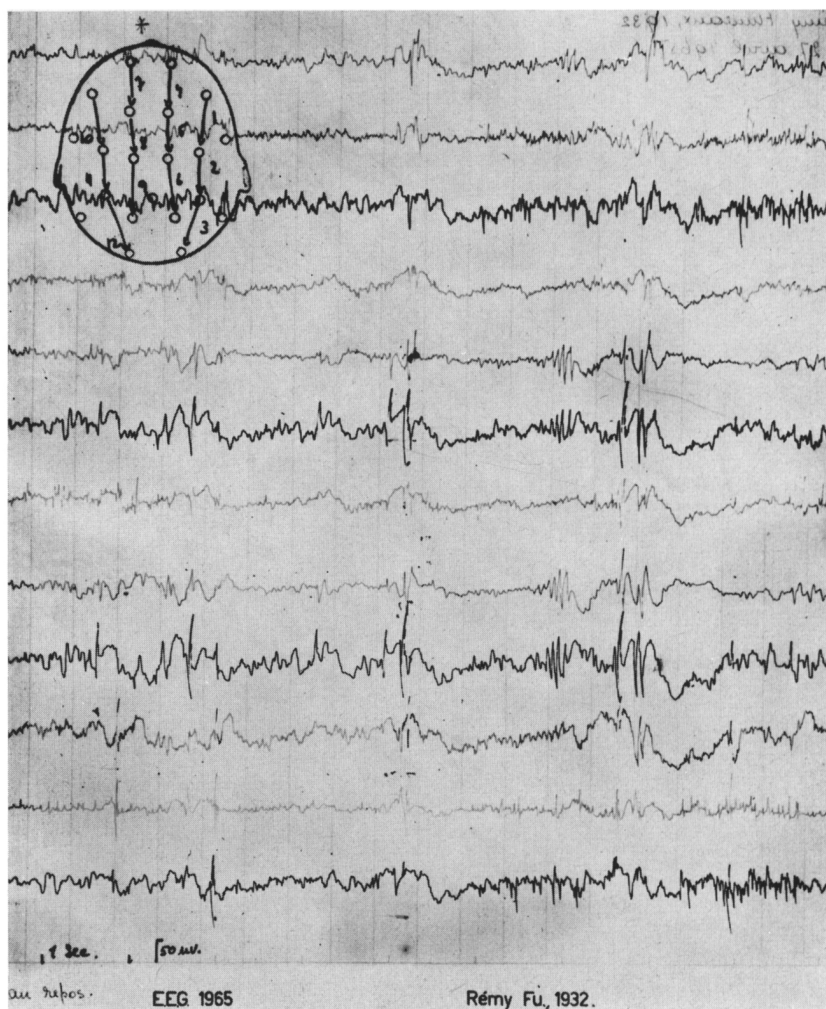


Fig. 2b. Remy Fu.: EEG (1965).

pointes-ondes et de polypointes-ondes généralisées, bilatérales et symétriques. La réaction de l'arrêt persiste; les résultats d'un second contrôle sont superposables à ceux-ci (Fig. 3).

V/5, ANNE-LISE FU. (née en 1957). Accouchement par césarienne, développement pondéral et psycho-moteur normal. A l'âge de 9 mois, crise convulsive fébrile. L'épisode reste isolé. En 1961 (4 ans), crise non convulsive, à type d'absence: manifestations végétatives, réversion des yeux et perte de conscience sans chute. En 1962, répétition de l'épisode comitial qui se renouvelle deux ou trois fois par semaine. On observe des intervalles d'un à deux mois sans manifestation comitiale. L'examen neurologique est normal.

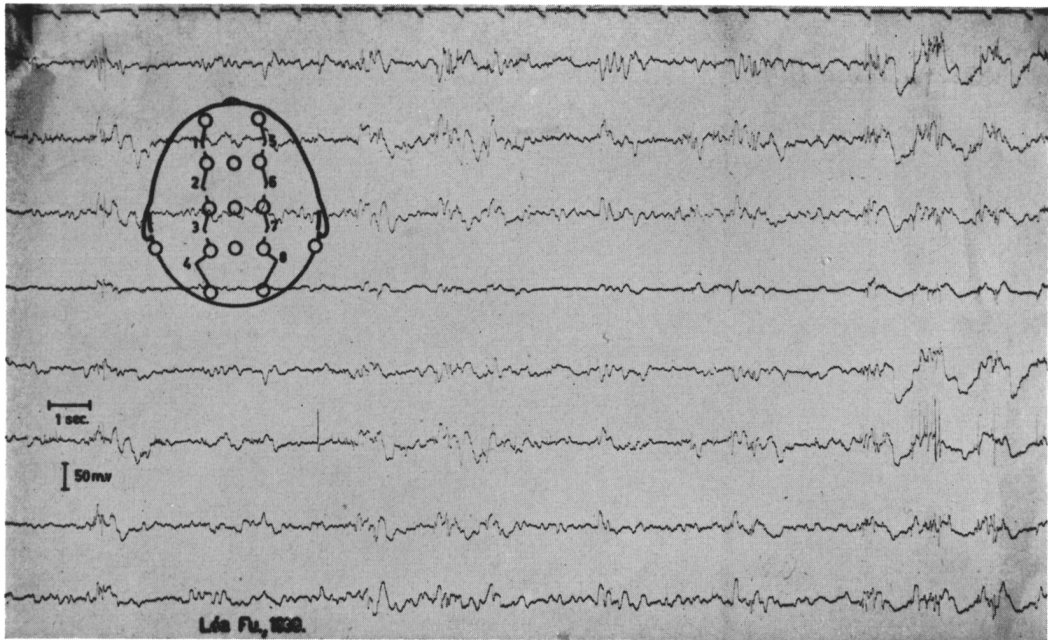


Fig. 3. Léa Fu., 1939 (Fig. 1: IV/6). EEG: tracé de base très ralenti et dysrythmique avec bouffées de pointes-ondes et polypointes-ondes généralisées, bilatérales et symétriques.

EEG: tracé de base caractérisé par la présence d'ondes lentes, d'une fréquence supérieure à la normale pour cet âge. Sur ce tracé lent, on remarque des bouffées bilatérales et symétriques d'ondes lentes et hypersynchrones.

3.2. FAMILLES 2A et B¹ (Fig. 4)

Famille Pf. et Je., originaires d' Eggerberg et Ausserberg (Haut-Valais).

3.2.1. Famille 2A

Partant de deux probants (V/4, Erika Pf., née en 1934 et V/12, Modeste Je., 1933), il a été possible de relier deux familles comprenant quatre membres atteints, en remontant jusqu'à un couple ancestral commun né au début du siècle dernier. Dans la quatrième génération, on trouve deux mariages consanguins: deux sœurs (IV/4 et IV/6) épousent deux cousins issus de germains (IV/3 et IV/5). De ces mariages sont nés quinze enfants, dont quatre atteints d'épilepsie myoclonique progressive (V/2, 4, 12 et 15). Dans la première famille (famille Pf.), il existe en outre cinq cas de dégénérescence tapéto-rétinienne (V/1, 2, 3, 6, 9), dont un associé à une épilepsie myoclonique progressive (V/2).

¹ Familles publiées in extenso par Klein et al (1968).

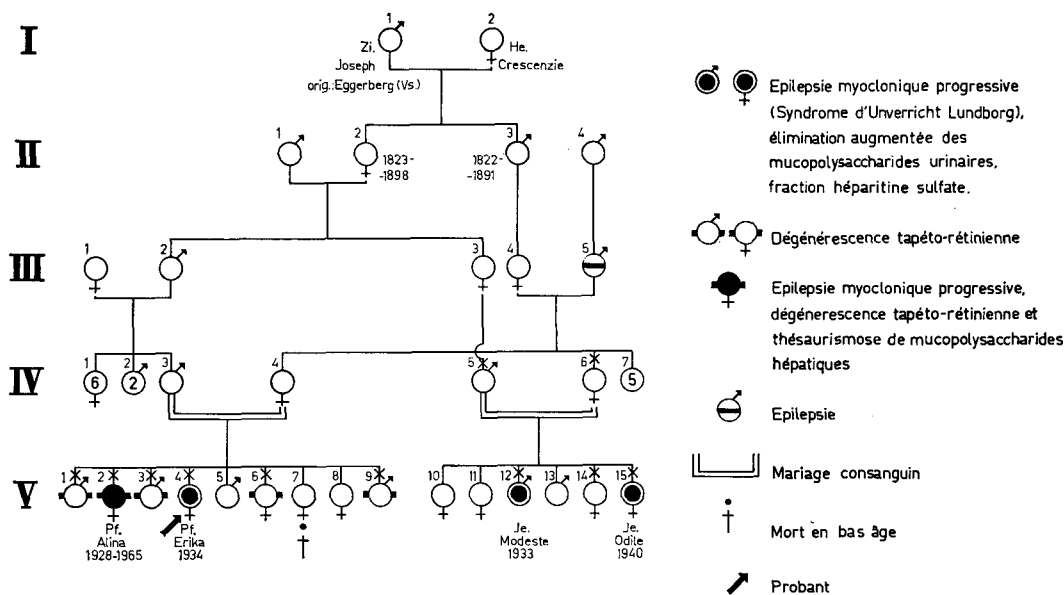


Fig. 4. Arbre généalogique des familles Pf. et Je., atteintes d'épilepsie myoclonique et de dégénérescence tapéto-rétinienne.

III/5, EMILE GI. (1874-1923). A l'âge de 40 ans, apparition de crises épileptiques qui coïncident avec une période marquée par la fatigue physique et les excès de boisson.

Les 17 membres de la quatrième génération ne sont atteints d'aucun trouble neuro-psychiatrique ou ophtalmologique.

V/1, XAVIER PF. (né en 1927).

Status oculaire (Clinique Ophtalmologique de Genève, Pol. N. 31 702).

Vision: O.D.: perception lumineuse douteuse; O.G.: perception lumineuse du côté temporal. Position: faible nystagmus pendulaire; strabisme divergent alternant. Segments ant.: conjonctives, cornées, chambres ant.: sp., légère atrophie de l'iris ddc., cataracte en soucoupe ant. et énorme soucoupe post., vacuoles sous-capsulaires et capsulaires ant. ddc.

F.O.: à la périphérie, rétinopathie pigmentaire typique, mais on ne voit pas le pôle postérieur.

Status neurologique: normal.

EEG: normal.

Diagnostic: rétinopathie pigmentaire et cataracte en soucoupe ant. et post. chez un malade par ailleurs en parfaite santé.

V/2, ALINA PF. (1928-1965). Développement psycho-moteur normal, maladies courantes de l'enfance. A 14 ans, des myoclonies se manifestent dans les régions périoculaire et péri-buccale et dans les membres supérieurs; au début, elles sont de courte durée et rares, puis, par la suite, elles deviennent plus fréquentes. A 17 ans, crise convulsive généralisée nocturne qui se reproduit 3 ou 4 fois l'an; les myoclonies tendent à augmenter, spécialement lors des périodes prémenstruelles. A 18 ans, bradypsychie, troubles du caractère et conduite désinhibée. A l'âge de 22 ans, elle accouche d'une fille naturelle. En 1964, un

status de mal épileptique requiert son hospitalisation; quelques jours plus tard, un état de mal tonique, sans perte de connaissance, se déclenche et provoque de fortes douleurs musculaires. La démarche devient difficile. Des troubles du langage apparaissent. Elle est hospitalisée en mars 1965 à la Clinique Universitaire de Neurologie de Berne (Dir.: Prof. Mumenthaler); elle souffre alors de myoclonies généralisées continues, d'un état d'agitation et de douleurs musculaires affectant tout le corps.

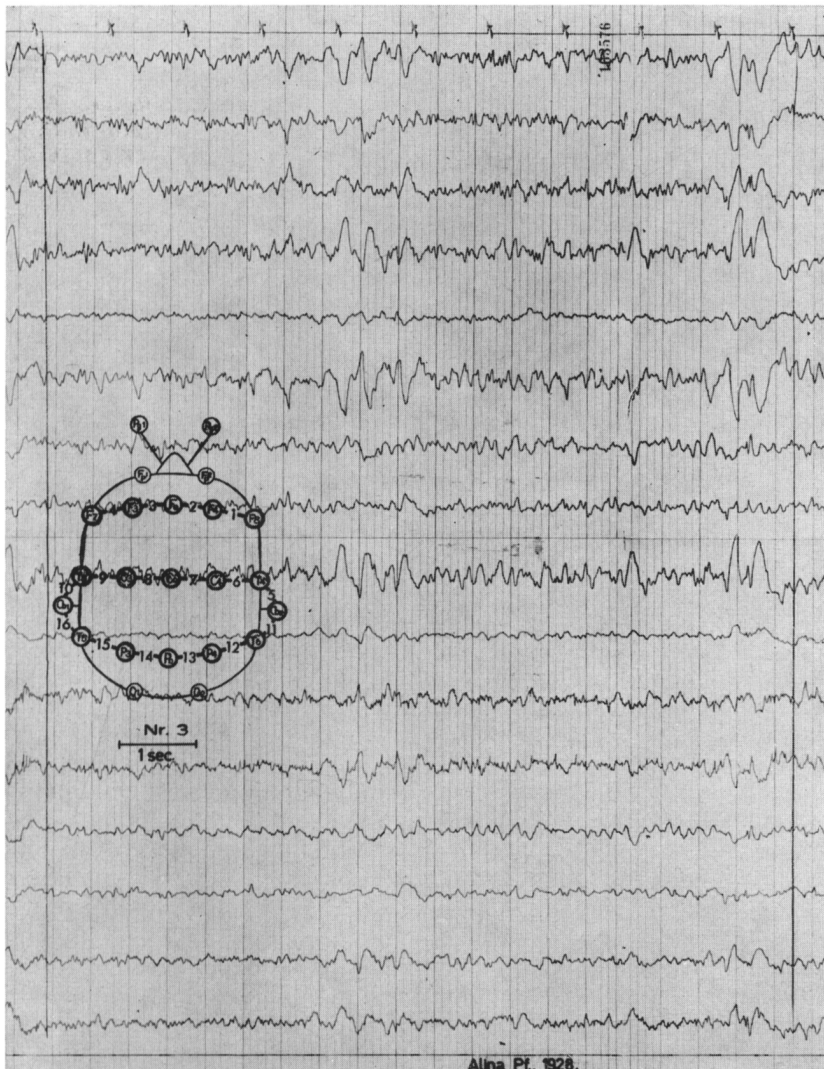


Fig. 5. Alina Pf., 1928-1965 (Fig. 4: V/2). EEG: tracé fondamental dysrythmique avec ondes delta et thêta; apparition de pointes bilatérales, ainsi que de pointes-ondes et polypointes-ondes. Les paroxysmes se groupent en bouffées généralisées.

Status neurologique: normal à l'entrée, en dehors des myoclonies.

Status ophtalmologique: pigmentations typiques de rétinopathie pigmentaire en forme d'ostéoblastes.

ERG: abolie ddc.

Après une amélioration au mois d'avril de la même année, la malade commence à faire de la fièvre et présente à l'analyse une leucocytose. Grâce à un traitement antibiotique, la leucocytose s'abaisse, la fièvre disparaît; on lui administre alors de la prédnisonne. A la fin mai, son état s'aggrave et entraîne le décès. L'examen anatomo-pathologique révèle une tuberculose miliaire aiguë diffuse.

Examen biologique. Sérum: électrolytes, protéines totales sp. Electrophorèse: augmentation des gamma-globulines. SGOT et SGPT: normaux. Sang: vers la fin, lymphopénie; dans le frottis, granulations toxiques. Céruloplasmine: 64.6; cholinestérase: 686/80 à 732/75; créatine-kinase: 0.5; ponction sternale: érythropoïèse et myélopoïèse sp., légère réaction plasmocellulaire. LCR: 20/3 cellules (monocytes avant tout). Protéines totales 36 mg %. Nonne et Pandy, courbe mastix, GOT, GPT, LDH: normaux. Urines: dans les sédiments, on trouve un matériel amorphe, métachromatique, moyennement abondant.

ECG: normal. *EMG*: sans signe d'atteinte neurogène ni myogène.

EEG: tracé fondamental dysrythmique, caractérisé par la présence d'ondes delta et thêta; sur ce tracé apparaissent des paroxysmes de pointes bilatérales dans toutes les dérivations, ainsi que des pointes-ondes et des polypointes-ondes. Les paroxysmes se groupent en bouffées généralisées. Il n'existe pas de réaction d'arrêt (Fig. 5).

Examen anatomo-pathologique (Dr. R. Kraus-Ruppert, Berne). – Tuberculose miliaire aiguë, méningite tbc et péritonite tbc, tuberculose caséuse et nodulaire du lobe inférieur du poumon gauche, spondylite tbc. Dépôts PAS positifs dans le cœur, la rate, les cellules hépatiques et l'hypophyse. Dans le rein, existence de cylindres PAS et Hale positifs. Système nerveux: granulations PAS positives et Hale positives nombreuses dans le putamen, la corne d'Ammon et la glie. On décèle dans le neuropile des corpuscules PAS positifs apparemment libres. La taille de ces corpuscules atteint celle d'un noyau glial. Ces accumulations de mucopolysaccharides, tantôt intra-cellulaires, tantôt inter-cellulaires, ne revêtent à aucun moment la morphologie des corps de Lafora.

V/3, KARL PF. (né en 1931).

Status oculaire (Clinique Ophtalmologique de Genève, Pol. N. 8611/52). Champ visuel: petit îlot central. La motilité était normale. Cristallin: fines opacités dans la corticale postérieure ddc, pénétrant en profondeur. F.O.: papilles à bords un peu estompés, artères très étroites, veines minces. Gros foyers jaunâtres granuleux avec très fine pigmentation, surtout dans la région maculaire; à la périphérie, pigmentation typique en ostéoblastes, pas très fournie. Il est devenu complètement aveugle au cours des années suivantes.

Diagnostic: rétinopathie pigmentaire avec atteinte maculaire.

V/4, ERIKA PF. (née en 1934). Développement psycho-moteur normal à l'exception d'une énurésie nocturne occasionnelle. A 13 ans, myoclonies et clonies dans les parties distales des membres supérieurs et troubles du langage. Quelques mois plus tard, crises convulsives généralisées nocturnes, se manifestant parfois en salves. Les myoclonies s'étendent aux membres inférieurs et rendent la démarche difficile. L'intensité et la fréquence des myoclonies varient d'un jour à l'autre.

Examen neurologique: légère hypertonie des membres inférieurs. Le trouble de la démarche persiste. Sur le plan psychique, ralentissement et tendance dépressive réactive. La sympto-

matologie se détériore lentement mais progressivement. Les crises convulsives généralisées répondent en principe bien à la thérapeutique anti-comitiale.

Examen biologique: l'hémogramme complet des examens urinaires courants, ainsi que l'examen du LCR, se sont avérés normaux. Les résultats de la détermination de l'élimination urinaire de mucopolysaccharides seront exposés plus loin.

Examen ophtalmologique: vision 1.25 ddc. F.O. normal. ERG: $210\mu V$.

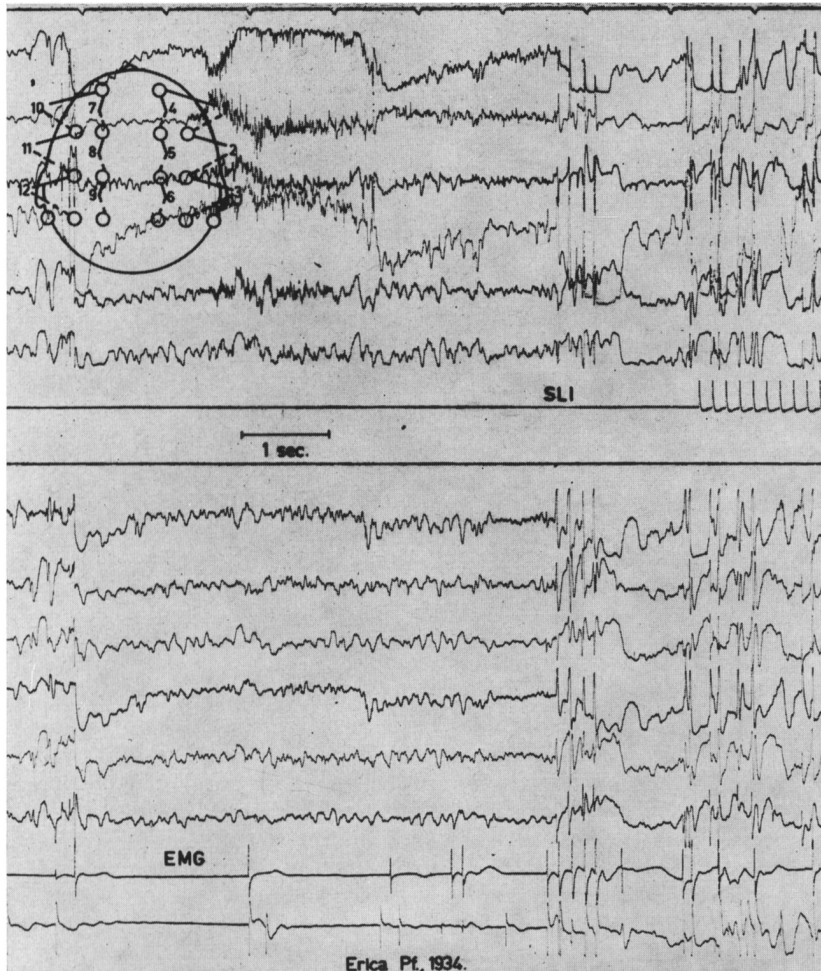


Fig. 6. Erika Pf., 1934 (Fig. 4: V/4). EEG: dysrythmie lente avec prédominance d'ondes thêta, bouffées paroxystiques de pointes et polypointes.

EEG: les différents tracés varient très peu et se caractérisent par une dysrythmie lente, avec prédominance d'ondes thêta, et par des bouffées paroxystiques de pointes et de polypointes, extrêmement sensibles aux stimulations externes. La stimulation lumineuse inter-

mittente déclenche également des myoclonies cliniques. Des électrodes de contact placées sur les avant-bras permettent d'observer l'absence de synchronie entre les paroxysmes inscrits sur le scalp et les myoclonies (Fig. 6).

V/6, MARIE-THERÈSE PF. (née en 1941).

Status oculaire (Clinique Ophtalmologique Universitaire de Genève, Pol. N. 31 704). Vision: mouvements de la main ddc. Cristallin: cataracte polaire postérieure ddc. F.O.: vaisseaux rétrécis, points blancs au pôle post. et pigmentation discrète en forme d'ostéoblastes à la périphérie. ERG: aboli ddc, même à la stimulation forte.

Diagnostic: fond d'œil intermédiaire entre une rétinopathie ponctuée albescente et une rétinopathie pigmentaire.

Status somatique et neurologique: normal.

V/9, HANS PF. (né en 1948).

Status oculaire (Clinique Ophtalmologique de Genève, Pol. N. 4 175/62; 1 1881/1965; 31 703/1967).

1967: vision O.D. 4/50, O.G. 0.2. Segments ant. et cornée: sp. Fond d'œil: papille bien délimitée et de couleur normale, artères de calibre légèrement rétréci. Nombreux petits foyers blancs diffus sur toute la rétine et la région maculaire; à la périphérie, quelques rares pigments en forme d'ostéoblastes. ERG: O.D. 10 μ V; O.G. 30 μ V.

Diagnostic: rétinopathie ponctuée albescente avec atteinte maculaire.

Status somatique et neurologique: normal.

3.2.2. Famille 2B

V/12, MODESTE JE. (né en 1933). Développement psycho-moteur et pondéral normal. A l'âge de 14 ans, apparition de crises convulsives généralisées suivies de myoclonies et de clonies intercritiques. Les accidents paroxystiques se manifestent principalement au réveil. Les crises comitiales surviennent quotidiennement pendant les premiers mois, puis on observe une diminution à la suite d'une thérapeutique spécifique. Les myoclonies présentent à l'époque des accalmies complètes. On remarque des modifications du caractère avec des crises d'agitation psycho-motrice. En 1949, les myoclonies s'étendent, les périodes d'accalmie s'espacent et les crises convulsives généralisées deviennent hebdomadaires malgré la thérapeutique. Le status neurologique est alors normal, à l'exception d'une légère ataxie et d'une hyperréflexie rotulienne. Débilité mentale légère. Le tableau clinique se détériore nettement en 1958; le malade doit être interné dans un hôpital psychiatrique. L'intensité des clonies des membres inférieurs provoque des chutes, qui entraînent des blessures graves. En 1967, la comitialité reste très active, associant crises convulsives généralisées tonico-cloniques et salves myocloniques pluri-hebdomadaires. Sur le plan psychiatrique, affaiblissement démentiel important. Parfois, apparition de phases dépressives réactionnelles. A l'examen neurologique, hypotonie musculaire généralisée, ataxie locomotrice franche; la parole est scandée, explosive et parasitée par des myoclonies buccales, linguales et vélopalatines. F.O.: normal.

Examen biologique: hémogramme complet sp. Urines (examens courants): sp. Electrophorèse: protéines, sérum et liquide céphalo-rachidien normaux. Le résultat de l'élimination des mucopolysaccharides urinaires sera donné plus loin.

EEG: le malade a été examiné à plusieurs reprises dès 1958. Les électroencéphalogrammes sont pratiquement inchangés; ils montrent un tracé de base perturbé par une dysrythmie lente, d'abord à prédominance d'ondes thêta, puis à prédominance d'ondes delta. Les paroxysmes pointes-ondes et polypointes-ondes des premiers tracés cèdent la place à des

pointes brèves, mono-, di- ou triphasiques, d'allure corticale, parfois isolées, parfois en courtes bouffées généralisées, synchrones et symétriques dans les deux hémisphères. Les décharges de pointes sont le plus souvent indépendantes des secousses myocloniques, lesquelles sont soit parcellaires, soit massives, et n'ont pas toujours de traduction sur le scalp (Fig. 7).

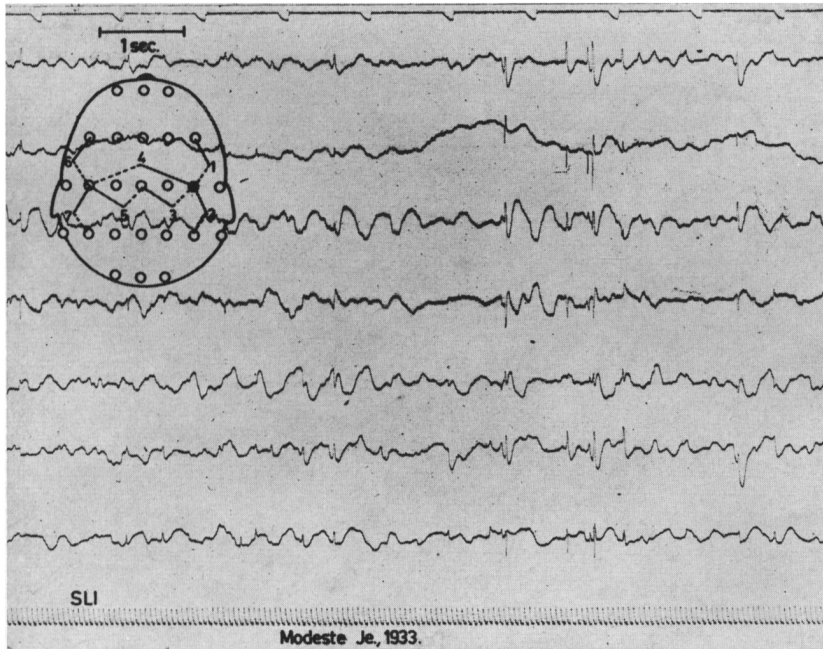


Fig. 7. Modeste Je., 1933 (Fig. 4: V/12). EEG: dysrythmie lente du tracé de base avec prédominance d'ondes thêta et delta. Paroxysmes de pointes-ondes et polypointes-ondes suivis de pointes brèves, mono-, di- ou triphasiques.

V/15, ODILE JE. (née en 1939). Développement pondéral et psycho-moteur normal. Maladies banales de l'enfance. A l'âge de 14 ans, crise épileptique généralisée tonico-clonique; d'abord les manifestations comitiales sont espacées, puis elles augmentent en fréquence. A 15 ans, apparition de myoclonies et de clonies aux membres supérieurs et au visage, évoluant avec alternance de bons et mauvais jours, et augmentant durant les périodes pré-menstruelles. Ces manifestations s'accompagnent de troubles du caractère (fugue, tentative de suicide aux barbituriques), qui rendent l'hospitalisation psychiatrique nécessaire. Le tableau clinique évolue progressivement. Les accès myocloniques débouchent sur de véritables états de mal myoclonique qui peuvent donner lieu à des crises convulsives généralisées de type tonico-clonique ou clonique. La détérioration intellectuelle est de plus en plus marquée.

Examen neurologique: ataxie locomotrice, myoclonies. Parfois, plurifasciculations.

Status ophtalmologique: sans particularité.

Examen biologique: hémogramme complet normal; électrophorèse de sérum normale.

Examen d'urine de routine: normal. Elimination de mucopolysaccharides urinaires: voir les résultats plus loin.

EEG: tracé fondamental caractérisé par une dysrythmie lente fréquemment entremêlée de rythmes bêta (médication anti-épileptique). Sur ce tracé de base perturbé, on observe des décharges d'ondes lentes généralisées, bilatérales, symétriques et de courte durée, accompagnées de pointes brèves. La stimulation lumineuse intermittente entraîne des décharges généralisées de pointes et de polypointes de bas voltage. A ce moment-là, la patiente présente des secousses cloniques massives. Un examen électroencéphalographique en état de sommeil physiologique donne les résultats suivants: les stades électroencéphalographiques du sommeil sont mal définis; une activité irritative diffuse fruste persiste, se renforçant considérablement dans la phase précédant le réveil (Fig. 8).

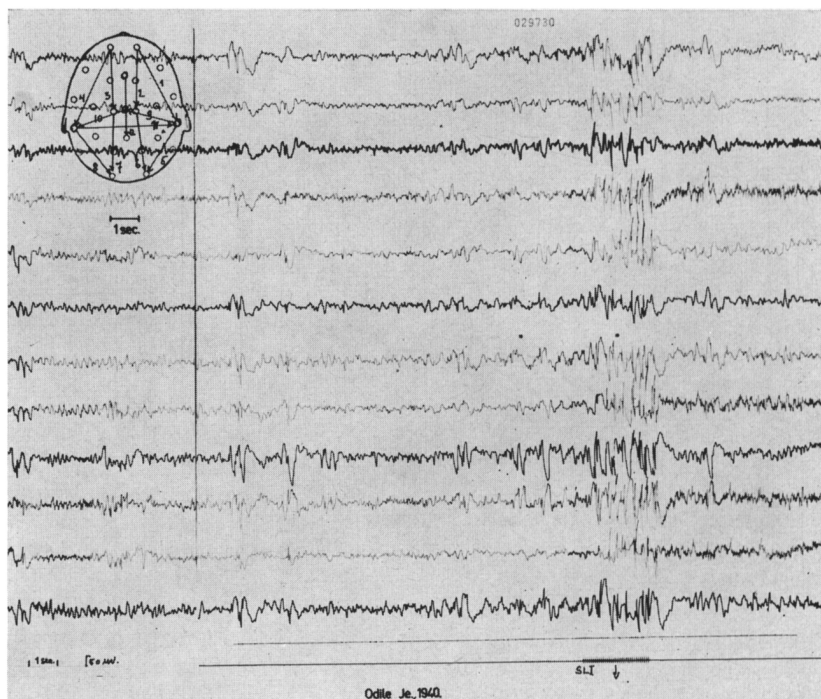


Fig. 8. Odile Je., 1940 (Fig. 4: V/15). EEG: dysrythmie lente du tracé fondamental, fréquemment entremêlée de rythme bêta. Décharges d'ondes lentes généralisées bilatérales, brèves et symétriques, accompagnées de pointes brèves.

3.3. FAMILLE 3 (Fig. 9)

Familles Ga. (originaire de Noville, Rennaz et Villeneuve, Vd) et Bi. (orig. de St. Maurice, canton du Valais).

Partant du probant III/7, Paul Ga., 1924, nous avons remonté deux générations sans parvenir à découvrir un quelconque lien de consanguinité. La mère du ma-

lade, Emilie B., 1888-1934 (II/5), était atteinte d'épilepsie myoclonique. Aucun autre membre de la famille n'a souffert de troubles neurologiques ou psychiatriques.

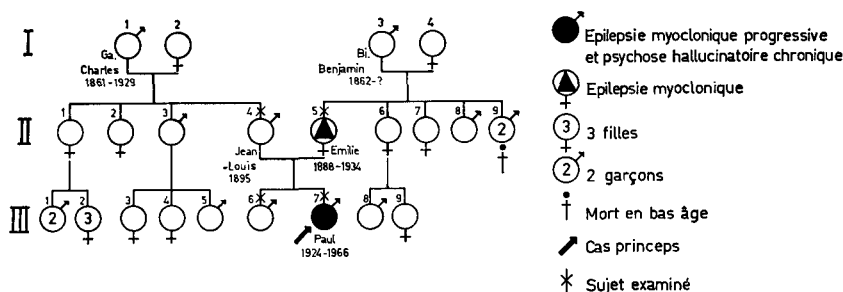


Fig. 9. Arbre généalogique des familles Ga. et Bi., atteintes d'épilepsie myoclonique progressive et d'épilepsie myoclonique.

II/5, EMILIE BI. (1884-1934). Les renseignements que nous possédons sur sa naissance, son enfance et son adolescence sont fragmentaires. Toutefois, il semble qu'il n'y ait eu aucun antécédent pathologique. A l'âge de 18 ans sont apparues des clonies segmentaires de courte durée aux membres supérieurs. Ces secousses augmentent en fréquence et en intensité et s'étendent au cou, au tronc, et aux membres inférieurs. Puis, elles deviennent si aiguës qu'elles provoquent la chute de la malade sans toutefois occasionner des troubles de la conscience. Ces décharges cloniques massives revêtent un caractère paroxystique. Elles sont fortement photosensibles, et même la lumière du soleil peut les déclencher. La démarche devient même impossible les jours de forte luminosité. Parfois, les clonies surviennent pendant le sommeil; ces manifestations tendent à s'accentuer et peuvent même dégénérer en status de mal myoclonique sans jamais s'accompagner d'altérations psychiques. A part une légère raideur des membres, la malade ne présente pas de signe cérébelleux ou extrapyramidal. On ne constate ni troubles du langage ni affaiblissement mental ou psychique. Elle meurt à l'âge de 46 ans d'une métastase d'un cancer de sein dont on l'avait opérée deux ans plus tôt.

III/7, PAUL GA. (1924-1966) *Proband*. Développement psycho-moteur normal, maladies habituelles de l'enfance, scolarité brillante, strabisme convergent à l'œil gauche, opéré en 1935. A l'occasion du décès de sa mère et du remariage de son père, il éprouve des difficultés d'adaptation au foyer paternel; les différents placements familiaux dont il fait l'objet lui causent des traumatismes psychiques importants. A l'âge de 17 ans, crise clonique sans perte de connaissance, suivie peu après de myoclonies arythmiques et asynchrones survenant en salves et de courte durée. Les crises cloniques, assorties de chutes, mais dénuées d'effet sur le psychisme, se renouvellent. Deux ans plus tard, les crises cloniques se transforment en crises tonico-cloniques avec perte de connaissance et apparition d'absences atypiques. En 1957, les crises cloniques adoptent un rythme pluri-hebdomadaire, tout en conservant la même symptomatologie; les myoclonies en salves deviennent, elles, pluri-quotidiennes, tandis que les crises convulsives généralisées tonico-cloniques

s'espacent. L'examen neurologique pratiqué à cette époque révèle une diminution de l'audition du côté droit, une atrophie musculaire, des réflexes tendineux polycinétiques aux membres inférieurs, ainsi qu'un clonus rotulien et achilléen; le Rossolimo est quelquefois positif. Ce sont les clonies et les myoclonies qui entravent sérieusement la marche, puisqu'on ne trouve aucun signe cérébelleux. F.O.: normal. Le tableau clinique continue à évoluer et, l'année suivante, le patient, sujet à des hallucinations visuelles, commence à entretenir des idées délirantes, mal structurées; notons que ces troubles psychiques se greffent sur

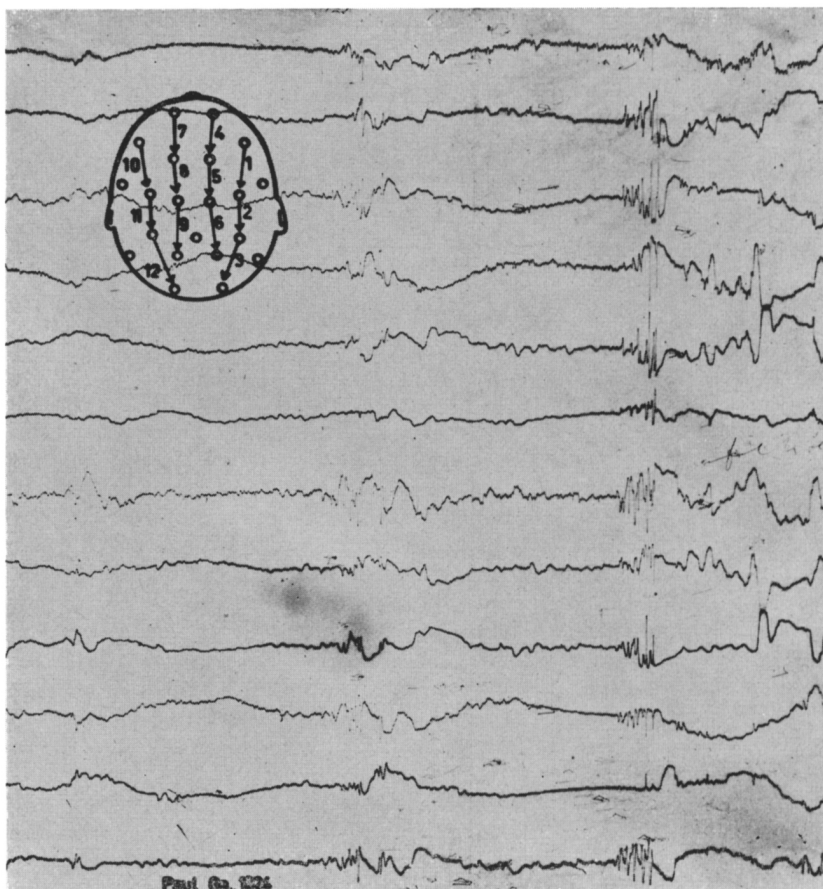


Fig. 10. Paul Ga., 1924 (Fig. 9: III/7). EEG: tracé de base polymorphe avec dysrythmie lente; bouffées d'onde delta et de polypointes-ondes.

une détérioration intellectuelle progressive. Au cours des deux dernières années de sa vie, notre malade devient totalement invalide en raison des myoclonies pratiquement ininterrompues; son langage finit par être incompréhensible, haché, voire explosif. Les crises cloniques sont pluri-journalières, tandis qu'une hypertonie apparaît aux membres supérieurs, au cou et au tronc. Les mouvements volontaires sont asynergiques. Un mois avant le décès,

un état de démence et de marasme s'instaure. Les myoclonies et les clonies disparaissent lors de la dernière semaine.

Examen biologique: les différents hémogrammes ont toujours été normaux pendant les cinq dernières années d'existence; il en est de même pour l'électrophorèse des protéines dans le sérum et le LCR. Enfin les analyses courantes d'urines n'ont jamais présenté d'anomalies.

EEG. Plusieurs contrôles électroencéphalographiques ont été effectués pendant les cinq dernières années de vie; ils offrent tous, à l'exception de variations insignifiantes, les mêmes caractéristiques: un tracé de base polymorphe avec une dysrythmie lente, sur lequel s'inscrivent des bouffées d'onde delta plus ou moins longues, prédominant tantôt à droite, tantôt à gauche, ainsi que des bouffées de polypointes-ondes; la stimulation lumineuse intermittente déclenche des bouffées de polypointes généralisées; les différents enregistrements, que nous avons associés à des dérivations musculaires, ne nous ont pas permis de définir clairement les relations entre décharges corticales et myocloniques (Fig. 10).

Examen anatomo-pathologique (Service de Neuro-pathologie, Lausanne, Dr. Th. Rabinowicz). Diagnostic: broncho-pneumonie, atrophie généralisée du cortex cérébelleux, gliose du noyau dentelé droit.

Examen histologique du cerveau: écorce cérébrale, y compris l'écorce ammonienne, sp. Noyaux gris centraux sp. Cervelet: atrophie importante du cortex, touchant d'une façon symétrique les trois couches corticales des deux côtés et le vermis. Gliose du dentelé droit sans perte neuronale nettement appréciable. Pont et œil: sp. Bulbe: il y a un net épaississement glial du plancher du IV^e ventricule. Les olives paraissent quelque peu gliosées, mais pas déshabitées (comme le noyau dentelé). Les corpuscules de Lafora ont été aussi recherchés dans le cœur et dans le foie sans résultat positif.

3.4. FAMILLE 4 (Fig. 11)

Familles Pic. et Im., originaires de Stalden et Gomes, Haut-Valais.

Ces familles ont été déjà étudiées par F. Martin et al (1955). Grâce à nos recherches généalogiques, nous nous sommes rendus compte que II/4, Joséphine Al., était originaire d' Eggerberg, lieu d'origine des familles Pf. et Je., sans que pour autant nous ayons pu établir un lien de parenté entre ces deux souches.

Dans la première et la seconde génération, il n'existe aucun trouble neurologique ou psychiatrique. A la troisième génération, une seule exception, le cas III/7, que nous allons décrire ci-après.

III/7, HERMANN PIE. (né en 1890). Alcoolisme chronique qui n'a provoqué d'ailleurs aucune symptomatologie psycho-organique particulière jusqu'à l'âge de 63 ans. A cette époque, apparition aux membres supérieurs de tremblements mixtes (en situation de repos et intentionnels), de moyenne intensité. Le patient présente en 1967 (77 ans) des tremblements aux quatre membres, spécialement aux membres supérieurs, des clonies palpébrales et des troubles lacunaires de la mémoire; sur le plan affectif, il manifeste une tendance dépressive. L'examen neurologique révèle une bradycinésie, une hypertonie musculaire généralisée discrète et une certaine asynergie des mouvements volontaires élémentaires qui sont mal dirigés et mal calculés. F.O.: sp. En résumé: des signes de détérioration mentale et un tableau neurologique discret, mixte, extra-pyramidal et cérébelleux.

IV/9, ALBERT PIE. (né en 1915). Développement psycho-moteur, scolarité et appren-

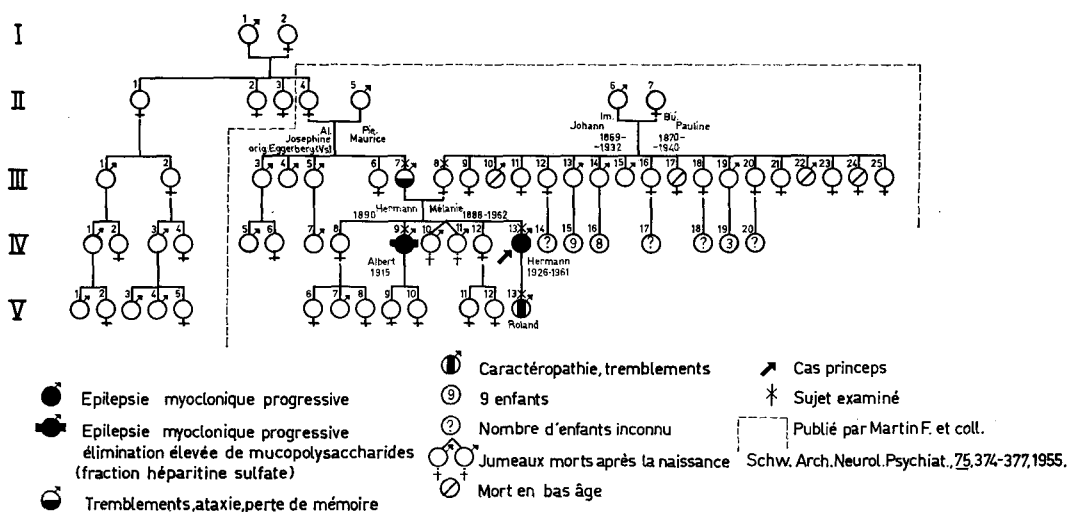


Fig. 11. Arbre généalogique de la famille Pic.-Im., atteinte d'épilepsie myoclonique progressive, de tremblements et d'ataxie.

tissage (mécanicien) normaux. Service militaire (sergent). A l'âge de 22 ans, manifestation bi-mensuelle de secousses cloniques généralisées, de forme paroxystique et de courte durée (5 à 10 minutes), prédominant aux quatre membres et apparaissant de préférence au réveil; elles n'entraînent aucune modification de la conscience mais sont suivies d'une grande fatigue. A 25 ans, crise convulsive généralisée avec perte de connaissance à laquelle succéderont, au cours des années suivantes, quelques rares crises du même type. A 35 ans, premier examen (Dr. F. Martin): décharges cloniques constantes au niveau du bras droit et de l'hémiface gauche. Le reste du status neurologique et psychiatrique est normal. De même, un examen électroencéphalographique pratiqué à cette époque ne révèle rien de particulier. La maladie ne progressera que très lentement. L'intensité et la fréquence des myoclonies et des secousses synergiques augmentent à partir de 1963. Puis il se produit des absences atypiques et des crises partielles, à généralisation secondaire. Le malade est quelquefois sujet à des crises toniques douloureuses mais sans perte de connaissance. En 1964, un status de mal épileptique s'instaure pendant 24 heures. La détérioration mentale et psychique est évidente, et affecte principalement la mémoire; le patient commence à boire et perd son emploi; il essaie de minimiser sa maladie et ceci au prix d'une profonde angoisse. L'examen neurologique ne dévoile aucun signe cérébelleux ou extra-pyramidal; en revanche, les troubles du langage sont clairement décelables. F.O.: normal. Tout l'ensemble du tableau clinique va alors s'aggraver et se traduit par une ataxie cinétique et une impuissance sexuelle. Dès 1967, le malade est gravement handicapé en raison des secousses segmentaires presque constantes et de la fréquence accrue des crises convulsives généralisées; de même les troubles psychiatriques marquent une recrudescence. Précisons enfin que le malade est père de deux filles en bonne santé issues d'un premier mariage; il a, en effet, divorcé en 1945 et s'est remarié en 1963.

Examen biologique. Hémogramme et crase sanguine: normaux. Bordet-Wassermann:

négatif. Créatinine: normale. Azote uréique: normal. Cholestérol total: légèrement augmenté. Phosphatase alcaline: normale. Epreuves hépatiques: sp. Examens d'urines courants: normaux. Examen ORL: hypoacousie de perception bilatérale, probablement d'o-

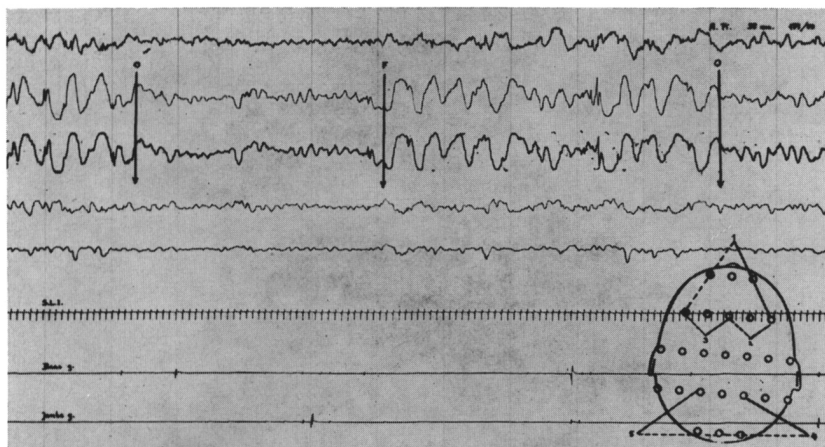


Fig. 12. Albert Pic., 1915 (Fig. 11: IV/9). EEG: dysrythmie lente avec apparition de bouffées bilatérales et synchrones d'ondes lentes; dans certains tracés, on note des pointes et polypointes-ondes.

rigine traumatique (le malade a été victime de quatre accidents du travail: fractures aux jambes droite et gauche, à la clavicule gauche, et fissure vertébrale en 1934, 1941, 1954 et 1962).

Les résultats de la détermination de l'élimination urinaire de mucopolysaccharides seront exposés plus loin.

ECG: normal.

EEG: le tracé électroencéphalographique répété révèle une dysrythmie lente, avec apparition de bouffées bilatérales et synchrones d'ondes lentes, parfois de pointes isolées, et dans certains tracés, de pointes et de polypointes-ondes. Dans le dernier tracé, la réaction d'arrêt a disparu (Fig. 12).

IV/13, HERMANN PIC. (1926-1961) *Probant*. Développement psycho-moteur normal, maladies banales de l'enfance. Dès l'âge de 14 ans, le patient est affligé de secousses cloniques s'étendant simultanément ou successivement à tous les segments du corps. Ces mouvements involontaires sont plus fréquents au réveil. Trois ans plus tard, des crises partielles convulsives à généralisation secondaire se produisent. Elles ne sont pas forcément accompagnées de perte de connaissance; c'est seulement à partir de 1954 que cette dernière devient habituelle. L'affection s'aggrave nettement. Les crises, plus fréquentes, et les myoclonies, plus violentes, ne laissent pour ainsi dire plus de repos au malade et provoquent même, selon les jours, une invalidité totale. A ces troubles paroxystiques s'ajoute un affaiblissement mental progressif doublé de troubles caractériels. Le status neurologique fait état d'une dysarthrie et d'une diadocosinésie lente et irrégulière ddc. Epreuves index-nez et talon-genou perturbées par les myoclonies. Rossolimo présent ddc. Clonus extinguable du pied ddc. Les autres réflexes tendineux sont normaux aux membres supérieurs et inférieurs. La détérioration du

tableau clinique et, en particulier, les troubles caractériels nécessitent l'hospitalisation du malade. Il est décédé dans un service psychiatrique, à la suite d'un suicide aux barbituriques quelques années plus tard.

Examen biologique: l'hémogramme complet et les examens d'urine courants se sont toujours avérés normaux.

EEG. Le premier contrôle est pratiqué en 1950. Il révèle déjà un tracé fortement dysrythmique à composantes prédominantes thêta: sur ce fond perturbé, on aperçoit par moments des décharges symétriques survoltées de type delta; ces ondes lentes se combinent à des polypointes. Les différents tracés pratiqués ultérieurement mettent en relief la persistance de la dysrythmie généralisée lente et la prédominance de paroxysmes de polypointes et de pointes-ondes. Il n'existe pas de synchronie entre les décharges musculaires enregistrées au niveau du bras et les décharges de pointes au niveau cortical (Fig. 13).

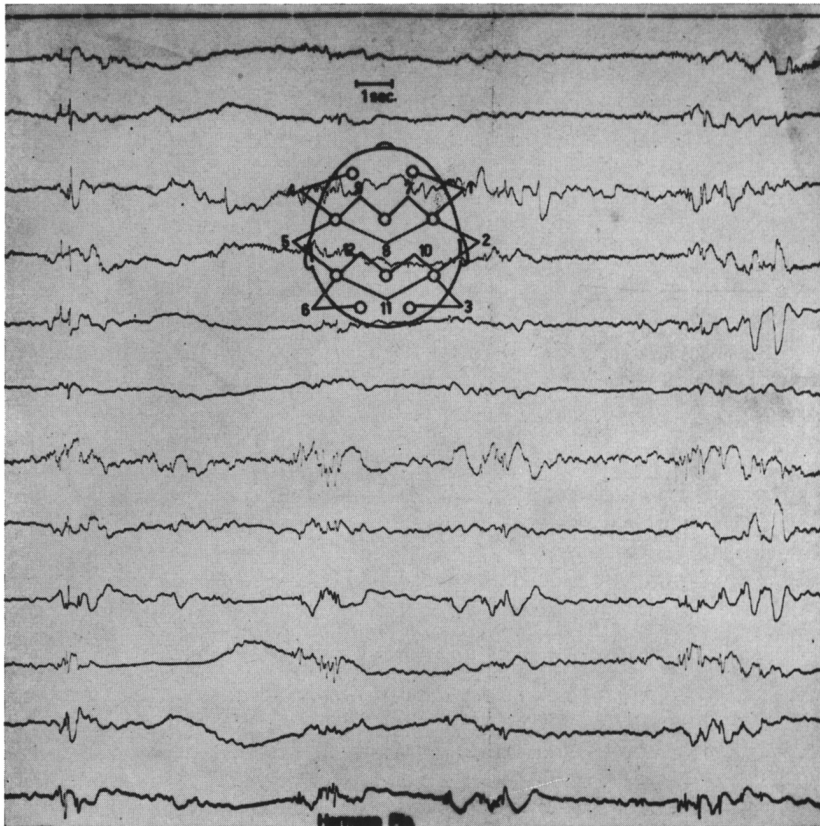


Fig. 13. Hermann Pie., 1926-1961 (Fig. 11: IV/13). EEG: tracé fortement dysrythmique à composantes prédominantes thêta. Décharges symétriques survoltées de type delta combinées avec des polypointes.

Examen anatomo-pathologique (Service de Neuropathologie de Lausanne; Dr. Rabinowicz). Oedème pulmonaire, liquide spumeux dans la trachée et les bronches, légère hypertrophie du cœur, stéatose discrète du foie, atrophie testiculaire, azoospermie.

Examen histologique du cerveau: malformation corticale cérébelleuse à côté des noyaux dentelés. Gliose astrocytaire très prononcée dans divers noyaux du tronc cérébral, du cervelet et dans les noyaux gris-centraux. La localisation des lésions, surtout de la gliose astrocytaire, associée à des altérations neuronales, peut correspondre à ce qui a été décrit dans quelques cas d'épilepsie myoclonique. Il n'y a pas d'inclusion de Lafora dans les neurones et il n'y a pas non plus de signe d'une thésaurismose ou d'une atrophie du cortex cérébelleux. Il s'agit donc ici d'une forme un peu particulière de l'épilepsie myoclonique.

V/13, ROLAND PIE. (né en 1946). Développement psycho-moteur sans particularité. A l'âge de 14 ans, troubles du comportement, fugue, différents vols d'usage. Le garçon présente des troubles caractériels basés sur un complexe d'abandon. On procède en 1961 à une expertise psychiatrique. L'examen neurologique pratiqué à cette occasion montre un léger tremblement présent dans tout le corps, et particulièrement prononcé aux extrémités supérieures et à la tête. Les réflexes tendineux sont très vifs. Le reste de l'examen neurologique et l'électroencéphalogramme n'offrent aucune particularité.

Le patient a été examiné à nouveau en 1967. Nous avons constaté à l'examen neurologique un tremblement émotionnel exagéré, en particulier aux membres supérieurs. Les réflexes patellaires sont polycinétiques, surtout à droite. L'épreuve talon-genou dévoile une asynergie discrète à droite. Hypoacousie bilatérale légère. F.O.: normal. Un nouvel électroencéphalogramme révèle la présence de rythmes en arceaux, le reste du tracé est normal.

3.5. ÉLIMINATION URINAIRE DE MUCOPOLYSACCHARIDES

(Laboratoire de la Clinique Chirurgicale de Genève, Dr. F. Infante)

D'après les résultats, nous avons divisé nos cinq cas en deux groupes:

- 1) avec élimination augmentée d'héparitine-sulfate;
- 2) avec élimination augmentée de chondroïtine-sulfate B.

Rappelons que les MPS urinaires sont constitués, dans la proportion de 70 à 80%, par du chondroïtine sulfate A et C.

3.5.1. Groupe 1

Quantitativement nous avons pu mettre en évidence une élévation de mucopolysaccharides urinaires dans les cas suivants:

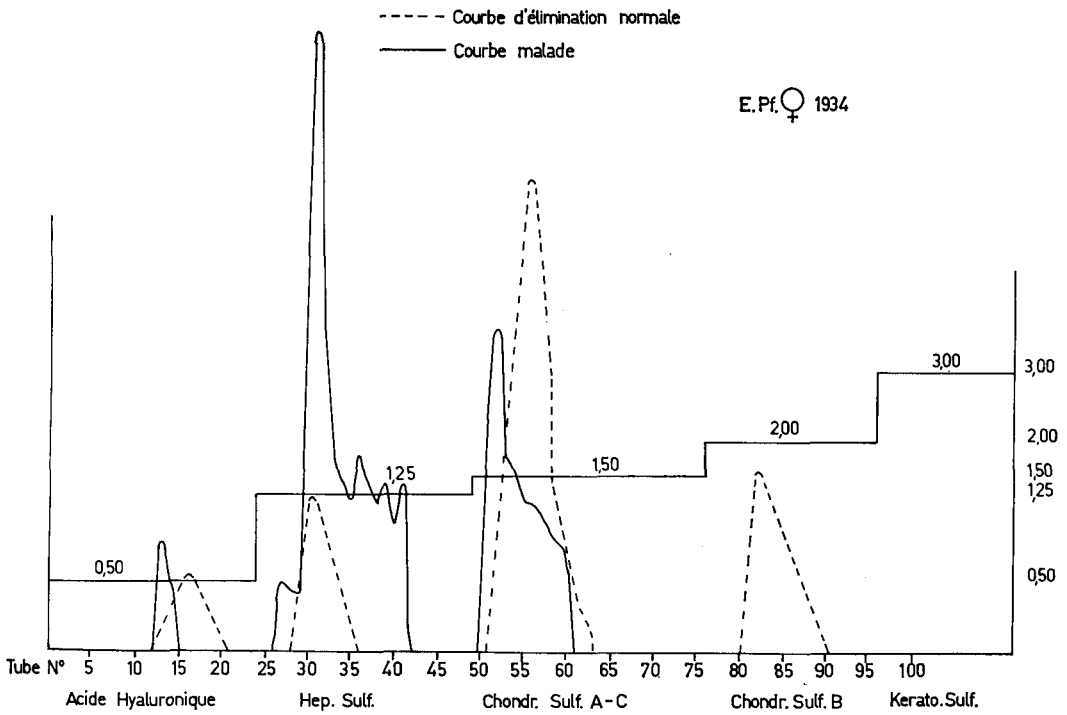
Familles Pf. et Je. (cf 3.2):

- Cas V/4, Erika Pf.: 20 mg de MPS en 24 heures (Fig. 14);
- Cas V/12, Modeste Je.: 40 mg de MPS en 24 heures (Fig. 15);
- Cas V/15, Odile Je.: 78 mg de MPS en 24 heures (Fig. 16).

Familles Pie. et Im. (cf 3.4):

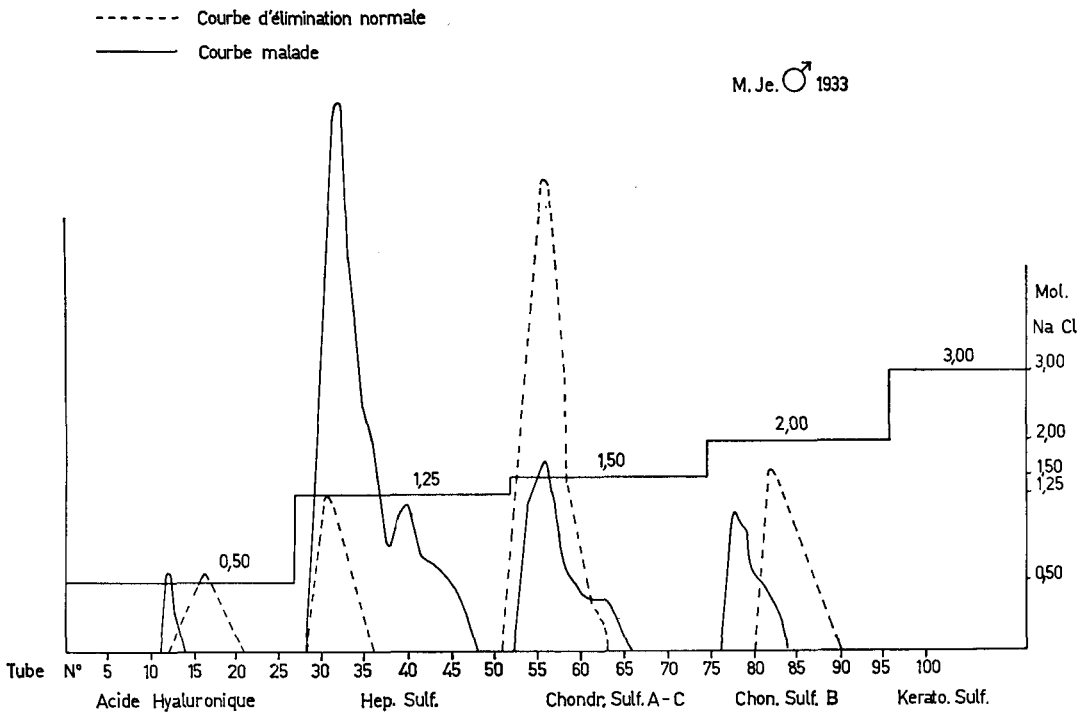
- Cas IV/9, Albert Pie.: 60 mg de MPS en 24 heures (Fig. 17).

Ces résultats ont été obtenus gravimétriquement. Avec cette méthode, les valeurs nor-



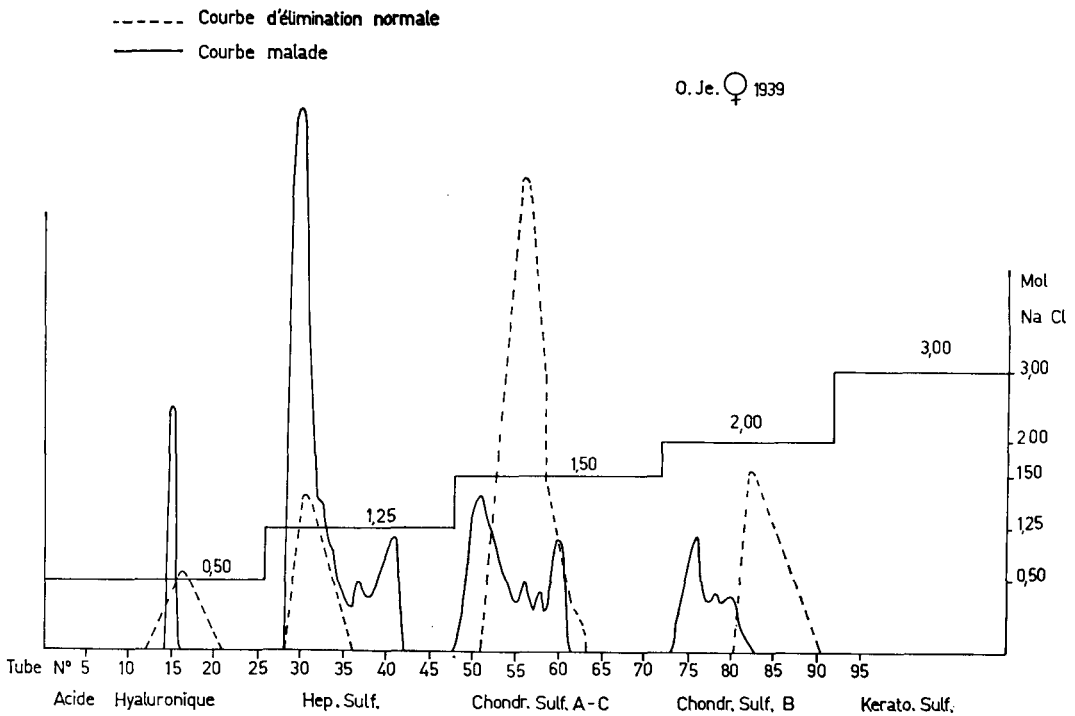
Chromatographie sur colonne de Dowex 1 des MPS urinaires

Fig. 14. Erika Pf., 1934 (Fig. 4: V/4). Chromatographie sur colonne de Dowex 1 des mucopolysaccharides urinaires (20 mg/24h).



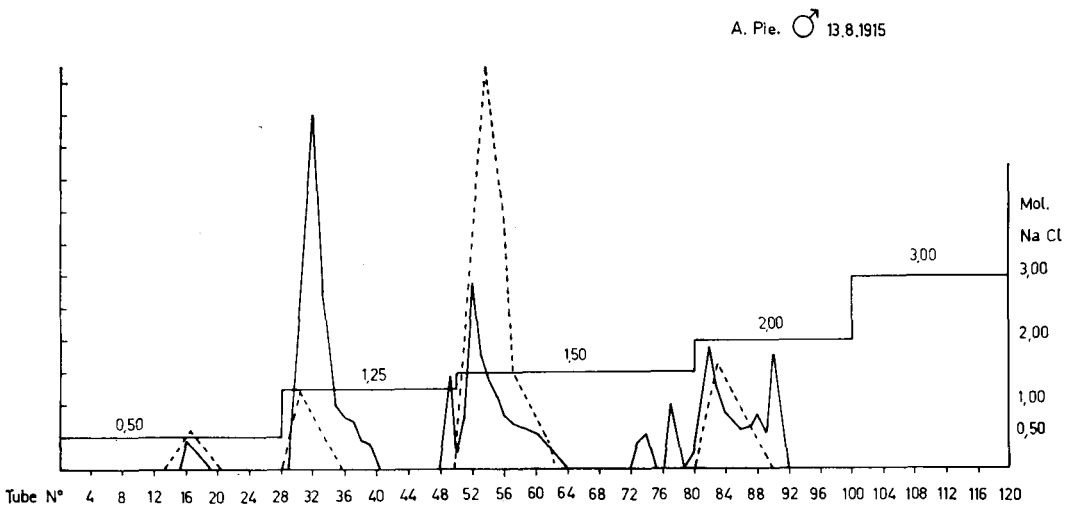
Chromatographie sur colonne de Dowex 1 des MPS urinaires.

Fig. 15. Modeste Je., 1933 (Fig. 4: V/12). Chromatographie des mucopolysaccharides urinaires (40mg/24h).



Chromatographie sur colonne de Dowex 1 des MPS urinaires.

Fig. 16. Odile Je., 1939 (Fig. 4: V/15). Chromatographie des mucopolysaccharides urinaires (78mg/24h).



Chromatographie sur colonne de Dowex 1 des MPS urinaires.

Epilepsie myoclonique familiale progressive.

Fig. 17. Albert Pie., 1915 (Fig. 11: IV/9). Chromatographie des mucopolysaccharides urinaires (60 mg/24h).

males varient entre 8 et 12mg MPS en 24 heures. Par fractionnement sur colonne de Dowex 1, nous avons trouvé qu'une fraction importante était éluée par le NaCl 1.25 M. Cette fraction n'est pas attaquée par la hyaluronidase et ses produits d'hydrolyse montrent la présence d'acide glycuronique et de glucosamine. Ceci nous incite à penser qu'il s'agit d'héparitine-sulfate.

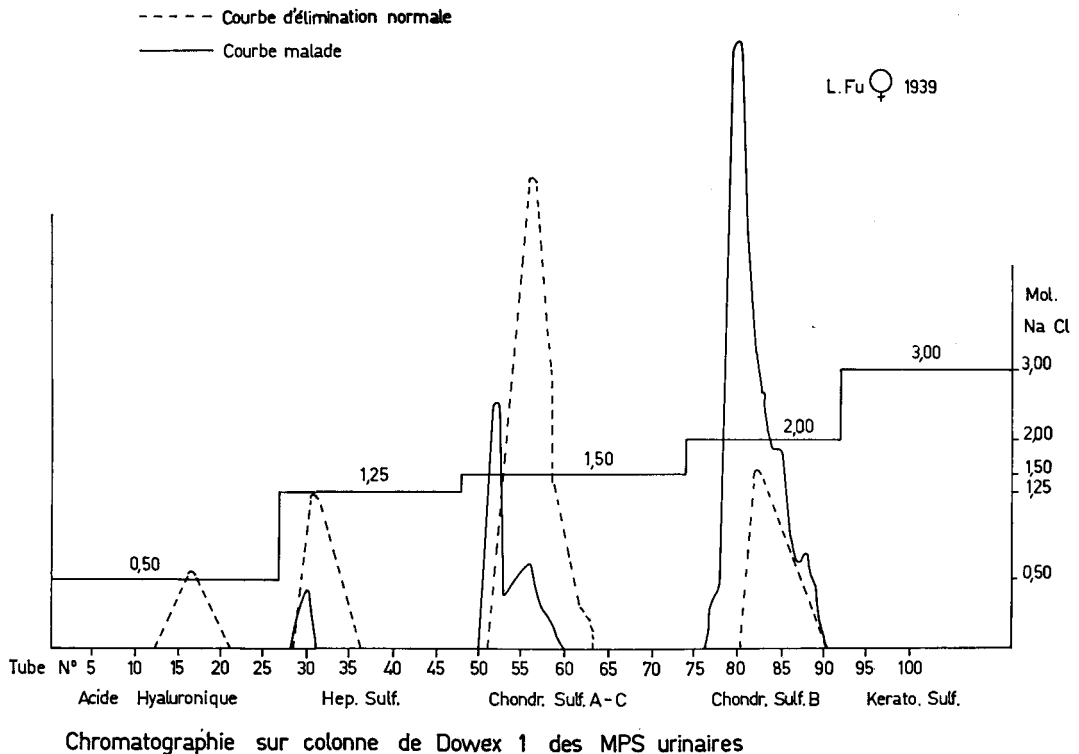


Fig. 18. Léa Fu., 1939 (Fig. 1: IV/6). Chromatographie des mucopolysaccharides urinaires (10mg/24h).

3.5.2. Groupe 2

Familles Fu. et Ro. (cf 3.1):

Cas IV/6, Léa Fu.: 10 mg de MPS en 24 heures (Fig. 18).

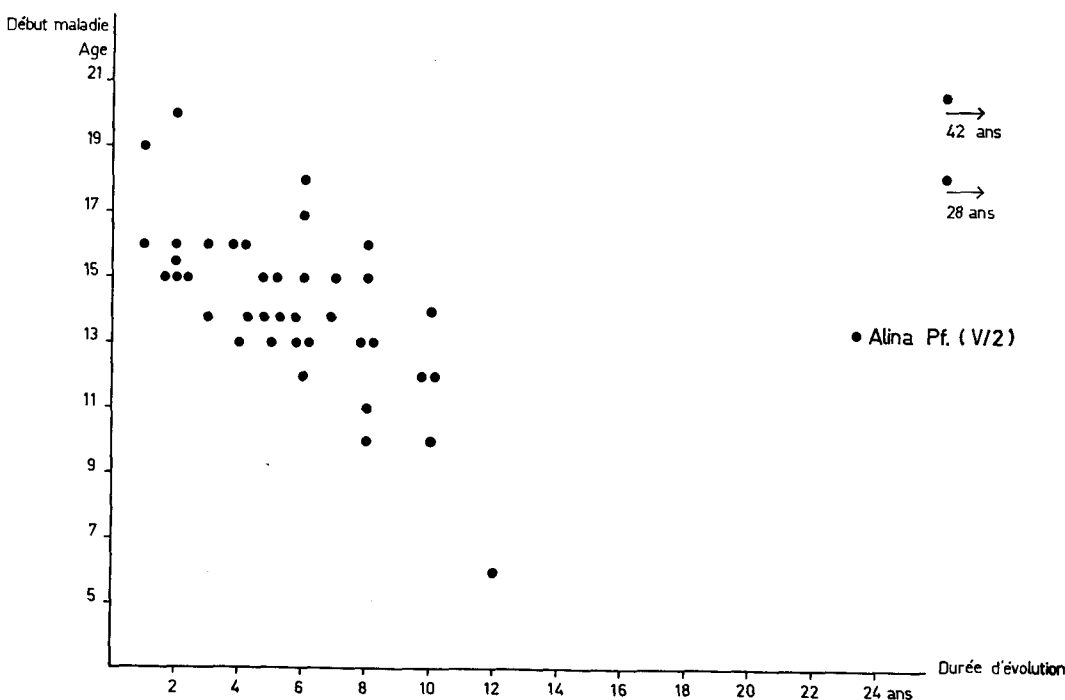
Ce résultat est quantitativement normal, mais par fractionnement sur colonne de Dowex 1, une fraction importante est éluée par le NaCl 2.00 M.

La substance n'est pas attaquée par la hyalurodinase; par chromatographie des produits d'hydrolyse on démontre la présence d'acide iduronique. Nous en déduisons qu'il s'agit de chondroïtine-sulfate B.

4. Discussion

4.1. HÉRÉDITÉ

Lundborg émet en 1912 l'hypothèse suivante: la maladie serait due à un gène récessif qui transmettrait conjointement l'épilepsie et les myoclonies. Weinberg (Halliday, 1967) applique sur le matériel de Lundborg la méthode du probant et obtient ainsi un chiffre d'incidence de 25.1%, ce qui confirme une hérédité récessive. En 1937, Pintus passe en revue la littérature et parvient aux mêmes résultats. D'autres cas présentant une forme d'hérédité dominante autosomique ont été décrits par Hartung (1920), Sato (1929), Grinker et al (1938), Ioka-Okaba (1957), Vogel et al (1965). Delaunois étudie en 1956 une famille à hérédité dominante dont le probant, selon lui, serait un cas intermédiaire entre le syndrome de Ramsay-Hunt et celui d'Unverricht-Lundborg. Tous les cas à hérédité dominante appartiennent à la forme d'évolution lente.



Epilepsie myoclonique familiale progressive avec corps de Lafora.

D'après Novelletto 1958, Van Heycop 1963, Seitelberger et col. 1964, Roger et col. (1) 1965, Schwarz et Yanoff (2) 1965, Vogel et col. 1965.

Fig. 19. Epilepsie myoclonique familiale avec corpuscules de Lafora. Age de manifestation et durée de la maladie d'après divers auteurs.

A l'exception d'une famille observée en 1965 par Vogel et al, tous les cas de la littérature présentant des corpuscules de Lafora appartiennent à la forme d'hérédité récessive et se caractérisent par une évolution maligne (Fig. 19). La première famille que nous avons mentionnée (Famille Fu.-Ro., Fig. 1) semble appartenir à la forme récessive: les parents sont indemnes et seuls une sœur et un frère sont atteints. Quoique non prouvée, la consanguinité ne semble guère faire de doute, comme nous l'avons signalé plus haut. L'existence d'autres cas d'épilepsie non myoclonique dans la même famille étaye l'affirmation de Kehrer (van Bogaert, 1929), selon laquelle il peut y avoir dans la même souche des cas d'épilepsie non myoclonique. Quant à la famille Pf.-Je. (Fig. 4), étant donné la consanguinité existante, la transmission récessive ne fait aucun doute. Cette dernière famille offre, d'un point de vue génétique, la particularité suivante: des cas de dégénérescence tapéto-rétinienne et d'épilepsie myoclonique progressive coexistent à l'intérieur d'une même fratrie. Alabastro (1947) est le seul auteur de la littérature à signaler le cas d'une autre famille douée des mêmes caractéristiques. Selon lui, cette famille, déjà étudiée en 1938 par Vercelli, correspondrait à une forme dominante associant épilepsie myoclonique progressive et rétinite pigmentaire, et elle serait transmise par un gène d'action pléiotropique. En ce qui concerne notre famille Pf.-Je., cette hypothèse ne peut être valablement retenue. Franceschetti et Klein (1941, 1947, 1948, 1950 et 1968), à l'issue d'une revue complète de la littérature, s'aperçoivent que les dégénérescences tapéto-rétiniennes et les hérédo-ataxies s'associent fréquemment; cela les conduit à admettre, à titre d'hypothèse, l'existence d'un même facteur génotypique, d'action polyphénique. Cependant, dans le cas de l'épilepsie myoclonique progressive, il n'est pas exagéré de dire que son association avec les dégénérescences tapéto-rétiniennes est vraiment exceptionnelle, puisqu'un seul cas semblable est décrit dans la littérature. Aussi sommes-nous en droit de nous demander si, en l'occurrence, il n'y aurait pas une association fortuite de deux syndromes à transmission héréditaire récessive.

En ce qui concerne la famille Ga.-Bi. (Fig. 9), deux formes de transmission héréditaire peuvent être retenues:

1) la forme dominante; le cas II/5, mère du probant (Emilie Bi.) correspondrait alors à une épilepsie myoclonique à son début, dont l'évolution complète aurait été interrompue par le décès, à un âge relativement jeune (46 ans);

2) la forme récessive; le cas précité (II/5, Emilie Bi.) ne constituerait alors qu'une manifestation clinique à l'état hétérozygote, ce qui expliquerait le cours plutôt bénin de la maladie.

Il est bien difficile de se prononcer sur cette question. Pour notre part, nous penchons plutôt pour la première hypothèse, selon laquelle il s'agit d'une hérédité dominante autosomique. D'après la classification de Vogel et al (1965), la forme observée dans cette famille appartiendrait au *type Hartung*, caractérisé par une grande variabilité intra-familiale au point de vue manifestation clinique et évolution. Dans le seul cas de ce type où fut pratiqué un examen anatomo-pathologique, il n'a pas été possible de déceler des corpuscules de Lafora.

Notre dernière famille (famille Pie.-Im., Fig. 11) est caractérisée par la manifes-

tation de troubles myocloniques chez deux frères (IV/9 et 13), apparus vers 22 ans chez l'aîné et à 14 ans chez le cadet et s'aggravant progressivement au cours de l'évolution de la maladie par l'adjonction de crises convulsives généralisées et d'une détérioration mentale. L'examen anatomo-pathologique effectué chez le cadet n'a pas révélé l'inclusion de corpuscules de Lafora dans les neurones, mais plutôt des altérations cérébelleuses du type malformations, ainsi qu'une gliose astrocytaire très marquée dans les divers noyaux du tronc cérébral. Quant à l'hérédité de l'affection, elle peut également être interprétée de deux façons différentes:

1) *Forme récessive*: dans ce cas, il faut admettre que le père des frères atteints (III/7, Hermann Pie., 1890), qui ne présentait que des signes neurologiques discrets apparus vers un âge avancé (tremblement, bradycinésie, dysmétrie des mouvements à partir de 63 ans), ait souffert d'un syndrome psycho-organique indépendant d'une épilepsie myoclonique et dû principalement à un alcoolisme chronique;

2) *Forme dominante*: en effet, l'apparition de symptômes discrets chez le fils du cadet (V/13, Roland Pie., 1946), sous forme de troubles du comportement, d'un tremblement léger et d'une certaine asynergie, ne permet pas d'exclure ce mode d'hérédité.

Quant à la répartition des sexes, nous relevons, dans nos arbres généalogiques, une proportion d'atteints de 5 hommes pour 5 femmes. La littérature ne fait également état d'aucune préférence de sexe.

4.2. CLINIQUE

Indépendamment de son évolution ultérieure, le syndrome se manifeste à l'âge de la pré-puberté ou à l'adolescence (entre 9 et 17 ans). Un seul de nos cas fait exception à cette règle: Albert Pie. (IV/9, Fig. 11), chez lequel l'affection a commencé seulement vers 22 ans, alors que, chez son frère Hermann (IV/13), les secousses cloniques étaient déjà remarquées à l'âge de 14 ans. Cette variabilité intra-familiale de l'âge de manifestation s'observe souvent dans des affections hérédo-dégénératives du système nerveux central. Des cas d'apparition tardive d'épilepsie myoclonique ont d'ailleurs été cités par Emma et Bondavalli (1943) et Vogel et al (1965).

Le syndrome évolue selon deux formes: *maligne* (de 2 à 10 ans) ou *lente* (de 12 à 25 ans); tous nos cas correspondent à la deuxième.

Le syndrome d'Unverricht-Lundborg se caractérise par des manifestations comitiales polymorphes: crises convulsives, habituellement à généralisation secondaire, absences complexes (myocloniques, atoniques, etc), et, dans les derniers stades, crises de myoclonies majeures. Lundborg fait observer en 1903, dans sa description classique de l'évolution à trois stades, qu'au cours du premier stade, les crises épileptiques surgissent presque toujours durant le sommeil. La littérature, en revanche, mentionne de nombreux cas n'obéissant pas à ce principe. En ce qui nous concerne, nous avons remarqué que, chez quatre de nos malades, l'observation de Lundborg se vérifie.

Dans les formes malignes, ce sont les manifestations comitiales qui constituent en général le premier symptôme de la maladie, tandis que, dans les formes lentes, ce sont

fréquemment les mouvements involontaires qui remplissent ce rôle, comme cela se produit chez quatre de nos malades.

Les descriptions classiques soulignent que les mouvements involontaires étaient en fait des myoclonies arythmiques, asymétriques, asynchrones et asynergiques. Cordier et al (1949), à l'occasion d'une étude complète du syndrome, signalent qu'en plus des myoclonies, il existe des clonies synchrones ou asynchrones, bilatérales ou latérales, à synergie normale. Quant à nous, après avoir passé en revue les données de la littérature, nous croyons que des manifestations plurifasciculaires peuvent également apparaître et que les trois phénomènes mentionnés — myoclonies, clonies et plurifasciculatons — peuvent très bien coïncider chez un même malade. Enfin, nous avons constaté dans tous nos cas la prédominance des phénomènes cloniques sur les myoclonies et les plurifasciculatons. Dans trois cas, les mouvements involontaires étaient parfois douloureux, fait qui avait déjà été relevé par Lundborg.

Les troubles psychiques du syndrome, tels qu'ils sont décrits dans la littérature, peuvent s'énumérer de la façon suivante.

Pour la *forme maligne*: précoces et polymorphes — troubles de caractère, épisodes confuso-oniriques, détérioration progressive, bradypsychie se traduisant cliniquement par un allongement du temps de latence demande-réponse.

Pour la *forme lente*: détérioration progressive, lenteur avec troubles de caractère et de l'émotivité; ces derniers sont en partie secondaires à la situation relationnelle du malade, le handicap physique jouant alors un rôle déterminant.

Chez nos malades, la bradypsychie et la détérioration mentale sont courantes.

Le cas le moins atteint (Léa Fu., IV/5, Fig. 1) ne souffre que d'une légère bradypsychie et d'une certaine débilité due partiellement à son milieu d'origine, assez primitif. Le cas princeps de la famille Ga.-Bi. (Paul Ga., III/7, Fig. 9) mérite une étude plus approfondie. Notons tout d'abord que, pour certains cas à évolution maligne, la littérature fait état d'hallucinations. Frankenstein, Krabbe, Faber, Baliotti et Corradini (Novelletto, 1958) mentionnent en outre plusieurs cas où l'épilepsie myoclonique progressive est liée à la schizophrénie.

En ce qui concerne la psychose, elle est caractérisée, dans notre cas, par des hallucinations visuelles, des idées délirantes, mal systématisées, centrées autour d'un thème de persécution et greffée sur une détérioration intellectuelle progressive.

Un des cas de la famille Pie.-Im. (Hermann Pie., IV/13, Fig. 11) présente les caractéristiques générales de la forme lente, telles qu'elles ont été exposées plus haut. Ici, le suicide est lié à une phase dépressive réactive, secondaire: le handicap physique et les troubles caractériels du malade rendent son hospitalisation nécessaire; or celui-ci, en raison de sa détérioration, n'est pas en mesure d'assumer une telle situation.

D'autres symptômes neurologiques apparaissant lors des phases terminales ont fait l'objet de descriptions: signes pyramidaux, extrapyramidaux, cérébelleux; dans certains cas, dysarthrie, troubles vasculaires, végétatifs, etc.

Nous avons observé des troubles du langage chez presque tous nos malades. Ces derniers semblent éprouver de la difficulté à exécuter les mouvements coordonnés de la phonation; cette gêne, toutefois, ne constitue pas une dysarthrie au sens strict

du terme. Chez deux malades (famille Ga.-Im., Paul Ga., III/7, Fig. 9 et famille Pie.-Im, IV/13, Hermann Pie., Fig. 11), nous avons trouvé des troubles pyramidaux discrets. La plupart des malades souffrent d'une hypertonie aux membres inférieurs. De même, chez presque tous une ataxie cinétique se manifeste. Nous pensons que celle-ci est due, pour une large part, à des clonies des membres inférieurs. On n'a pas décelé de troubles cérébelleux de manière claire et nette.

Bien que la littérature énumère différents troubles ophtalmologiques (Unverricht, 1891; Lafora et Glück, 1911; Westphal et Sioli, 1921; Marchand, 1934; Buduls et Vilde, 1938; Roizin et Ferraro, 1942; Schwarz et Yanoff, 1965), un seul cas publié associait rétinite pigmentaire et épilepsie myoclonique, comme nous l'avons déjà signalé.

Dans le cas de la famille Pie.-Im. (Albert Pie., IV/9, Fig. 11), il existe une impuissance coeundi. Chez son frère, Hermann Pie. (IV/13), l'examen pathologique a mis en évidence une atrophie testiculaire avec azoospermie. Notons en passant que ces troubles de la sphère sexuelle ont été signalés dans d'autres formes hérédo-dégénératives.

Face aux altérations électroencéphalographiques, les données de la littérature concordent (Grinker et al, 1938; Delay et al, 1947; Van Bogaert et al, 1950; Christophe et Rémond, 1951; Gastaut et Rémond, 1952; Lecasble, 1953; Symonds, 1954; Martin et al, 1955; Harriman et Millar, 1955; Delaunois, 1956; Van Heycop Ten Ham et Jager, 1963; Tukul et Calistan, 1963; Seitelberger et al, 1964; Schwarz et Yanoff, 1965; Rallo et Henking, 1965; Vogel et al, 1965; Roger et al, 1965; Riehl et al, 1967; Janeway et al, 1967; Roger et al, 1967; Halliday, 1967; Rallo et al, 1968).

Les anomalies électroencéphalographiques se présentent sous deux aspects: altérations du tracé de base et paroxysmes polymorphes. Le tracé de base se caractérise par la disparition des rythmes physiologiques, remplacés par des activités lentes, continues, qui sont presque toujours aréactives pendant la phase finale des formes malignes et le sont parfois dans la phase finale des formes lentes. Sur ce tracé de base perturbé, différents paroxysmes peuvent s'inscrire — pointes-ondes bilatérales, synchrones, qui n'ont pourtant pas le groupement et l'aspect caractéristique du Petit Mal, pointes et polypointes-ondes en courtes bouffées bilatérales et symétriques, pointes isolées bilatérales ou unilatérales de distribution spatiale variable.

Tous nos cas entrent dans le cadre de ces caractéristiques. La méthode polygraphique, qui rend possible l'enregistrement simultané cortical et musculaire, nous a permis d'étudier chez quatre malades la relation entre les décharges paroxystiques apparaissant sur le scalp et les décharges myocloniques. En aucun cas, nous n'avons pu établir une synchronie entre ces deux paroxysmes. Les différents auteurs qui ont considéré ce phénomène (Dawson, 1947; Kugelberg et Widén, 1954; Bagghi, 1956; Roger et al, 1965; Riehl et al, 1967; Halliday, 1967) ont abouti à des conclusions qui ne concordent pas toujours.

4.3. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Après que Lafora et Glück eurent mentionné l'existence de corpuscules d'inclusion intra-cellulaire de substance « amyloïde », les publications sur l'anatomie patho-

logique des épilepsies myocloniques se sont multipliées. La recherche a porté principalement sur quatre aspects: la localisation, la morphologie, l'étiologie et la composition biochimique. Harriman et Millar entreprennent en 1955 un premier essai de classification à partir de la morphologie et de l'étiologie des lésions:

- 1) Lésions dégénératives non spécifiques;
- 2) Lésions dans les lipidoses;
- 3) Présence de corpuscules de Lafora.

Seitelberger et al reprennent, en 1964, les grandes lignes de cette classification et essaient d'établir une relation entre les lésions anatomo-pathologiques et la symptomatologie clinique, plus particulièrement pour ce qui est de l'évolution; ils constatent en outre le manque d'uniformité du substratum anatomique du syndrome, constatation que nous avons vérifiée chez nos malades. Pour ces auteurs, l'épilepsie myoclonique progressive représente un certain type de phénoménologie et d'évolution commun à plusieurs processus étiologiques et histologiques différents.

Pendant un certain temps, les chercheurs s'intéressent à la localisation des lésions (corpuscules de Lafora et lésions dégénératives); celles-ci sont décelées dans le cortex, plus particulièrement dans la région rolandique, le lobe frontal, le lobe temporal, l'écorce ammonienne (voir famille Pf.-Je., Fig. 4, V/2, Alina Pf.), le lobe occipital, le lobe pariétal (de préférence dans la seconde et la troisième couche). Quelquefois, comme cela se produit chez deux de nos malades, il peut ne pas y avoir d'altérations corticales. Les lésions et les corpuscules sont presque toujours constants dans le thalamus, la substantia nigra, le corps strié, le cervelet, spécialement dans les noyaux dentelés (voir famille Ga.-Bi., Fig. 9, III/7, Paul Ga.), les olives bulbaires; ils ont été également trouvés dans la moelle épinière, aussi bien dans les cornes antérieures que dans les cornes postérieures. Si les auteurs s'efforçaient de déterminer la localisation, c'était afin de pouvoir établir une corrélation clinique entre les lésions et la symptomatologie; mais la grande diffusion des lésions, leur inconstance, et inversement, l'absence de certains signes cliniques, tels que les myoclonies, par exemple, dans les cas présentant des lésions du noyau dentelé, rendaient une telle démarche sans objet. De même, l'analyse ou l'étude des différentes morphologies des lésions retint pendant un certain temps l'attention des auteurs. Ainsi, Marchand, en 1935, considérait que les corpuscules de Lafora homogènes représentaient les formes de début et que la forme concentrique et radiale traduisait la forme terminale; Tolone repousse en 1954 cette hypothèse, alléguant que les formes de passage entre les deux types n'existent point.

A l'heure actuelle, les progrès enregistrés dans le domaine de l'histo-chimie ont donné à la recherche une nouvelle orientation. C'est ainsi que les études purement morphologiques perdent de l'intérêt aujourd'hui, surtout après l'utilisation du microscope électronique. On admet à présent que le substratum anatomo-pathologique de l'épilepsie myoclonique progressive revêt deux formes: celle à lésions dégénératives non spécifiques (famille Ga.-Bi., Fig. 9, III/7, Paul Ga. et famille Pie.-Im., Fig. 11, IV/13, Hermann Pie.) et celle à corpuscules intracellulaires de Lafora. Ajuriaguerra et al furent les premiers à effectuer, en 1954, l'analyse histo-chimique des corpuscules

de Lafora; dès lors, il a été possible de faire la distinction entre ceux-ci et les autres inclusions intracellulaires (corpuscules de Spielmeyer, de Levy, de Ciat, de Dawson). Ces auteurs en ont déduit que les corpuscules de Lafora étaient composés de mucoprotéines. Ensuite, Harriman et Millar ont décelé en 1955 des granulations PAS positives ailleurs que dans le système nerveux central, c'est-à-dire dans le foie et le myocarde. Ils en ont conclu que ces substances pouvaient s'apparenter aux mucopolysaccharides ou aux glyco-protéines. Ces découvertes, qui venaient corroborer les résultats d'Ajuriaguerra et al, ont été par la suite confirmées par d'autres auteurs (famille Pf.-Je., Fig. 4, V/2, Alina Pf.). Les lésions dégénératives non spécifiques sont très diversifiées: atrophie, raréfaction cellulaire, gliose, chromatolyse, psychnose, etc; la localisation en est extrêmement variée. Il y a des cas où elles sont très diffuses et d'autres, au contraire, où elles sont localisées, comme par exemple pour la dégénérescence isolée olivo-dentelée ou pour les lésions des olives bulbaires.

Aux corpuscules de Lafora peuvent s'ajouter des altérations diffuses dégénératives. Haddenbrock cite en 1950 un cas où les corpuscules myocloniques coïncident avec des modifications cellulaires du tronc cérébral, typiques de l'idiotie amaurotique. Si la spécificité des lésions dégénératives, lesquelles constituent le substratum anatomique de l'épilepsie myoclonique progressive, est contestée en 1949 par van Bogaert, de même celle des corpuscules de Lafora n'échappe point aux controverses. Ajuriaguerra et al précisent en 1954 que l'on peut déceler des corpuscules de Lafora dans la maladie de Parkinson, la maladie de Parkinson post-encéphalitique, l'athétose double, la chorée chronique et le syndrome de Wilson. Krebs et Plantey (1955) décrivent un cas de chorée électrique d'Henoch-Bergerau avec une atrophie cérébelleuse purement corticale et des inclusions amyloïdes au niveau du mésocéphale.

Vanderhaegen et al mentionnent en 1967 deux cas de spasme de torsion accompagné de choréo-athétose avec de nombreux corpuscules de Lafora dans la partie externe du globus pallidus; l'hypothèse de ces auteurs, selon laquelle « la présence de corps de Lafora s'explique peut-être par la longueur inusitée de leur évolution », est contraire à ce qu'on observe dans l'épilepsie myoclonique progressive, où précisément la présence de corpuscules de Lafora se manifeste dans les formes à évolution maligne. A l'heure actuelle, on cherche à étudier au microscope électronique l'ultrastructure des corpuscules de Lafora.

Selon Odor et al (1967), la taille et la structure de ceux-ci sont extrêmement variables. Dans certains cas, des mitochondries sont incluses dans les corpuscules eux-mêmes: les corpuscules sont limités par une membrane et, autour des cellules comprenant des corps d'inclusion, on aperçoit des neurones en phase dégénérative; Van Hoof et Hageman-Bal signalent en 1967 que des masses fibrillaires et granulaires, selon eux non délimitées par une membrane, apparaissent au microscope électronique.

En résumé, les altérations anatomo-pathologiques observées dans l'épilepsie myoclonique progressive ne sont pas spécifiques, ni par leur morphologie, ni par leur structure. Quant à la localisation, et bien que l'extension des lésions soit sujette à des variations, on note une certaine systématisation. La répartition de ces modifications

est la même que celle que nous avons indiquée plus haut, qu'il s'agisse des lésions de type dégénératif ou de corpuscules de Lafora. Comme nous l'avons souligné, deux de nos cas (famille Ga.-Bi., Fig. 9, III/7, Paul Ga. et famille Pie.-Im., Fig. 11, IV/13, Hermann Pie.) peuvent être classés dans les formes dégénératives. Dans aucun de ces cas, nous n'avons décelé de corpuscules de Lafora ou un signe quelconque de thé-saurismose. En revanche, le cas de la famille Pf.-Je. (V/2, Alina Pf., Fig. 4) révèle à l'examen une accumulation de mucopolysaccharides, tantôt intracellulaires, tantôt intercellulaires, qui ne revêtent à aucun moment la morphologie des corpuscules de Lafora. Ces dépôts PAS positifs sont localisés dans le cœur, la rate, les cellules hépa-tiques, l'hypophyse et le système nerveux central; ils ont l'aspect de granulations PAS positives dans le putamen, les cornes d'Ammon et la glia. Il est important d'in-sister sur l'existence de cylindres PAS positifs dans le rein. Ce phénomène peut nous aider à expliquer la constatation clinique formulée plus haut, c'est-à-dire la présence d'un matériel amorphe métachromatique dans les sédiments urinaires. Toujours à propos du même cas, et en nous fondant sur les résultats de laboratoire des autres cas, exposés ci-après, il nous est permis de nous demander si la classification précédem-ment signalée (laquelle défend l'homogénéité clinique du groupe de Lafora) demeure toujours valable. En effet, la différence entre les corpuscules de Lafora et les accu-mulations observées dans notre cas est seulement morphologique; Van Hoof et Ha-geman-Bal précisent que « les très petites inclusions PAS positives présentent au microscope électronique la même structure fondamentale que les corps de Lafora »; or, nous savons déjà que corpuscules de Lafora et accumulations PAS positives sont identiques d'un point de vue biochimique. En conséquence, nous nous demandons s'il ne s'agirait pas d'un même trouble métabolique qui s'exprimerait par une alté-ration des mucopolysaccharides dans les tissus et dans l'élimination urinaire et qui, suivant la forme évolutive, favoriserait la formation de corpuscules de Lafora (forme maligne) ou l'accumulation de mucopolysaccharides intra- et inter-cellulaires (forme lente) dénués de morphologie précise au microscope optique.

4.4. LABORATOIRE

Ajuriaguerra et al signalent en 1954 que les granulations PAS positives ne sont pas modifiées après traitement par la diastase salivaire, ce qui exclut la parenté de ces sub-stances avec les polysaccharides purs (amidon, glucogène, etc). Ils supposent qu'il s'agit de mucoprotéines. L'année suivante, Harriman et Millar décèlent des granulations PAS-positives dans le foie et le myocarde d'un malade; par ailleurs, Force (1955) trouve chez un malade atteint du syndrome de Ramsay-Hunt une augmentation des glyco-protéines; à l'inverse, Tukul et Caliskan constatent en 1963, dans deux cas d'épilepsie myoclonique progressive, une diminution des α 2-glycoprotéines. Enfin Millar et Neill observent une modification du taux des mucoprotéines (séromucoïde), non seulement chez les malades atteints d'épilepsie myoclonique, mais encore chez quelques membres sains de leur famille. A la lumière de ces données chimiques, ces auteurs concluent que le trouble fondamental de la maladie a un caractère familial et que les substances trouvées dans le système nerveux central, le foie et le myocarde peuvent être apparentées aux mucopolysaccharides ou aux

mucoprotéines. Seitelberger et al font, en 1964, une étude très poussée sur les corpuscules du cerveau, du foie et du myocarde. Par une série de techniques histochimiques et physiques, ils parviennent à distinguer dans les corpuscules de Lafora un noyau, vraisemblablement formé d'un polysaccharide basophile atypique, et une écorce périphérique composée d'un mucoprotéide acide. Selon eux, les inclusions myocardiques seraient des mucopolysaccharides et les inclusions hépatiques des mucoprotéides. Schwarz et Yanoff (1965) estiment que la substance de Lafora est un complexe glycoprotéine-mucopolysaccharide acide et que, comme l'avait suggéré Lafora 50 ans auparavant, les dépôts sont des produits métaboliques anormaux.

Lowenthal étudie en 1965 deux familles atteintes d'épilepsie myoclonique. Il décèle une élévation des globulines α 2 et γ et des glycoprotéines α 2 chez trois membres de la première famille et ne constate dans la seconde qu'une élévation des globulines α 2. Il en déduit qu'il y a une anomalie dans les α 2-globulines et spécialement dans la fraction glycoprotidique. Janeway et al décrivent en 1967 deux nouveaux cas de maladie de Lafora. Ils trouvent chez l'un de ces malades une augmentation des mucopolysaccharides urinaires (21.9 mg par 24 heures, contre 5-15 mg normalement). Mais les dosages et les fractionnements s'avérant normaux par la suite, ils abandonnent cette voie d'étude.

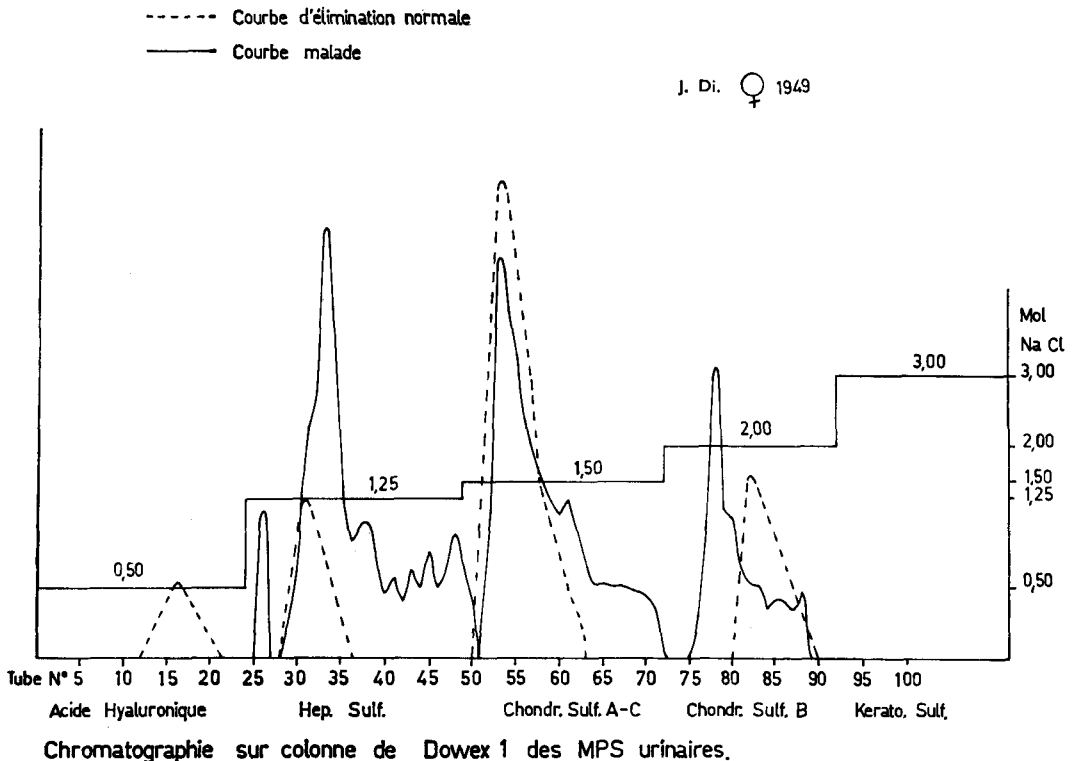


Fig. 20. Elimination urinaire de mucopolysaccharides chez une patiente (Josiane Di., 1949) décrite par Rallo et al (1968).

Dans le cas d'épilepsie myoclonique progressive avec corpuscules de Lafora publié antérieurement (Rallo et al, 1968), nous avons constaté, après vérification par biopsie du foie et du cortex cérébral, les modifications suivantes: le dosage des séromucoïdes (mucoprotéines) a donné un résultat de 3.75 mg % (normal: 3.40 mg %) exprimé en tyrosine, et de 59 mg % (normal: 66 mg %) exprimé en protéines.

Le fait que les deux composantes du séromucoïde soient, l'une légèrement élevée, l'autre légèrement diminuée, n'a rien de paradoxal. Nous savons en effet que cette substance subit des modifications de la composition moléculaire, dont la plus connue est la diminution de la partie protidique dans les maladies parenchymateuses du foie.

Infante (1961) est parvenu à mettre en évidence, dans différents types de maladies, des modifications marquées de toute une série de composantes glucidiques et protidiques (hexoses, hexosamines, fucose, tyrosine, azote et protéines). Ceci pourrait aussi expliquer les résultats contradictoires obtenus par les auteurs cités plus haut. Dans le cas présent, on ne peut tirer aucune conclusion au sujet du comportement des séromucoïdes, surtout en raison de leur faible variation. L'élimination élevée des mucopolysaccharides urinaires: 29 mg/24 heures (normal: 4-7 mg/24 heures) et la présence d'héparitine-sulfate sont les faits les plus marquants.

Dans les cas où nous avons pu étudier l'élimination des mucopolysaccharides urinaires (voir les résultats plus haut), nous avons constaté que, chez quatre malades, l'élimination d'héparitine-sulfate atteignait un degré à peu près identique; voilà donc qui semble confirmer notre découverte; dans le 5ème cas, bien que l'élimination des mucopolysaccharides urinaires se soit révélée quantitativement normale, qualitativement elle était finalement anormale en raison de l'augmentation relative de chondroïtine-sulfate B.

Cependant, à notre avis, l'épilepsie myoclonique progressive ne donnerait pas lieu à deux formes de mucopolysaccharidose, l'une se caractérisant par une augmentation d'héparitine-sulfate, et l'autre par celle de chondroïtine-sulfate B. Pour notre part, nous avons eu l'occasion de vérifier, d'un examen à l'autre, les variations quantitatives et qualitatives de l'élimination des mucopolysaccharides urinaires; en effet, lors d'un troisième contrôle d'un cas de maladie de Lafora (Rallo et al, 1968), nous avons pu observer une augmentation d'héparitine-sulfate et de chondroïtine-sulfate B (Fig. 20). Si cette constatation doit nous rendre prudents quant à l'interprétation des résultats, elle peut en revanche nous aider à comprendre en partie la variation quantitative et qualitative mentionnée par Jane-way et al (1967).

5. Considérations Générales et Conclusions

5.1. CRITÈRES NOSOGRAPHIQUES

Nous pensons qu'il n'est pas inutile de rappeler les critères nosographiques de l'épilepsie myoclonique. Vogel et al (1965) ont proposé une classification, reprise plus tard par van Bogaert (1968) et Klein et al (1968). En partant des données cliniques, ces auteurs distinguent trois formes de cette affection:

- 1) Le type Unverricht;
- 2) Le type Lundborg;
- 3) Le type Hartung.

Les deux premières formes se transmettent suivant le mode autosomique récessif

et se différencient cliniquement l'une de l'autre par la gravité et la vitesse de leur évolution. Selon ces auteurs, l'atteinte du type Unverricht, la plus fréquente, est plus intense et elle évolue aussi plus rapidement que celle du type Lundborg. Le type Hartung, à mode de transmission dominant, se caractérise par une grande variabilité clinique.

L'inconvénient majeur de cette classification est l'imprécision de la délimitation clinique des deux premières formes, qui rend malaisé le diagnostic différentiel.

En plus des éléments cliniques et génétiques, Halliday (1967) et Gastaut (1968) tiennent compte des critères électroencéphalographiques et anatomo-pathologiques dans une nouvelle classification :

1) La maladie à corps de Lafora ou maladie des corpuscules myocloniques, d'évolution maligne par l'intensité des symptômes et par sa rapidité. Tous les cas décrits dans la littérature, en dehors de deux cas de Vogel, présentent une grande homogénéité clinique, génétique, électroencéphalographique et anatomo-pathologique;

2) Les formes infantile tardive et juvénile de l'idiotie amaurotique avec troubles myocloniques;

3) Les syndromes d'Unverricht et Lundborg avec dégénérescence cérébrale non-spécifique.

Nous avons déjà cité plus haut les classifications purement anatomo-pathologiques.

Par leur forme de transmission, trois de nos familles confirment l'hypothèse de Lundborg (1912) sur le caractère récessif autosomique de l'épilepsie myoclonique progressive. En ce qui concerne la famille Ga.-Bi. (Fig. 9), l'atteinte de la mère et du fils fait admettre de prime abord une transmission dominante (type Hartung). Cependant, nous ne pouvons exclure entièrement, ici, la possibilité d'une manifestation à l'état hétérozygote, bien que cette hypothèse soit peu vraisemblable. Quant à la présence simultanée, au sein de la famille Pf.-Je., d'une épilepsie myoclonique progressive et d'une dégénérescence tapéto-rétinienne, elle pourrait très bien s'expliquer par l'association fortuite de deux maladies à transmission récessive. A l'appui de notre hypothèse, nous alléguerons premièrement l'extrême rareté de ce type de combinaison, puisqu'un seul cas semblable est cité dans la littérature, et, secondement, le degré élevé de consanguinité dans cette famille.

D'après la symptomatologie clinique, tous nos cas correspondent à la forme d'évolution lente, telle qu'elle est décrite habituellement dans le syndrome d'Unverricht-Lundborg. Du point de vue anatomo-pathologique, deux de nos cas (famille Ga.-Bi., III/7, Paul Ga., Fig. 9; famille Pie.-Im., IV/13, Hermann Pie., Fig. 11) peuvent être classés dans le premier groupe des formes décrites par Weingarten (1957); ce groupe comprend des formes dégénératives à substratum métabolique encore inconnu, avec atteinte préférentielle des systèmes olivo-dentelés, combinée le plus souvent avec des dégénérescences variables, tantôt spinales, tantôt spinocérébelleuses, plus rarement mésencéphaliques. En revanche, notre troisième cas (famille Pf.-Je., V/2, Alina Pf., Fig. 4), cliniquement semblable aux deux précédents, présente à l'examen anatomo-pathologique (publié in extenso par Klein et al en 1968) des accumulations de mucopolysaccharides tantôt inter-, tantôt intracellulaires dans le cœur,

la rate, les cellules hépatiques, l'hypophyse et le système nerveux central, ainsi que des cylindres PAS-positifs dans le rein. C'est ce qui nous amène à nous ranger à l'avis de van Bogaert (1968), qui estime qu'actuellement le problème mérite d'être repris du point de vue biochimique. Nous avons déjà mentionné dans la discussion l'existence d'un trouble du métabolisme des mucopolysaccharides dans la maladie de Lafora. La présence de mucopolysaccharides dans le système nerveux central et divers organes, vérifiée anatomiquement dans notre troisième cas (Alina Pf., famille 3), ainsi que les dépôts cutanés de mucopolysaccharides acides décrits par Medved et al (1967) concordent bien avec notre constatation, dans 5 cas d'épilepsie myoclonique, d'une élimination urinaire anormale des mucopolysaccharides (Rallo et al, 1968).

Dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons pas dire si cette altération du métabolisme des mucopolysaccharides est primaire ou secondaire, si elle est indépendante ou au contraire liée à d'autres désordres métaboliques. Cette dernière hypothèse est notamment admise par Janeway et al (1967) qui ont mis en évidence des variations des gangliosides dans un cas d'épilepsie myoclonique progressive avec corpuscules de Lafora. Bien que les recherches biochimiques dans ce domaine n'en soient qu'à leur début, nous croyons que notre constatation d'une élimination urinaire anormale de mucopolysaccharides dans certains cas marque un progrès dans l'étude du syndrome de l'épilepsie myoclonique progressive, car elle facilite le diagnostic clinique précoce et constitue même peut-être un moyen de dépister les hétérozygotes.

5.2. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'unique diagnostic différentiel que nous aurions pu discuter serait celui de la maladie de Ramsay-Hunt. Il s'agit d'un syndrome cérébelleux ou spino-cérébelleux avec ou sans myoclonies sporadiques spontanées, mais avec association de crises épileptiques généralisées (secousses myocloniques massives, chutes atoniques, crises Grand Mal et plus rarement absences Petit Mal), exprimées sur l'EEG par des paroxysmes épileptiques spontanés. En général, l'état mental des malades demeure normal pendant toute l'évolution de l'affection, ce qui représente un élément important pour le diagnostic différentiel avec l'épilepsie myoclonique progressive (Roger et al, 1968). Du point de vue génétique, on a observé de nombreux cas familiaux de maladie de Ramsay-Hunt, dont la plupart suivent un mode de transmission autosomique dominant; on a décrit, plus rarement, des formes récessives.

Aucun de nos malades ne présente de syndrome cérébelleux ou spino-cérébelleux pur. Les troubles psychiatriques sont plus importants que dans les cas décrits de maladie de Ramsay-Hunt et les altérations électroencéphalographiques sont typiques de l'épilepsie myoclonique progressive, dans laquelle l'altération du tracé de base est toujours présente, ce que l'on ne voit pas dans la maladie de Ramsay-Hunt.

Résumé

Après avoir donné un aperçu historique sur le problème de l'épilepsie myoclonique progressive, l'auteur entreprend la description clinique et génétique détaillée de 5 familles valaisannes atteintes de cette affection. Une attention particulière est portée aux troubles métaboliques observés dans ces cas (élimination urinaire de mucopolysaccharides). La discussion permet à l'auteur d'exposer les différentes classifications de l'épilepsie myoclonique, qui ont été établies sur la base de la symptomatologie clinique, des tracés électroencéphalographiques, de l'anatomie pathologique et des résultats biochimiques.

Bibliographie

- AJURIAGUERRA J. de, SIGWALD J., PIOT CL. (1954). Myoclonie-épilepsie familiale de type Unverricht-Lundborg. *Presse Med.*, **62**: 1813-1816.
- ALABASTRO A. (1947). Contributo allo studio della trasmissione ereditaria della retinite pigmentosa con mioclonico-epilessia. *Riv. Otoneurooftal.*, **22**: 389-396.
- BAGGHI B. K. (1956). Variable relationships and latencies in cerebral and electromyographic discharges in myoclonic epilepsy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **8**: 344.
- BERGOUIGNAN M., ARNÉ L., LOISEAU P. (1958). Sur la dyssynergie cérébelleuse myoclonique. *Rev. Neurol. (Paris)*, **98**: 695-699.
- BITTER T., MUIR H. M. (1962). A modified uronic acid carbazole reaction. *Lab. Pract.*, **4**: 330.
- BOGAERT L. VAN (1929). Sur une variété non décrite d'affection familiale. L'épilepsie myoclonique avec choréo-athétose. *Rev. Neurol. (Paris)*, **2**: 385-414.
- (1949). Sur l'épilepsie myoclonique progressive d'Unverricht-Lundborg. *Mschr. Psychiat. Neurol.*, **118**: 170-191.
- (1968). L'Épilepsie Myoclonique Progressive d'Unverricht-Lundborg. Masson et Cie, Paris.
- RADERMECKER J., TITECA A. (1950). Les syndromes myocloniques. *Folia Psychiat. Neerl.*, **43**: 650-690.
- BUDULS M., VILDE J. (1938). Über einen zur Gruppe der Myoklonus-epilepsie gehörenden Erkrankungsfall. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.*, **163**: 382-389.
- CHRISTOPHE J., RÉMOND A. (1951). Dyssynergia cerebellaris myoclonica de Ramsay-Hunt. *Rev. Neurol. (Paris)*, **84**: 256-262.
- CORDIER J., DE WULF A., LOUIS-BAR D., RADERMECKER J., SEGERS J., SEGERS G. (1949). Etudes cliniques sur l'épilepsie myoclonique. *Acta Neurol. Belg.*, **49**: 233-282.
- DAWSON G. D. (1947). Investigations on a patient subject to myoclonic seizures after sensory stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **10**: 141-162.
- DELAUNOIS B. (1956). Sur l'autonomie de la dyssynergie cérébelleuse myoclonique, à propos d'une observation familiale à hérédité dominante. *J. Genet. Hum.*, **5**: 106-119.
- DELAY J., FISCHGOLD H., PICHOT P., VERDEAUX G. (1947). L'épilepsie myoclonique de type Unverricht. Etude génétique. *Constatations E.E.G. Rev. Neurol. (Paris)*, **49**: 430-433.
- DISCHE Z. (1947). A new specific colour reaction of hexuronic acid. *J. Biol. Chem.*, **167**: 189.
- EDGAR G. W. F. (1963). Progressive myoclonus epilepsy as an inborn error of metabolism comparable to storage disease. *Epilepsia*, **4**: 120-137.
- EMMA M., BONDAVALLI G. (1943). La Sindrome Mioclonoepilettica. Libreria Editrice Universitaria, Milano.
- FERRANTE N. di, RICH C. (1956). The determination of acid aminopolysaccharide in urine. *J. Lab. Clin. Med.*, **48**: 491.
- FORCE L. (1955). Etude clinique de la dyssynergie cérébelleuse. Thèse de Bordeaux, N. 235.
- FRANCESCHETTI A., KLEIN D. (1941). Über das Vorkommen von hereditärer juveniler Maculadegeneration
-

- bei 2 Geschwisterpaaren der Friedreich-Sippe « Glaser ». Arch. Klaus Stift. Vererbungsforsch., **16**: 469-493.
- — (1947). Retinitis pigmentosa und Retinitis punctata albescens in 2 Verwandtengruppen der Friedreich-Sippe « Glaser ». Arch. Klaus Stift. Vererbungsforsch., **22**: 93-121.
- — (1948). Les manifestations tapéto-rétiniennes et leur importance clinique et génétique dans les hérédotaxies. Rev. Otoneuroophthal., **20**: 109-166.
- — FORNI S., BABEL J. (1950). Clinical and social aspects of heredity in ophthalmology. XVI. Concilium Ophthalmologicum Britannia, 1950. Acta, **1**: 157-285, Brit. Med. Ass., London.
- GASTAUT H. (1968). Séméiologie Electro-clinique et Nosographie Analytique des Myoclonies. Masson et Cie, Paris.
- RÉMOND A. (1952). Etude électroencéphalographique des myoclonies. Rev. Neurol. (Paris), **86**: 596-609.
- GRINKER R. R., SEROTA H., STEIN S. J. (1938). Myoclonic epilepsy. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago), **40**: 968-980.
- HADDENBROCK S. (1950). Zur Pathogenese systematischer Bahndegenerationen bei amaurotischer Idiotie und zur Frage der Beziehungen dieses Leidens zur Myoklonusepilepsie. Arch. Psychiat. Nervenkr., **185**: 129-164.
- HALLIDAY A. M. (1967). The clinical incidence of myoclonus. In: Modern Trends in Neurology. Butterworths, London.
- HARENKO A., TOIVAKKA E. I. (1961). Myoclonus epilepsy (Unverricht-Lundborg) in Finland. Acta Neurol. Scand., **37**: 282-296.
- HARRIMAN D. G. F., MILLAR J. H. D., STEVENSON A. C. (1955). Progressive familial myoclonic epilepsy in three families; its clinical features and pathological basis. Brain, **78**: 325-349.
- HARTUNG E. (1920). Zwei Fälle von Paramyoclonus multiplex mit Epilepsie. Z. Ges. Neurol. Psychiat., **56**: 150-153.
- INFANTE F. (1961). The chemical composition of seromucoids in normal and diseases states. Proc. IVth Internat. Congr. Clin. Chem. E. S. Livingstone, Edimbourg.
- IOKA-OKABA. Cit. MURAKAMI, 1957.
- JANEWAY R., RAVENS J. R., PEARCE L. A., ODOR D. L., SUZUKI K. (1967). Progressive myoclonus epilepsy with Lafora inclusion bodies; clinical, genetic, histopathologic and biochemical aspects. Part. I. Arch. Neurol. (Chicago), **16**: 565-582.
- KEHRER. Cit. van Bogaert, 1929.
- KLEIN D., FRANCESCHETTI A. (1964). Missbildungen und Krankheiten des Auges. In: P. E. Becker: Human-genetik. Bd IV. G. Thieme, Stuttgart.
- MUMENTHALER M., KRAUS-RUPPERT R., RALLO E. (1968). Une grande famille valaisanne atteinte d'épilepsie myoclonique progressive et de rétinite pigmentaire. Etude clinique, génétique et anatomo-pathologique. Humangenetik, **6**: 237-252.
- KREBS E., PLANTEY F. (1955). Etude anatomo-clinique d'un syndrome de clonies spontanées intentionnelles et oppositionnelles avec EEG répétés du type de l'épilepsie au début, et dans la suite évolutive d'une atrophie corticale tardive. Rev. Neurol. (Paris), **93**: 207-215.
- KUGELBERG E., WIDÉN L. (1954). Epilepsia partialis continua. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., **6**: 503.
- LAFORA G., GLUCK B. (1911). Beitrag zur Histopathologie der myoklonischen Epilepsie. Z. Ges. Neurol. Psychiat., **6**: 1-14.
- LECASBLE R. (1953). Epilepsies Myocloniques. Etude E.E.G. Thèse, Paris, N. 461.
- LEEUWEN A. M. VAN, LARUELLE L., LAUWERS H., MASSION-VERNIORY L., RADERMECKER J. (1950). Epilepsie-myoclonie familiale, sans démence, avec forme partielle (labioglosso-vélopalatine) et obésité du type glandulaire; étude clinique, électroencéphalographique et généalogique. Encephale, **39**: 449-471.
- LOWENTHAL A. (1965). Clinical biochemistry of epilepsy. Epilepsia (Amst.), **6**: 198.
- LUNDBORG H. (1903). Die progressive Myoclonusepilepsie. Almquist and Wiksell, Uppsala.
- (1912). Der Erbgang der progressiven Myoklonusepilepsie. Z. Ges. Neurol. Psychiat., **9**: 353-358.
- (1913). Medizinisch-biologische Familienforschung innerhalb eines 2232 köpfigen Bauerngeschlechtes in Schweden. Fischer, Jena.
- MARCHAND L. (1934). Les myoclonies épileptiques. Encéphale, **29**: 217-246.

- (1935). Dégénérescence amyloïde de la cellule nerveuse; les corpuscules sphérulaires amyloïdes. *Ann. Anat. Path. (Paris)*, **12**: 1-12.
- MAROTEAUX P., LAMY M. (1964). L'oligophrénie polydystrophique. Mucopolysaccharidose H-S. *Presse Med.*, **50**: 2991.
- MARTIN F., BAUMANN J., FALLET G. (1955). Two cases of family myoclonic epilepsy in a Swiss family. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, **75**: 374-377.
- MEDVED A., PETERSON W. L. Jr., JOHNSON R. V. (1967). Cutaneous findings in Unverricht's syndrome. *Arch. Derm. (Chicago)*, **95**: 206-209.
- MILLAR J.H.D., NEILL D. W. (1959). Serum mucoproteins in progressive familial myoclonic epilepsy. *Epilepsia (Amst.)*, **1**: 115-116.
- MURAKAMI U. (1957). Myoclonus epilepsy. In: *Clinico-genetic study of hereditary disorders of the nervous system, especially on problems of phenogenesis. Folia Psychiat. Neurol. Jap., Suppl.* **1**, 27-28.
- NOVELLETTO A. (1958). Problèmes actuels de la myoclonie-épilepsie progressive de Unverricht-Lundborg. *Encéphale*, **47**: 223.
- ODOR L., JANEWAY R., PEARCE L. A., RAVENS J. R. (1967). Progressive myoclonus epilepsy with Lafora inclusion bodies. II. Studies of ultrastructure. *Arch. Neurol. (Chicago)*, **16**: 583-594.
- PINTUS G. (1937). Stato mentale e trasmissione ereditaria della mioclono-epilessia di Unverricht. *Riv. Sper. Freniat.*, **61**: 335-384.
- RALLO E., HENKING R. (1965). Expérimentation clinique et électroencéphalographique du diazepam intraveineux chez les malades épileptiques. *Psychiat. Neurol. (Basel)*, **150**: 214-229.
- MARTIN F., INFANTE F., BEAUMANOIR A., KLEIN D. (1968). Epilepsie myoclonique progressive maligne (Maladie de Lafora). Etude clinique et biochimique d'un cas. *Acta Neurol. Belg.*, **68**: 356-369.
- RIEHL J. L., LEE D. K., ANDREWS J. M., BROWN W. J. (1967). Electrophysiological and neuropharmacological studies in a patient with Unverricht-Lafora's disease. *Neurology (Minneapolis)*, **17**: 502-511.
- ROGER J., GASTAUT H., TOGA M., SOULAYROL R., REGIS M., LOOB M., TASSINARI A., DUBOIS D., POINSON Y., MESDJIAN E. (1965). Epilepsie-myoclonie progressive avec corps de Lafora. Etude clinique polygraphique et anatomique d'un cas. *Rev. Neurol. (Paris)*, **112**: 50-61.
- — BOUDOURESQUES J., TOGA M., DUBOIS D., LOB H. (1967). Epilepsie-myoclonie progressive avec corps de Lafora. *Rev. Neurol. (Paris)*, **116**: 197-212.
- SOULAYROL R., HASSOUN J., GASTAUT H. (1968). La Dyssynergie Cérébelleuse Myoclonique, Maladie de Ramsay-Hunt. Masson et Cie, Paris.
- ROIZIN L., FERRARO A. (1942). Myoclonus epilepsy. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* **1**: 297.
- SATO (1929). Cit. Murakami (1957).
- SCHILLER S., SLOVER G. A., DORFMAN A. (1961). A method for the separation of acid mucopolysaccharides; its application to the isolation of heparine from the skin of rat. *J. Biol. Chem.*, **236**: 983.
- SCHWARZ G. A., YANOFF M. (1965). Lafora's disease. Distinct clinico-pathologic form of Unverricht's syndrome. *Arch. Neurol. (Chicago)*, **12**: 172-188.
- SEITELBERGER F., JACOB H., PFEIFFER J., COLMANT H. D. (1964). Die Myoklonuskörperchenkrankheit. *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, **32**: 305-345.
- SYMONDS C. (1954). Myoclonus. *Med. J. Aust.*, **41**: 765-768.
- TOLONE S. (1950). Revisione clinica delle sindromi miocloniche. *Acta Neurol. (Napoli)*, **5**: 101-111.
- Sulla mioclono-epilessia di Unverricht. *Progr. Med. (Napoli)*, **1**: 150.
- TUKEL K., CALISKAN A. (1963). L'étude électroencéphalographique d'une famille dont deux membres sont atteints d'épilepsie myoclonique d'Unverricht-Lundborg. *Rev. Neurol. (Paris)*, **3**: 231.
- UNVERRICHT H. (1891). Die Myoklonie. Deuticke, Leipzig-Wien.
- VANDERHAEGEN J. J., MANIL J., FRANKEN L., CAPPEL R. (1967). Deux observations de spasmes de torsion, accompagnés de choréo-athétose avec nombreux corps de Lafora dans la partie externe du globus pallidus. *Acta Neuropath. (Berlin)*, **9**: 45-52.
- VAN HEYCOP TEN HAM M. W., JAGER H. de (1963). Progressive myoclonus epilepsy with Lafora bodies, clinical and pathological features. *Epilepsia (Amst.)*, **4**: 95.
- VAN HOOFF F., HAGEMAN-BAL M. (1967). Progressive familial myoclonic epilepsy with Lafora bodies and histochemical study of cerebral biopsy. *Acta Neuropath. (Berlin)*, **7**: 315-326.
-

- VERCELLI G. (1938). Una varietà non descritta di malattia familiare: retinite pigmentosa e mioclonoepilessia. Riv. Otoneurooftal., 15: 315-330.
- VOGEL F., HAFNER H., DIEBOLD K. (1965). Zur Genetik der progressiven Myoklonusepilepsien (Unverricht-Lundborg). Humangenetik, 1: 437-475.
- WEINBERG. Cit. Halliday, 1967.
- WEINGARTEN K. (1957). Die myoklonischen Syndrome. Wiener Beiträge zur Neurologie und Psychiatrie, Bd. V. Maudrich, Wien-Bonn-Bern.
- WESTPHAL A., SIOLI F. (1921). Weitere Mitteilung über den durch eigenartige Einschlüsse in den Ganglionzellen (Corpora amylacea) ausgezeichneten Fall von Myoklonus-Epilepsie. Arch. Psychiat. Nervenkr., 63: 1-36.

RIASSUNTO

Dopo un cenno storico sul problema dell'epilessia mioclonica progressiva, l'autore presenta una dettagliata descrizione clinica e genetica di 5 famiglie del cantone svizzero di Valais, colpite da questa malattia. Una particolare attenzione viene rivolta ai disturbi metabolici osservati in questi casi, e consistenti nell'eliminazione urinaria di mucopolisaccaridi. L'autore discute infine le diverse classificazioni dell'epilessia mioclonica, stabilite in base alla sintomatologia clinica, ai tracciati elettroencefalografici, agli esami anatomo-patologici ed a quelli biochimici.

SUMMARY

After a historical review of the problem of progressive myoclonic epilepsy, the author makes a detailed clinical and genetic description of 5 families from the Valais canton, affected with the disease. The metabolic disturbances observed in these cases (urinary elimination of mucopolysaccharides) are given particular attention. The author further discusses the various classifications of myoclonic epilepsy which were established on the basis of clinical symptomatology, electroencephalographic tracings, pathological anatomy and biochemical findings.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem kurzen historischen Überblick über das Problem der myoklonischen Epilepsie beschreibt der Verfasser 5 Walliser Familien, die von dieser Affektion befallen sind. Besondere Aufmerksamkeit wird den Stoffwechselstörungen (Ausscheidung von Mucopolysacchariden im Urin) geschenkt. In der Diskussion legt der Verfasser die verschiedenen Einteilungskriterien der myoklonischen Epilepsie dar, die auf der Grundlage der klinischen Symptomatologie, Elektroenzephalographie, pathologischen Anatomie, sowie biochemischer Ergebnisse aufgestellt wurden.

Dr. E. Rallo, Institut de Génétique Médicale de l'Université, Chemin Thury 8,
2106 Genève (Suisse).