

ASSOCIATION POUR LE DEVELOPPEMENT DE
LA RECHERCHE SUR LES MALADIES NEUROGENETIQUES
(ADRMN)

VIII^{ème} Journée de Neurogénétique

Thèmes :

- Retard Mental et Maladies Neurodégénératives
- Maladies Neuromusculaires

Jeudi 30 Avril 2009

*Salle Belouizdad, Centre Commercial
Hamma - Alger*

ADRMN

Le bureau

- ❖ ***Présidente :*** Salima ASSAMI
 - ❖ ***Vice présidentes :*** Meriem TAZIR, Traki BENHASSINE
 - ❖ ***Secrétaire générale :*** Sonia NOUIOUA
 - ❖ ***Secrétaire général adjoint :*** Abdelhamid HAMRI
 - ❖ ***Trésorier*** Sadek SLIMANI
 - ❖ ***Trésorier adjoint :*** Nadia TERKI
 - ❖ ***Asseseurs :*** Samira MAKRI, Tarik HAMADOUCHE
-

Programme

- 8h30 Accueil des participants
8h50 Allocution d'ouverture de la Journée

1^{ère} Séance :

Retard Mental et Maladies Neurodégénératives

Modérateurs : **HAMRI A. et BENHASSINE T.**

- 9h00 **Diagnostic phénotypique et génotypique du retard mental chez l'enfant : Bilan de notre activité de 2003 à 2008**
IMESSAOUDENE B., GHRIS D., ZELLAGUI A., BOUGHALEM A., HASSEN MT.,
LEBDJIRI AM., AMARA I., BERHOUNE.A.
- 9h15 **L'épilepsie dans le Syndrome de Rett : Etude de 8 cas.**
ASSAMI S., MOUALEK D., GRID D., TAZIR M.
- 9h30 **Les maladies par expansion de triplets.**
- **Maladies par perte de fonction : Le modèle du syndrome X-Fragile**
- **Maladies par gain de fonction : Le modèle des maladies neurodégénératives à polyglutamines.**
BELDJORD C.

Discussion

10h30-11h45 **Pause café**

Séance Posters :

Modérateurs : **GRID D. et URTIZBEREA A. :** Posters de 1 à 7
BELDJORD C. et HAMADOUCHE T. : Posters de 8 à 13

2^{ème} Séance :

Maladies Neurodégénératives

Modérateurs : **IMESSAOUDENE B. ET MAKRI S.**

- 11h45 **L'Ataxie Spastique de Charlevoix Saguenay : Etude clinique et génétique de 2 familles.**
ALI PACHA L., HAMMAD L., BENHASSINE T., NOUIOUA S., KOENIG M., TAZIR M.
- 12h00 **Ataxie avec déficit isolé en vitamine E (AVED) : Aspect génotypique et phénotypique d'une série de 32 patients.**
M'ZAHAM A., SIFI Y., BOUARROUDJ S., HAMMA SA., FEKRAOUI AS., BOULEFKHAD A., SERRADJ F., KOENIG M., HAMRI A.
- 12h15 **Des traitements personnalisés en Neurologie grâce à la Pharmacogénétique ?**
GRID D.
- 12h45-13h00 **Discussion**
- 13h00 *Pause déjeuner*

3^{ème} Séance :

Les Maladies Musculaires

Modérateurs : **TAZIR M. et TERKI N.**

- 14h00 **Dystrophie Musculaire de Duchenne : De la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire.**
TAZIR M.
- 14h15 **Dystrophie musculaires des ceintures : Diversité phénotypique et difficultés diagnostiques. Etude de 87 familles.**
NOUIOUA S., BOUDERBA R., URTIZBÉREA JA., BENAHMED M., TERKI N., BENHASSINE T., ASSAMI S., TAZIR M.
- 14h30 **Stratégies diagnostiques et thérapeutiques dans les myopathies des ceintures**
URTIZBEREA J., ANDONI.
- 15h00 **La dystrophie myotonique de Steinert analyse clinique et génétique**
SIFI Y., SIFI K., SERRADJE F., BOULEFKHAD A., M'ZAHAM A., KOENIG M., HAMRI A.
- 15h15 **A propos d'un cas de Neuromyotonie Infantile**
MAKRI S., MAGHNOUCHE L., GHIAR B., AIT-KACI AHMED M.
- Discussion**
- 16h00 **Clôture de la Journée**

Liste des Communications Affichées

- 1. A propos de deux cas de maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT2A) dus à une mutation du gène de la Mitofusine (MFN2)**
BOUDERBA R., AISSAT F., NOUIOUA S., HAMADOUCHE T., VALLAT JM., TAZIR M.
- 2. Détection de la délétion homozygote du gène SMN par ACRS**
IMESSAOUDENE B., HASSEN MT., BOUGHALEM A., LEBDJIRI A., AMARA I., ZELLAGUI A., GHRIS D., BERHOUNE A.
- 3. Neuropathies congénitales : Etude clinique, histopathologique et génétique**
BELLATACHE M., NOUIOUA S., HAMADOUCHE T., ASSAMI S., VALLAT JM., TAZIR M.
- 4. Explorations moléculaires de 200 patients Algériens présentant une dystrophie musculaire progressive**
BENHASSINE T., HAMADOUCHE T., ICHEBOUDENE K., DRALI R., NOUIOUA S., MAKRI S., CHAOUCH M., TAZIR M.
- 5. Les maladies neuro-musculaires : Prise en charge et suivi en rééducation fonctionnelle : A propos de 5 cas**
BENDOUDA MR., GHADI A., MAMMARI MD.
- 6. Paraplégies spastiques et retard mental: étude clinique de 4 familles**
KEDIHA MI., NOUIOUA S., ASSAMI S., TAZIR M.
- 7. Intérêt de la methyl PCR dans le screening de certaines formes du retard mental**
IMESSAOUDENE B., NAADJA O., BOUGHALEM A., HASSEN MT., ZELLAGUI A., GHRIS D., LEBDJIRI A., AMARA I., BERHOUNE A.
- 8. Notre expérience dans le diagnostic des Mucopolysaccharidoses**
IMESSAOUDENE B., LEBDJIRI A., AMARA I., ZELLAGUI A., GHRIS D., BOUGHALEM A., HASSEN MT., BERHOUNE A.
- 9. Caractéristiques cliniques de la maladie de Parkinson liées de la mutation G2019S du gène LRRK2**
HECHAM N., BELARBI S., LESAGE S., YSMAIL DAHLOUK F., SMAÏL N., BENHASSINE T., HAMADOUCHE T., BRICE A., TAZIR M.

10. Notre expérience dans le diagnostic des maladies lysosomales

IMESSAOUDENE B., ZELLAGUI A., GHRIS D., BOUGHALEM A., HASSEN MT.,
LEBDJIRI A., AMARA I., BERHOUNE A.

11. Forme familiale de la maladie de Creutzfeldt-Jacob : Etude d'une famille

AISSAT F., HAMMIMED A., NOUIOUA S., TAZIR M.

**12. Manifestations neurologiques des phacomatoses pigmento- vasculaires :
Revue de la littérature et étude d'un cas**

ALLAL CHERIF F., AISSAT F., NOUIOUA S., TAZIR M.

13. Le syndrome de Usher : A propos de 02 cas

BAHBOUH S., MAKRI S., AIT KACI-AHMED M.

Communications Orales

**DIAGNOSTIC PHENOTYPIQUE ET GENOTYPIQUE DU RETARD
MENTAL CHEZ L'ENFANT :**
BILAN DE NOTRE ACTIVITE DE 2003 A 2008

IMESSAOUDENE B., GHRIS D., ZELLAGUI A., BOUGHALEM A., HASSEN MT.,
LEBDJIRI AM., AMARA I., BERHOUNE A.

Laboratoire Central de Biochimie, CHU Mustapha

Le retard mental (RM) et le trouble du comportement chez l'enfant constituent la cause la plus fréquente des consultations en pédiatrie et en neurologie. Les principales causes du RM peuvent être d'ordre métabolique ou génétique.

Les maladies métaboliques impliquées dans le processus du RM résultent d'un déficit enzymatique sur l'une des nombreuses voies biochimiques, dérivées des Glucides, protides, lipides et des bases puriques et pyrimidiques.

Les gènes impliqués dans cette pathologie sont fort nombreux (on dénombre plus de 1000 entrées sur OMIM), d'autres restent à découvrir.

La prise en charge biologique de certaines maladies métaboliques et génétiques est réalisée depuis plusieurs années par notre laboratoire. On reçoit des demandes des hôpitaux de différentes régions du pays.

La mise sur le marché ces dernières années de médicaments pour certaines maladies du métabolisme a bouleversé l'attitude des cliniciens, des biologistes et les parents d'enfants malades vis à vis de ces pathologies.

On se propose dans cette communication de présenter notre expérience et le bilan de notre activité dans le diagnostic phénotypique et génotypique du retard mental.

L'ÉPILEPSIE DANS LE SYNDROME DE RETT : ETUDE DE 8 CAS

ASSAMI S.⁽¹⁾, MOUALEK D.⁽¹⁾, GRID D.⁽²⁾, TAZIR M.⁽¹⁾

(1) *Service de Neurologie CHU Mustapha, Alger*

(2) *Paris*

Introduction : Le syndrome de Rett (SR) est une maladie neurologique progressive qui touche essentiellement la fille. Il est caractérisé par un trouble grave et global du développement du système nerveux central. Il est lié à des mutations dans le gène MECP2 en Xq28.

Parmi les différents signes du SR, les crises épileptiques surviennent dans 80% des cas.

Objectifs : Nous rapportons les aspects cliniques et électro-encéphalographies de 8 fillettes présentant un SR. Nous analysons l'épilepsie et l'EEG ainsi que leur relation avec l'âge de début de la maladie, l'évolution, les autres signes cliniques et les différentes mutations.

Méthodes : Notre étude a porté sur 8 patientes âgées de 3 à 13 ans, examinées entre 2000 et 2008. Elles remplissaient les critères diagnostiques du SR typique.

L'examen électroencéphalographie (EEG) de veille et de sommeil ainsi que l'imagerie ont été réalisés. La recherche de la mutation dans le gène MECP2 a été faite dans 5 cas.

Résultats : L'âge moyen de survenue des crises épileptiques était de 3 ans. Les crises tonico cloniques généralisées étaient présentes dans 5 cas et partielles dans 2 cas. Leur survenue se situait au stade III de la maladie sauf dans 2 cas. Au moment du diagnostic, les anomalies épileptiques observées à l'EEG étaient présentes même en l'absence de crises (5 cas). Une monothérapie par l'acide valproïque permettait de contrôler les crises.

L'analyse moléculaire a permis d'identifier des mutations dans le gène MECP2 (une mutation faux -sens et 3 mutations non sens).

Discussion : Dans le SR, l'épilepsie peut survenir à différents stades de la maladie. Les anomalies EEG précèdent la survenue des crises et sont activées par le sommeil. Elles sont plus importantes chez les fillettes qui ont acquis la marche. Il n'y a pas de relation entre la survenue des crises et la sévérité du trouble du développement ni avec les différentes mutations

Conclusion : Dans le SR typique, l'épilepsie est une manifestation fréquente mais pas précoce. Les anomalies EEG qui précèdent la survenue des crises peuvent contribuer au diagnostic en association avec les critères cliniques.

LES MALADIES PAR EXPANSION DE TRIPLETS

- 1- **Maladies par perte de fonction : Le modèle du syndrome X-Fragile**
- 2- **Maladies par gain de fonction : Le modèle des maladies neurodégénératives à polyglutamines.**

BELDJORD C.

Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire (CHU Cochin Paris)

1- Maladies par perte de fonction : Le modèle du syndrome X-Fragile

Le retard mental lié à une fragilité du chromosome X définissant le syndrome du X-fragile, représente, pour des raisons particulières, un modèle qui a conduit à la découverte de ce nouveau mécanisme en pathologie moléculaire: l'expansion de triplets. Ce syndrome est la cause la plus fréquente des retards mentaux héréditaires (10 % d'entre eux) et l'une des maladies génétiques les plus fréquentes. L'expression phénotypique de la maladie est retrouvée à des degrés divers chez environ 1 garçon sur 3000 et 1 fille sur 6000.

Ce syndrome fut décrit cliniquement pour la première fois en 1943 par Martin et Bell, la "cassure" du chromosome est rapportée en 1969 par Lubs et reconnue comme une entité depuis que Sutherland a mis au point, en 1977, les conditions permettant de révéler *in vitro* et de manière fiable la fragilité du chromosome X des patients. L'analyse du caryotype effectuée à partir de lymphocytes cultivés en présence de Méthotrexate (inhibiteur de la synthèse des déoxynucléotides) révèle une fragilité du chromosome X en position Xq27.3. Ce diagnostic cytogénétique s'avère positif chez les mâles atteints dans 10 à 50 % des mitoses en revanche, chez les femmes transmettrices obligatoires, seulement 55 % d'entre elles présentent l'anomalie cytogénétique avec le plus souvent des taux de sites fragiles très faibles et d'interprétation difficile.

Les premiers signes cliniques sont en général représentés par un retard de langage accompagné de manifestations d'hyperactivité. Les caractéristiques morphologiques (dysmorphies faciales) qui accompagnent ce syndrome sont d'apparition plus tardive voire post-pubertaire (macroorchidie) et orientent le diagnostic.

L'étude du mode de transmission a révélé une hérédité atypique. L'analyse des généalogies sur plusieurs générations d'une même famille, comportant des membres présentant ce syndrome, montre qu'un grand-père normal sur le plan clinique et cytogénétique pouvait transmettre la maladie à ses petits fils. De ces observations a découlé la notion de mâles normaux transmetteurs (MNT). Par ailleurs Sherman et al, ont évalué la pénétrance de la maladie à 80 % chez les hommes et à 30 % chez les femmes vectrices obligatoires avec un retard mental plus atténué. De plus, la pénétrance semble varier selon les générations et les fratries d'une même famille. C'est ainsi qu'elle est faible chez les frères de ces MNT de même que chez les filles (vectrices obligatoires); en revanche, à la génération suivante, les enfants de ces femmes ont un risque très important d'exprimer les signes cliniques et cytogénétiques de la maladie. Cette hérédité, appelée paradoxe de Sherman, suggérait déjà la transmission possible d'un segment d'ADN particulièrement instable. Diverses hypothèses ont été

proposées pour tenter d'expliquer ce mode de transmission particulier. C'est seulement récemment, à travers des études comparatives de l'ADN du sperme et de lymphocytes chez un même individu Xfra, qu'on dispose d'arguments qui suggèrent que l'évènement génétique est de type post-zygotique. D'autres études du même groupe sont venues contredire ces résultats en considérant l'évènement comme méiotique.

Grâce à des marqueurs polymorphes dans la région fragile et des analyses de liaisons génétiques ou "linkage", le locus a été situé entre les gènes du facteur IX (Hémophilie B) et celui du facteur VIII(Hémophilie A). Ainsi un diagnostic génotypique indirect était possible.

La carte physique du locus X-Fra a été réalisée en 2 étapes. La première avait permis à l'équipe de J.L.Mandel (Strasbourg) de montrer chez les sujets atteints une méthylation spécifique d'un îlot CpG dans la région suspecte. On sait que ces îlots normalement peu méthylés sont proches de l'extrémité 5' des gènes témoignant ainsi de la fonctionnalité de ces derniers. La seconde étape a consisté à cribler une banque génomique réalisée dans des chromosomes artificiels de levure (YAC) et couvrant des sites fragiles. Une sonde de la région (StB12.3) devait ensuite permettre de localiser à proximité de la région hyperméthylée une séquence d'ADN instable dont la taille est particulièrement amplifiée chez les malades. L'étude de mâles atteints a toujours révélé une augmentation anormale de taille d'une séquence d'ADN. La longueur varie normalement dans des limites restreintes définissant un polymorphisme.

L'analyse de cette séquence a montré qu'elle est constituée par une répétition de triplets CGG. L'équipe de Caskey aux USA a étudié par la technique de PCR le nombre de ces répétitions chez des sujets de statut génétique différents par rapport à ce syndrome :

- ❑ 492 chromosomes X normaux provenant de races différentes ont révélé un polymorphisme variant de 6 à 54 répétitions CGG avec une valeur moyenne de 30.
- ❑ Dans les chromosomes X de sujets transmetteurs le nombre de ces répétitions est plus élevé, variant de 52 à 193.
- ❑ Chez des mâles atteints, ce nombre excède toujours 200, ce qui se traduit par une variation de taille du segment allant de 600 à 3000 pb. Cette différence de taille, appelée Δ par le groupe de J.L.Mandel, est relativement facile à visualiser par Southern Blot. Cette expansion pathologique est spécifique de la maladie et s'accompagne invariablement (il existe aujourd'hui quelques exceptions) d'une hyperméthylation de l'îlot CpG situé en amont.
- ❑ Les mâles normaux transmetteurs possèdent un nombre de répétitions intermédiaires entre celui d'un sujet normal et celui d'un mâle atteint; par ailleurs, ils ne présentent pas de méthylation de l'îlot CpG. Cette situation intermédiaire dans l'expansion des répétitions CGG définit **une prémutation** sans manifestation clinique.
- ❑ Les MNT transmettent à leurs filles la région XFra sans modification de la taille des répétitions.

- ❑ Au sein de la génération suivante, on pourra observer une transition de la prémutation à la **mutation complète** c'est à dire une expansion du nombre des triplets s'accompagnant d'une méthylation de cette région sur l'X actif. Cela se traduit sur le plan clinique par un retard mental et autres anomalies plus inconstantes.

La mutation complète s'effectue donc en deux temps avec passage obligatoire par une meïose féminine. Il n'a jamais été observé de passage direct d'un allèle normal à un allèle complètement muté, c'est à dire présentant une amplification supérieure à 600pb.

Il a été décrit des mutations complètes chez des femmes conductrices avec retard mental dans un cas sur deux. D'autre part, chez 15 à 40 % des sujets atteints, il y a coexistence d'une mutation complète et d'une prémutation.

Une troisième équipe a par la suite, isolé à partir d'une banque de cerveau foetal humain un ADNc contenant la répétition des triplets CGG situés en position -69 de l'AUG et donc, non codant . Le gène correspondant est appelé FMR-1(Fragil X Mental Retardation-1) mais son rôle potentiellement pathogène a pu être démontré, grâce aux arguments suivants :

- ❑ Structure conservée au cours de l'évolution.
- ❑ Nombre de CGG considérablement augmenté chez les sujets atteints.
- ❑ Corrélation entre cette expansion, l'hyperméthylation et l'absence d'expression du gène dans la presque totalité des cas étudiés.
- ❑ Enfin d'autres anomalies moléculaires, telles que des mutations ponctuelles, délétions, semblent confirmer que c'est l'inactivation du gène FMR1 qui est à l'origine de l'expression de la maladie.

Si de nombreuses questions restent encore posées, les progrès effectués ces dernières années ont conduit à la découverte **d'un nouveau mécanisme mutationnel** qui a contribué depuis à la compréhension d'autres pathologies.

Depuis la découverte de ce mécanisme génétique surprenant, près d'une quinzaine d'autres maladies ont été rapportées répondant au phénomène d'amplification de triplets avec un certain nombre de similitudes et de différences en regard du syndrome du X-Fragile.

- ❑ Seule l'Ataxie de Friedreich FRDA, semble répondre à un mécanisme comparable à celui du syndrome X-FRA puisque l'amplification de triplets GAA inactive le gène codant pour la Frataxine. Cette protéine permet normalement de réguler l'entrée du Fer cytoplasmique dans la mitochondrie. L'absence de Frataxine conduit à la pénétration continue du Fer dans la mitochondrie la rendant plus sensible au stress oxydatif avec pour autre conséquence un déficit en enzyme, comme l'Aconitase, nécessaire au métabolisme du fer et particulièrement le sulfure de fer, ce qui aggrave le processus oxydatif. Comme pour le gène FMR1, l'amplification peut atteindre plusieurs Kb.

2- Maladies par gain de fonction : Le modèle des maladies neurodégénératives à polyglutamines

- ❑ Pour la myotonie de Steinert les données, bien que très nombreuses, ne permettent de conclure avec certitude ni sur le ou les gène(s) concerné(s) ni sur les conséquences de l'amplification du triplet CTG dans l'expression du ou des gènes concernés. Aujourd'hui la thèse retenue est que les CTG sont localisés dans la région 3' d'un gène (dénommé depuis Myotonine-Protéine Kinase(MT-PK) transcrite mais non traduite. L'effet de cette mutation serait double, d'une part, il permettrait une plus grande stabilisation du mRNA muté d'autre part il agirait par inhibition de la transcription ou déstabilisation du mRNA normal. La conséquence ultime est controversée car, pour certaines équipes, le mécanisme physiopathologique serait expliqué par une accumulation exagérée de protéine normale, en revanche, pour d'autres équipes, la maladie serait due à une haploinsuffisance. Enfin, un autre groupe aurait positionné l'anomalie en 5' d'un gène encore inconnu. Il faudra encore attendre pour trancher.
- ❑ La dernière catégorie de maladies à triplets concerne les maladies majoritairement neurodégénératives dont le prototype est représenté par la Chorée de Huntington (HD), puis suivent les différentes Ataxies Spino-Cérébelleuses (SCA1, SCA2, SCA3 (MJS), DRPLA/HRS, SCA6, SCA7, SCA17...) et enfin l'Amyotrophie SpinoBulbaire (SBMA) ou maladie de Kennedy. Elles ont toutes en commun une petite amplification de triplets CAG (souvent autour de deux fois les valeurs moyennes normales qui sont de 10 à 30-40 CAG). Contrairement aux pathologies précédentes, ces triplets codent pour des résidus d'acide glutamique et les protéines polyglutaminées auraient tendance à s'accumuler exagérément dans la cellule neuronale générant un effet toxique (gain de fonction) par précipitation suivie de la destruction de différentes catégories de cellules affectées. D'autres amplifications de motifs (triplets, tétra ou même pentanucléotides) ont été identifiées et sont à l'origine d'autres types d'ataxies (SCA8, SCA10, SCA12), sans pour autant que l'on sache aujourd'hui précisément, quel en est le mécanisme physiopathologique.

Une "chasse" frénétique aux amplifications de triplets a été ouverte par cette "nouvelle génétique" et elle continue de sévir en recherche clinique. Si elle a rendu certains "chasseurs heureux", le plus grand nombre est bredouille. Le gibier se faisant de plus en plus rare.

L'ATAXIE SPASTIQUE DE CHARLEVOIX SAGUENAY : ETUDE CLINIQUE ET GENETIQUE DE 2 FAMILLES.

ALI PACHA L.⁽¹⁾, HAMMAD L.⁽¹⁾, BENHASSINE T.⁽²⁾, NOUIOUA S.⁽¹⁾,
KOENIG M.⁽³⁾, TAZIR M.⁽¹⁾

(1) *Service de Neurologie, CHU Mustapha*

(2) *Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire, FSB, USTHB, Alger*

(3) *IGBMC Illkirch. Strasbourg.*

L'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay (ARSACS) a été décrite initialement par Bouchard et al. chez des patients québécois. Cette entité a été décrite depuis, un peu partout dans le monde. Elle a été décrite également en Afrique du nord, notamment en Tunisie et plus récemment en Algérie par l'équipe du service de Neurologie de Constantine.

Il s'agit d'une affection autosomique récessive dont le gène incriminé est localisé en 13 q11 codant pour la saccine. L'ARSACS associe une ataxie cérébelleuse, une spasticité de membres inférieurs et une neuropathie sensitivo-motrice axonale.

En général, l'ataxie et la spasticité des membres inférieurs sont présentes dès le début de la marche, les réflexes ostéotendineux des membres inférieurs sont vifs et les achilléens disparaissent vers 25 ans. Le signe de Babinski bilatéral et le nystagmus sont des signes précoces de l'affection. Quant au fond d'œil, il montre un épaississement des fibres myélinisées de la rétine, caractéristiques de l'affection ; l'IRM cérébrale met en évidence une atrophie ou hypotrophie du vermis cérébelleux.

Nous présentons 4 patients appartenant à 2 familles, chez lesquelles 02 mutations différentes du gène de la saccine ont été identifiées.

L'âge moyen de début est de 7 ans avec des extrêmes allant de 1 an à 12 ans.

Le phénotype de ces patients se démarque de celui des familles québécoises par l'absence de stries rétinienne.

**ATAXIE CEREBELLEUSE AUTOSOMIQUE RECESSIVE
AVEC DEFICIT ISOLE EN VITAMINE E (AVED) :
ASPECT GENOTYPIQUE ET PHENOTYPIQUE
D'UNE SERIE DE 32 PATIENTS**

M'ZAHM A⁽¹⁾, SIFI Y⁽¹⁾, BOUARROUDJ S⁽¹⁾, HAMMA SA⁽²⁾, FEKRAOUI AS⁽¹⁾,
BOULEFKHAD A⁽¹⁾, SERRADJ F⁽¹⁾, KOENIG. M⁽³⁾, HAMRI. A⁽¹⁾.

(1) *Service de neurologie C.H.U Constantine.*

(2) *Service de biochimie C.H.U Constantine.*

(3) *GBMC Illkirch. Strasbourg.*

Introduction : L'ataxie de Friedreich (9q 13) représente la forme la plus fréquente des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (ACAR). Le diagnostic différentiel se fait essentiellement avec l'AVED (8q 13) dont le phénotype est similaire.

Objectif : Nous rapportons les aspects génétiques, cliniques et biologiques caractéristiques de l'AVED.

Matériels et méthodes : Les patients étaient sélectionnés sur la présence d'une ataxie récessive ou sporadique associant une aréflexie ostéotendineuse. La vitamine E a été dosée par la méthode HPLC.

L'analyse moléculaire a été réalisée par cartographie d'homozygotie à la recherche de la mutation du gène de l'alphatocophérol transfer protéine (ATTP).

Résultats : Nous avons pu identifier 32 patients AVEC appartenant à 17 familles.

Le taux sérique de la vitamine E était effondré chez la plupart de nos patients.

La mutation 744 del A du gène TTPA était la mutation exclusive.

Discussion : L'AVED se distingue de l'ataxie de Friedreich par un âge de début relativement plus précoce, une fréquence plus grande du tremblement du chef et de la dystonie, et une incidence plus faible de la cardiomyopathie et du diabète.

Conclusion : Le diagnostic sérique de la vitamine E est d'un intérêt certain car il permet un diagnostic précoce et l'initiation précoce d'un traitement par supplémentation.

DES TRAITEMENTS PERSONALISES EN NEUROLOGIE GRACE A LA PHARMACOGENETIQUE.

GRID DJ.
Paris

La génétique a apporté des progrès majeurs à la médecine de notre temps. A côté des apports au diagnostic moléculaire, à la nosologie, à une meilleure connaissance de la physiopathologie, des particularismes liées aux spécificités ethniques et ainsi de l'histoire des populations, la génétique permet d'envisager grâce à la pharmacogénétique des traitements mieux adaptés aux singularités ethniques ou individuelles. Soupçonnées depuis les années soixante, les réponses différentes aux traitements ont reçu une partie de leur explication grâce à la pharmacogénomique et la pharmacogénétique. Celles ci permettent d'utiliser l'information génétique pour prédire en partie la réaction des patients à un médicament. C'est une véritable révolution qui va permettre une médecine personnalisée. La FDA a déjà officiellement approuvé le premier médicament ethnique et depuis homologué environ 10 % des médicaments comportant déjà des données de pharmacogénomique. En neurologie le domaine de choix reste les médicaments antiépileptiques du fait de leur nombre et de leur relative efficacité. Il a été démontré que les doses efficaces requises dépendent largement de facteurs génétiques personnels ou ethniques. Les effets secondaires, la tératogénicité ou leur inefficacité peuvent y trouver une part de leur explication. La pharmacologie et la pharmacocinétique de la phénytoïne, du phenobarbital, de la carbamazépine, du levetiracetam et de la vigabatrine dépendent de facteurs génétiques. Des études sur les traitements contre la migraine, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose en plaques et la maladie de Parkinson ont également montré l'influence des facteurs génétiques. Le coût du diagnostic permettant le profil pharmacogénomique des patients reste encore élevé. Dans un avenir proche on peut en espérer une réduction significative et ouvrir la voie à la carte d'identité pharmacogénomique des patients et d'accéder ainsi à une médecine personnalisée.

MALADIE DE DUCHENNE : DE LA NECESSITE D'UNE PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE

TAZIR M.

Service de Neurologie, CHU Mustapha

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une affection récessive liée à l'X due à l'absence de dystrophine et se manifestant par une faiblesse musculaire et une dysfonction myocardique, est la plus fréquente myopathie héréditaire diagnostiquée en Algérie. Si le diagnostic clinique est relativement facile, la mise en place du diagnostic génétique est nécessaire pour le conseil génétique, la mise en place d'une prise en charge thérapeutique (corticothérapie) et l'établissement d'un registre de patients avec leurs mutations.

Le réseau multidisciplinaire de la prise en charge des patients DMD a été mis en place récemment au niveau du CHU Mustapha. L'objectif de ce réseau est d'une part de faciliter l'accès des consultations spécialisées aux patients, d'autre part sensibiliser et renforcer la compétence des spécialistes concernés (cardiologues, pneumologues, orthopédistes et rééducateurs) dans une prise en charge moderne de la DMD et des autres maladies neuromusculaires.

Ainsi, une étude récente a montré qu'un traitement préventif au périndopril (IEC) permet de préserver la fonction ventriculaire gauche des enfants atteints de DMD, empêchant l'apparition de la cardiomyopathie. Une surveillance de la fonction respiratoire et sa prise en charge par une kinésithérapie adaptée va limiter les conséquences de l'atteinte respiratoire. Les principales complications ostéo-articulaires dues à l'atteinte musculaires sont les rétractions musculo-tendineuses, les déformations des pieds et les déformations de la colonne vertébrale et du bassin. La prise en charge orthopédique va consister dans un premier temps à effectuer un bilan fonctionnel global pour évaluer le retentissement de la maladie sur les gestes de la vie quotidienne : qualité de la marche, de la façon de se relever d'un siège ou de la position accroupie, gêne pour l'habillement, la toilette, etc. Le bilan ostéo-articulaire évalue les amplitudes des mouvements (flexion, extension) au niveau de toutes les articulations et des parties mobiles du tronc et des membres. L'existence de raideurs, rétractions, déformations et attitudes vicieuses est recherchée. On doit effectuer aussi le bilan des douleurs et des troubles trophiques.

Ainsi une prise en charge multidisciplinaire de bonne qualité permettra aux patients atteints de DMD une meilleure qualité de vie et une prolongation notable de l'espérance de vie.

DYSTROPHIE MUSCULAIRES DES CEINTURES : DIVERSITE PHENOTYPIQUE ET DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES.

ÉTUDE DE 87 FAMILLES

NOUIOUA S.⁽¹⁾, BOUDERBA R.⁽¹⁾, URTIZBÉREA JA⁽²⁾, BENAHMED M.⁽³⁾,
TERKI N.⁽³⁾, BENHASSINE T.⁽⁴⁾, ASSAMI S.⁽¹⁾, TAZIR M.⁽¹⁾

(1) *Service de neurologie CHU Mustapha Alger*

(2) *Hôpital Marin de Hendaye 064700 HENDAYE – France*

(3) *Service d'anatomopathologie EHS CPMC Alger*

(4) *Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire, FSB, USTHB, Alger*

Introduction : Les dystrophies musculaires des ceintures constituent un groupe hétérogène de myopathies tant sur le plan clinique que génétique.

Les progrès de la biologie moléculaire ont bouleversé les classifications clinico-génétiques classiques. De nombreuses localisations génétiques ont été identifiées et un nombre considérable de protéines découvertes.

Familles et Méthodes : nous rapportons l'étude clinique histologique et ou génétique de **128 patients** appartenant à **87 familles** vus en consultation neuromusculaire présentant un tableau de dystrophie musculaire progressive des ceintures.

La recherche de délétions du gène de la dystrophine et la délétion 521T du gène de la gamma sarcoglycane a été réalisée en première intention devant les tableaux phénotypiques suggestifs de dystrophinopathies ou de sarcoglycanoopathie.

La biopsie musculaire avec immunomarquage de la dystrophine de la γ et α sarcoglycane a été réalisée dans 13 familles ; et l'étude de toutes les protéines musculaires connues a été pratiquée dans 7 familles.

Résultats :

La répartition des résultats des études moléculaires et/ou morphologiques se fait comme suit : 27 familles (32 cas) de maladie de Duchenne (31%), 9 familles.

(18 cas) de myopathie de Becker (10,3%).

Soit 36 familles (50 cas) de dystrophinopathies (41,3%).

19 familles (25 cas) de gamma sarcoglycanoopathie porteurs de la mutation del521T du gène de la gamma sarcoglycane (21,8%) ont été identifiées.

2 familles (5 cas) de calpainopathie(LGMD2A) confirmée au western blot et à la biologie moléculaire dans une famille avec mutation homozygote A483D de l'exon 11 du gène de la calpaine.

4 familles (11 patients) de dysferlinopathie (LGMD2B) confirmé par l'absence d'immunomarquage de la dysferline avec diagnostic génotypique positif dans 2 familles.

1 famille (3 patients) de α dystroglycanopathie avec immunomarquage normale des autres protéines et sans mutations du gène FKRP impliquant la recherche des gènes communs avec les DMC (POMT1, Fukutin).

Dans 25 familles (34 patients), environ 1/3 des cas : le diagnostic de dystrophinopathies et gamma sarcoglycanopathie exclus (à la biologie moléculaire et/ou à l'histologie). Ces familles sont donc en attente d'un diagnostic précis.

A signaler le cas particulier d'un patient présentant une calpainopathie avec mutation homozygote du gène de la calpaine ayant un enfant présentant une myopathie de Duchenne avec délétion des exons 48-49-50-51-52 du gène de la dystrophine.

Conclusion : L'orientation diagnostique des différentes formes de DMP des ceintures est difficile sur les seuls critères cliniques. Dans notre série, les dystrophinopathies apparaissent comme les formes les plus fréquentes.

Cependant, 1/3 des patients sont en attente d'un diagnostic précis. Celui-ci repose sur les données biochimiques et génétiques ; c'est dire l'intérêt d'une approche multidisciplinaire (clinique, morphologique et moléculaire) de ces affections pour le diagnostic précis des LGMD, nécessaire pour le conseil génétique et pour les perspectives thérapeutiques à venir.

LES MYOPATHIES DES CEINTURES : AVANCEES RECENTES ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

URTIZBEREA J. Andoni

Assistance Publique Hôpitaux de Paris
Hôpital Marin – 64700 HENDAYE

Les myopathies des ceintures (ou LGMD pour *Limb Girdle Muscular Dystrophy*) constituent un groupe de maladies neuromusculaires très hétérogène tant au niveau clinique que génétique. Caractérisées par un déficit prédominant aux muscles des ceintures scapulaires et pelviennes et associées à une dystrophie musculaire au niveau histopathologique, elles ont un âge de début et un profil évolutif très variables.

Les LGMD sont majoritairement transmises sur un mode autosomique récessif (18 gènes, de 2A à 2N) et plus rarement sur un mode autosomique dominant (6 gènes, de 1A à 1G). La prévalence respective de chacun des sous-types dépend de facteurs géographiques (isolats), ethniques et culturels (consanguinité). Les nouveaux gènes et protéines récemment impliqués dans les LGMD récessives (FKRP, fukutine, enzymes de la glycosylation) sont communs aux dystrophies musculaires congénitales.

Dans les pays du Maghreb, les sarcoglycanopathies et les dysferlinopathies sont de loin les plus fréquentes. Il n'y a pas de mutations récurrentes ou fondatrices dans les dysferlinopathies, à la différence des sarcoglycanopathies où la mutation del525T est particulièrement prévalente. Les stratégies et outils diagnostiques dans les LGMD découlent de ces considérations épidémiologiques. Une approche par détection directe de la mutation del525T est déjà en place au Maghreb.

Des thérapeutiques issues de la connaissance des gènes commencent à être envisagées dans certaines formes de LGMD. Un essai pilote basé sur une thérapie génique virale est en cours pour la LGMD2C à l'Institut de Myologie de Paris. Des résultats prometteurs ont été obtenus dans le modèle murin de la LGMD 2D. Un protocole multicentrique d'histoire naturelle de la LGMD est en place depuis 3 ans et servira de socle méthodologique pour de futurs protocoles thérapeutiques. Une thérapie génique par saut d'exon est à l'étude dans certaines formes de dysferlinopathie.

Plus que jamais, il est indispensable que les patients souffrant de myopathie des ceintures soient correctement phénotypés et génotypés en vue de ces approches thérapeutiques même si celles-ci restent pour l'instant largement expérimentales.

LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE STEINERT ANALYSE CLINIQUE ET GENETIQUE

SIFI Y.^(1,2), SIFI K.^(2,3), SERRADJE F.⁽¹⁾, BOULEFKHAD A.⁽¹⁾, M'ZAHM A.^(1,2),
KOENIG M.⁽⁴⁾, HAMRI A.^(1,2)

(1) *Service de neurologie CHU de Constantine,*

(2) *Laboratoire de génétique et de biologie moléculaire CHU de Constantine,*

(3) *Laboratoire de biochimie du CHU de Constantine,*

(4) *Laboratoire de génétique CHU Strasbourg*

INTRODUCTION : La dystrophie myotonique de Steinert (DM1) est la plus fréquente des DMP (Harper PS et al 1989). C'est une affection multi systémique : (œil, cœur, poumon, système endocrinien, etc...), de transmission autosomique dominante (TAD) secondaire à une amplification anormale du triplet CTG situé sur le gène DMPK codant la myotonine.

OBJECTIFS : L'objectif de notre travail était de

- Rapporter les différents aspects cliniques et moléculaires de 25 patients appartenant à 11 familles Algériennes présentant un phénotype – DM1–.
- Rechercher, en vu de la grande hétérogénéité clinique et du nombre variable d'expansion CTG, les corrélations entre le phénotype et le génotype.

PATIENTS ET METHODE :

- Notre étude descriptive transversale a été réalisée au service de neurologie du CHU de Constantine de Janvier 2001 à Juillet 2006.
- Critères d'inclusion : Début et prédominance de l'atteinte musculaire au niveau distal avec une participation faciale, une myotonie vraie démontrée par l'EMG, atteinte d'autres Organes (œil, cœur,...), avec une amplification anormale du tri nucléotide CTG plus de 50 fois dans le gène DMPK.
- Pour chaque patient, ont été relevés: l'origine géographique, la consanguinité, l'existence d'une histoire familiale, la distribution et la sévérité de la faiblesse et de l'atrophie musculaire, l'existence ou non d'une myotonie vraie, d'une participation faciale et d'une atteinte d'autres organes.
- Les investigations complémentaires comportaient : un bilan biologique (dosage systématique des CPK , LDH , T3,T4 , TSH , PTH , FSH , LH , Testostérone , bilan Phosphocalcique et glycémie), l'électromyogramme (EMG) a été réalisé chez tout les cas index ainsi que le bilan cardiaque, l'examen ophtalmologique (lampe à fente) a été réalisé chez 09 patients, l'étude génétique effectuée au laboratoire de Dgc génétique du CHRU de Strasbourg a été réalisée chez 14 patients.

RESULTATS :

- 19 patients appartenant à 10 familles repartis en 10 femmes et 09 hommes, âgés en moyen de 38,33 ans (avec des extrêmes allant de 15-70ans), le mode de TAD était établi chez 06 familles.
- La myotonie vraie était observée chez tous les patients, la calvitie chez 03, la faiblesse musculaire de topographie distale chez 14 patients avec participation faciale chez 10 patients, la cataracte chez 10 malades et l'atteinte cardiaque chez 03.
- L'étude génétique a confirmé le Dgc de DM1 dans tous les cas par la mise en évidence d'amplifications du tri nucléotide CTG du gène de la DM kinase.

CONCLUSION : L'analyse phénotypique et génotypique des patients Algériens présentant une DM1 se rapproche de celle observée dans les autres pays du monde.

Si l'expression clinique de la de la DM1 est souvent variable, son expression génotypique est toujours liée à une expansion du triplet CTG qui n'est variable qu'en nombre.

A PROPOS D'UN CAS DE NEUROMYOTONIE INFANTILE

MAKRI S., MAGHNOUCHE L., GHIAR B., AIT-KACI AHMED M.

Service de Neurologie EHS AIT IDIR

Neuromyotonia ou syndrome d'Isaacs, décrite sous des appellations multiples, est une affection rare caractérisée par une activité des fibres musculaires spontanée et continue d'origine périphérique. Il représente le phénotype le plus sévère de l'hyperexcitabilité du nerf périphérique habituellement décrit chez l'adulte. Ce syndrome se définit selon des critères cliniques et électrophysiologiques. Dans la majorité des cas, la neuromyotonie est due à un dysfonctionnement immunitaire avec présence de taux élevés d'anticorps anti récepteurs potassiques voltage dépendants. Nous rapportons le cas d'un enfant présentant une hyperactivité neuromusculaire et des signes EMG caractéristiques ayant nettement été améliorée sous association carbamazépine et phénytoïne.

Communications Affichées

A PROPOS DE DEUX CAS DE MALADIE DE CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT2A) DUS A UNE MUTATION DU GENE DE LA MITOFUSINE (MFN2)

BOUDERBA R.⁽¹⁾, AISSAT F.⁽¹⁾, NOUIOUA S.⁽¹⁾, HAMADOUCHE T.⁽²⁾,
VALLAT JM.⁽³⁾, TAZIR M.⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Service de Neurologie, CHU Mustapha

⁽²⁾ Laboratoire de Biologie Moléculaire, FS, UMBB, Boumerdès

⁽³⁾ Laboratoire et Service de Neurologie, CHU Limoges, France

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) correspond à un groupe de neuropathies héréditaires sensitivo-motrices cliniquement et génétiquement hétérogènes.

Le diagnostic repose sur des critères cliniques, électrophysiologiques génétiques et parfois anatomopathologiques.

En 2004, des mutations du gène *MFN2* (mitochondrial GTPase mitofusine 2) codant la mitofusine 2 (protéine membranaire mitochondriale responsable de la fusion des mitochondries) ont été identifiées chez des patients présentant une CMT de type 2A habituellement caractérisée par des modifications du gène *KIF1Bβ*, codant la kinésine 1Bβ.

Nous rapportons l'observation de deux familles Algériennes porteuses de mutations du gène *MFN2* : 10 cas atteints dans la première famille avec une transmission autosomique dominante et un cas sporadique dans l'autre famille.

Il existe une variabilité clinique et évolutive interfamiliale et intrafamiliale.

Le début des troubles se situe habituellement à l'âge de quatre ans.

L'électrophysiologie et la biopsie nerveuse sont en faveur d'une atteinte axonale dans les deux cas. La confirmation du diagnostic moléculaire a permis d'effectuer un conseil génétique aux membres des 2 familles.

DETECTION DE LA DELETION HOMOZYGOTE DU GENE SMN PAR ACRS

IMESSAOUDENE B., HASSEN MT., BOUGHALEM A., LEBDJIRI A.,
AMARA I., ZELLAGUI A., GHRIS D., BERHOUNE A.

Laboratoire de Biochimie. C.H.U Mustapha

L'amyotrophie spinale est une affection héréditaire caractérisée par une dégénérescence des motoneurones, responsable de paralysies, d'amyotrophie et de dénervation.

95% des cas de l'amyotrophie spinale ou SMA (spinal muscular atrophy) est due à une délétion de l'exon7 du gène SMN1 (The survival of motor neurons).

Dans notre laboratoire, 3 cas ont pu être diagnostiqués par la technique ACRS (***artificial created restriction site***).

NEUROPATHIES CONGÉNITALES: ETUDE CLINIQUE, HISTOPATHOLOGIQUE ET GÉNÉTIQUE

BELLATACHE M.⁽¹⁾, NOUIOUA S.⁽¹⁾, ASSAMI S.⁽¹⁾, HAMADOUCHE T.⁽²⁾,
VALLAT JM.⁽³⁾, TAZIR M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ *Service de Neurologie, CHU Mustapha*

⁽²⁾ *Laboratoire de Biologie Moléculaire, FS, UMBB, Boumerdès*

⁽³⁾ *Laboratoire et Service de Neurologie, CHU Limoges, France*

Les neuropathies héréditaires sensitivo motrices congénitales constituent un groupe d'affections cliniquement et génétiquement hétérogènes. Le tableau clinique, électrophysiologique et histopathologique (biopsie nerveuse) permet parfois d'orienter le diagnostic moléculaire.

Notre étude porte sur 11 patients appartenant à 11 familles avec une étude génétique chez 04 familles. Dans 5 cas une neuropathie motrice et sensitive de type axonal a été diagnostiquée. Parmi ces patients on note une forme grave chez une fillette décédée à 2 ans après une détresse respiratoire.

Les formes démyélinisantes ont été diagnostiquées chez les 06 familles restantes. Parmi celles-ci on a pu établir les diagnostics génétiques suivants : une mutation du gène P0, une duplication du gène PMP22, une mutation du gène MTMR2.

EXPLORATIONS MOLECULAIRES DE 200 PATIENTS ALGERIENS PRESENTANT UNE DYSTROPHIE MUSCULAIRE PROGRESSIVE

BENHASSINE T.⁽¹⁾, HAMADOUCHE T.⁽²⁾, ICHEBOUDENE K.⁽³⁾, DRALI R.⁽³⁾,
NOUIOUA S.⁽⁴⁾, MAKRI S.⁽⁵⁾, CHAOUCH M.⁽⁶⁾, TAZIR M.⁽⁴⁾

⁽¹⁾ *Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire, FSB, USTHB, Alger*

⁽²⁾ *Laboratoire de Biologie Moléculaire, FS, UMBB, Boumerdès*

⁽³⁾ *Laboratoire de Biologie Moléculaire, IPA, Alger*

⁽⁴⁾ *Service de Neurologie, CHU Alger Centre, Alger*

⁽⁵⁾ *Service de Neurologie, EHS Ali Aït Idir, Alger*

⁽⁶⁾ *Service de Neurologie, CHU Ben Aknoun, Alger*

Introduction : Les dystrophies musculaires progressives regroupent un grand nombre d'affections caractérisées par une dégénérescence progressive des fibres musculaires, mais montrant pourtant une grande hétérogénéité phénotypique et génotypique.

Objectifs : Nous avons exploré au plan moléculaire 200 patients pour lesquels une suspicion de dystrophie de Duchenne/Becker ou des ceintures LGMD2C avait été soulevée, formes s'individualisant en Algérie par leur grande fréquence.

Méthodes : Les patients ont été explorés au plan moléculaire par PCR Multiplex pour la recherche de délétions intragéniques qui affectent le gène DMD codant pour la dystrophine (responsables des dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker) et par PCR-SSCP en criblant le gène SGCG, et plus particulièrement en ciblant la mutation c.del525T touchant l'exon 6 du gène, suivie du séquençage de la région incriminée (responsable de la dystrophie musculaire des ceintures de type LGMD2C).

Résultats : Les tests moléculaires que nous avons effectué ont montré qu'environ 40% des patients présentaient l'une ou l'autre des mutations dans les deux gènes incriminés (délétions intragéniques plus ou moins étendues dans le gène DMD dans le cas des dystrophies musculaires de Duchenne/Becker, et présence à l'état homozygote de la délétion c.del525T dans le gène SGCG), et ce dans des proportions tout à fait comparables pour chacun des deux types de dystrophies musculaires (dystrophinopathie ou LGMD2C).

Discussion : Compte tenu de la grande variabilité clinique et génétique des dystrophies musculaires, avec plus d'une vingtaine de gènes incriminés, notre observation que les deux types explorés rendaient à eux seuls compte d'environ 40% des cas de dystrophies musculaires dans notre panel de patients montrait bien au plan moléculaire la fréquence élevée de ces affections dans notre pays et soulignait toute l'importance de les tester en priorité chez nos malades.

Conclusion : L'approche diagnostique que nous avons utilisé dans notre étude semble bien adaptée pour une conduite en première instance dans notre pays, d'autant qu'elle présente l'avantage de permettre facilement un diagnostic différentiel.

LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES PRISE EN CHARGE ET SUIVI EN REEDUCATION A PROPOS DE 05 CAS

BENDOUDA R., GHADI A., MAMMARI MD.

Hôpital militaire d'Oran HMRUO/2°RM

INTERET DE LA QUESTION :

La prise en charge en rééducation des maladies neuro musculaires permet d'éviter le déséquilibre de la force entre les muscles agonistes et antagonistes et réduit le potentiel rétractile du tissu musculaire pathologique.

Chez l'enfant, la croissance aggrave les déséquilibres et les attitudes vicieuses entraînant des déformations importantes.

LA PRISE EN CHARGE :

Kinesithérapie :

- A pour but de lutter contre les conséquences de la maladie, prévenir les déséquilibres et les rétractions, corriger les déformations, maintenir un bon alignement orthopédique, maintenir les possibilités fonctionnelles.
- Base de la PEC orthopédique, ne doit augmenter ni la fatigue, ni la douleur, ni le stress qui peuvent entraîner une démotivation, voire un abandon des séances.

Appareillage :

- Un appareillage bien adapté maintient en bonne position ou supplée les fonctions.

La chirurgie :

- Intervient en complément et/ou en relais dans le traitement des déformations et des rétractions.

MATERIEL D'ETUDE : 05 cas suivis en rééducation HMRUO/2°RM atteints de maladie neuromusculaire âgées de 05 à 45 ans chez qui les bilans étaient aussi diversifiés que la nature de la pathologie.

RESULTAT :

Tous les patients atteints d'une maladie neuromusculaire sont différents.

Le type de pathologie permet de définir les axes et l'intensité de la PEC.

La PEC orthopédique doit commencer le plus tôt possible (dès le diagnostic envisagé)

CONCLUSION : Eléments essentiels et indissociables de la PEC :

- Travail multidisciplinaire
- Lutte contre les conséquences de la maladie
- Procurer au patient le meilleur confort de vie possible.

PARAPLEGIES SPASTIQUES HEREDITAIRES ET RETARD MENTAL : ETUDE CLINIQUE DE 4 FAMILLES.

KEDIHA MI., NOUIOUA S., ASSAMI S., TAZIR M.

Service de Neurologie, CHU Mustapha

INTRODUCTION : Les Paraplégies Spastiques Héritaires (PSH) sont des affections neurodégénératives phénotypiquement et génétiquement très hétérogènes.

Elles sont caractérisées par une spasticité des membres inférieurs qui est associée, dans les formes compliquées, à d'autres manifestations neurologiques.

Les PSH avec retard mental présentent, en plus des signes pyramidaux aux membres inférieurs, un déclin cognitif avec atteinte des fonctions exécutives voire une démence.

Leur mode de transmission peut être autosomique dominant (SPG4), autosomique récessif (SPG11, SPG14, SPG15, SPG20, SPG21, SPG23, SPG26, SPG27, SPG32, SPG35) ou lié à l'X (SPG1, SPG2, SPG16, SPG22).

OBJECTIFS : Nous rapportons l'étude de 11 patients issus de 4 familles différentes présentant un tableau clinique de PSH compliquée d'un retard mental.

Analyse des aspects cliniques, radiologiques et corrélation phénotypique avec les génotypes connus incriminés dans la survenue d'une PSH avec déclin cognitif.

RESULTATS :

- Cliniquement, 5 patients présentaient une paraplégie ou tétraplégie avec retard mental associés à une neuropathie axonale. Les 6 patients restants issus de la même famille présentaient un tableau de PS avec retard mental seulement. 03 patients avaient un syndrome malformatif et 01 patiente présentait une ataxie cérébelleuse associée.
- L'IRM cérébrale, pratiquée chez 03 familles, a objectivé une atrophie du corps calleux dans l'une et un hyper signal en plage des centres semi-ovales dans l'autre. Elle était normale dans la 3^{ème} famille.
- La 4^{ème} famille n'a bénéficié que d'un scanner cérébral objectivant des hypodensités péri ventriculaires en plage.

CONCLUSION : Ces observations confirment l'hétérogénéité phénotypique inter et intra familiale des PSH compliquées de retard mental.

La présence de cas similaires et la description clinique rigoureuse permettent d'orienter fortement le diagnostic moléculaire.

INTERET DE LA METHYL PCR DANS LE SCREENING DE CERTAINES FORMES DU RETARD MENTAL

IMESSAOUDENE B., NAADJA O., BOUGHALEM A., HASSEN MT., ZELLAGUI A.,
GHRIS D., LEBDJIRI A., AMARA I., BERHOUNE A.

Laboratoire de Biochimie CHU Mustapha

La fragilité du chromosome X est la cause la plus fréquente du retard mental, elle est presque du même ordre que la trisomie 21.

Dans notre laboratoire, nous avons mis au point la technique de la méthyl-PCR pour le diagnostic de cette pathologie. Certes cette technique présente certaines limites car elle ne permet pas de dépister les femmes conductrices ni de donner le nombre exact de répétition de triplet. Par contre chez le garçon elle donne un résultat fiable sur son statut (atteint ou non).

Cette technique est aussi appliquée pour le diagnostic des syndromes de Prader-Willi et Angelman (Gènes soumis à empreintes).

NOTRE EXPERIENCE DANS LE DIAGNOSTIC DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

IMESSAOUDENE B., LEBDJIRI A., AMARA I., ZELLAGUI A., GHRIS D.,
BOUGHALEM A., HASSEN MT., BERHOUNE A.

Laboratoire de Biochimie CHU Mustapha

Les mucopolysaccharides (MPS) ou Glycoaminoglycane (GAGS) sont des constituants normaux du tissu conjonctif et ses dérivés, le déficit d'un enzyme intervenant dans leur catabolisme se traduit par une mucopolysaccharidose. En fonction du déficit enzymatique, on distingue 6 classes. Notre laboratoire s'est attaché depuis plusieurs années au diagnostic biologique de ces affections. Les techniques utilisées pour leur mise en évidence sont simples et limitées (font appel à la mesure des métabolites urinaires).

Le diagnostic de certitude repose sur le dosage enzymatique qui n'est pas toujours possible (vu la complexité des réactifs).

Nous présentons dans cette étude nos résultats de ces 5 dernières années.

CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON LIEES A LA MUTATION G2019S DU GENE LRRK2

HECHAM N.⁽¹⁾, BELARBI S.⁽¹⁾, LESAGE S.⁽²⁾, YSMAIL DAHLOUK F.⁽¹⁾, BENHASSINE T.⁽³⁾,
HAMADOUCHE T.⁽⁴⁾, SMAÏL N.⁽⁵⁾, BRICE A.⁽²⁾, TAZIR M.⁽¹⁾

(1) *Service de Neurologie CHU Mustapha Alger*

(2) *Département de génétique et de cytogénétique et embryologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière Paris, France*

(3) *Laboratoire de biologie moléculaire, Université de Bab Ezzouar Alger*

(4) *Laboratoire de biologie moléculaire, Université de Boumerdès*

(5) *Service d'épidémiologie, CHU Mustapha Alger*

INTRODUCTION : L'implication fréquente de la mutation G2019S du gène leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) dans les formes familiales et sporadiques de la maladie de Parkinson (MP) a été démontrée récemment dans la population Maghrébine.

OBJECTIFS : Rechercher la mutation G2019S chez des patients Algériens présentant une MP et faire une comparaison clinique entre les sujets porteurs et non porteurs de la mutation.

METHODES : Nous rapportons les aspects cliniques et évolutifs de 106 patients présentant une maladie de Parkinson. La recherche de la mutation G2019S dans l'exon 41 du gène LRRK2 fut pratiquée chez tous les patients et chez 66 contrôles sains.

RESULTATS : La mutation était présente chez 34 patients (32%) (28 MP sporadiques et 6 MP familiales). Elle était hétérozygote dans les formes familiales et dans la quasi-totalité des cas des formes sporadiques (1 seul cas homozygote). Cette mutation était également présente chez un contrôle sain.

La comparaison des signes cliniques et évolutifs de la MP chez les porteurs et les non porteurs de la mutation montrait une similitude du tableau clinique mais les complications motrices du traitement par la L-dopa étaient plus fréquentes chez les porteurs de la mutation.

DISCUSSION : A travers cette série de patients Algériens présentant la MP nous confirmons la fréquence élevée de la mutation G2019S du gène LRRK2 dans les formes familiales et sporadiques. Cette mutation est probablement impliquée dans l'apparition des dyskinésies du fait de la fréquence élevée de ses complications chez les porteurs de la mutation, suggérant une prédisposition génétique à ces complications.

CONCLUSION : Notre étude confirme la fréquence élevée de la mutation G2019S du gène LRRK2 chez les cas familiaux (60%) les et cas sporadiques (29%) de MP, dans cette série de patients Algériens, ce qui implique la nécessité de sa recherche en première intention. Par ailleurs les complications motrices du traitement par la L-dopa (dyskinésies) semblent être fréquentes chez les porteurs de la mutation.

NOTRE EXPERIENCE DANS LE DIAGNOSTIC DES MALADIES LYSOSOMALES

IMESSAOUDENE B., ZELLAGUI A., GHRIS D., BOUGHALEM A.,
HASSEN MT., LEBDJIRI A., AMARA I., BERHOUNE A.

Laboratoire de Biochimie CHU Mustapha

Les maladies lysosomales recouvrent l'ensemble des affections métaboliques caractérisées par une accumulation pathologique de substance de réserve. Elles comprennent une cinquantaine de maladies qui, toutes confondues, touchent environs un nouveau né vivant sur 7500. Les maladies lysosomales représentent donc un problème de santé publique.

Dans notre laboratoire on réalise en routine courante le diagnostic enzymatique de 9 maladies lysosomales. Selon nos données, la maladie de Gaucher est de loin la plus fréquente dans notre pays.

Les compétences existent dans notre laboratoire non seulement pour la mise en route d'autres dosages enzymatiques mais aussi pour des diagnostics moléculaires, malheureusement les moyens matériels et financiers nous font défaut.

Cette étude présente le bilan de notre activité au cours de ces 5 dernières années.

LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JACOB FORME FAMILIALE : A PROPOS D'UNE FAMILLE

AISSAT F. ⁽¹⁾, MAHOUI S. ⁽¹⁾, NOUIOUA S. ⁽¹⁾, HAMMIMED A. ⁽²⁾, TAZIR M. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Service de Neurologie, CHU Mustapha

⁽²⁾ Service de Neurologie, CHU Sidi Bel Abbès

La forme familiale de la maladie de Creutzfeldt-Jacob (MCJ) représente environ 5 à 10% des cas, de transmission autosomique dominante, sans phénomène d'anticipation ni effet préférentiel selon le sexe de l'ascendant atteint et sans prédominance de sexe.

Plusieurs mutations du gène de la protéine prion (PRNP) sont à l'origine de ces formes familiales dont la mutation E200K est la plus fréquente.

Nous rapportons dans notre observation le cas d'une patiente appartenant à une famille de 9 sujets atteints sur 4 générations, l'étude de l'arbre généalogique est compatible avec une transmission autosomique dominante.

Notre patiente a présenté des troubles de l'équilibre et de la coordination d'aggravation rapide 8 mois avant son hospitalisation ; compliqués de troubles de la mémoire et du comportement évoluant rapidement vers un état grabataire. On remarque chez les autres sujets atteints un début par des troubles psychiatriques suivis rapidement par des troubles de l'équilibre évoluant vers le décès au bout de quelques mois.

La présence de plusieurs cas similaires dans la famille évoquant une transmission autosomique dominante, l'évolution fatale, la normalité de l'IRM cérébrale nous a fait évoquer la MCJ dans sa forme familiale de ce fait un prélèvement d'ADN pour étude moléculaire a été effectué à la recherche d'une mutation du gène PRNP, afin de confirmer le diagnostic.

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES DES PHACOMATOSES PIGMENTO-VASCULAIRES : ETUDE D'UN CAS.

ALLAL CHERIF F, AISSAT F, NOUIOUA S, TAZIR M.

Service de Neurologie, CHU Mustapha

INTRODUCTION : La phacomatose pigmentovasculaire (PPV) est une affection rare décrite la première fois par Ota et Kawamura en 1947 au Japon. Il s'agit d'une dysembryoplasie complexe caractérisée par l'association d'angiomes plans et de troubles pigmentaires. Elle est divisée en quatre entités (de I à IV), et en forme localisée (a) ou systémique (b). Dans ce dernier cas, les lésions cutanées coexistent avec les anomalies viscérales (oeil, système nerveux central) ou osseuses. Les manifestations neurologiques associées sont rares, il peut s'agir des accidents vasculaires cérébraux, de méningo-encéphalites ou d'épilepsie.

OBSERVATION : Nous rapportons l'observation d'une patiente âgée de 42 ans sans antécédents particuliers hospitalisée dans le service pour prise en charge d'un déficit moteur de l'hémicorps gauche évoluant vers l'aggravation progressive depuis 4ans, chez laquelle l'examen neurologique retrouvait un syndrome pyramidal des 4 membres prédominant à gauche.

L'examen dermatologique retrouve : des angiomes plans au niveau de l'hémicorps gauche repartis sur les membres, le dos, le sein et la fesse ; des ectasies veineuses ; noevus d'Ota bilatéral associés à une hyperplasie des parties molles prédominant au MSG avec une inégalité de longueur des membres.

L'IRM cérébrale objective une asymétrie du calibre du système carotidien gauche sans épaissement de ses parois avec des hyper signaux en sus tentorial et atrophie cortico-sous cortical. L'IRM médullaire objective des hyper signaux au niveau de la moelle cervicale. L'étude du LCR met en évidence une hyperprotéinorachie à 0,7 g/l, avec un pic oligoclonal à l'analyse immunologique. Le bilan d'auto-immunité est négatif. Le bilan de thrombose est normal. Les radiographies simples comparatives des membres sup et inf objective une hypertrophie osseuse à gauche avec une différence de longueur à gauche

DISCUSSION : L'association de troubles neurologiques avec des signes dermatologiques correspondant à une phacomatose pigmentovasculaire nous permet de retenir le diagnostic de phacomatose pigmento vasculaire type IIb. La présence sur le revêtement cutané de notre patiente de lésions angiomateuses malformatives de type capillaire et veineuse associées à des anomalies pigmentaires type naevus de Ota constitue le principal critère diagnostique en faveur du diagnostic cité. L'inégalité de longueur des membres inférieurs étant secondaire à un développement plus important du membre inférieur gauche, justement recouvert de malformations vasculaires capillaires et veineuses confirme l'association au tableau de la PPV à celui d'un syndrome de Klippel Trénaunay.

LE SYNDROME DE USHER : A PROPOS DE 02 CAS

BAHBOUH S., MAKRI S., AIT KACI-AHMED M.

EHS AIT IDIR service de Neurologie

Le syndrome de Usher, affection neuro-génétique de transmission autosomale récessive, se caractérise par l'association d'une baisse progressive et importante de l'acuité visuelle due à une rétinite pigmentaire, une surdité de perception et une ataxie d'origine vestibulaire. D'autres signes sont accessoirement observés : retard mental est signalé et troubles psychiatriques.

Le syndrome de Usher est une affection neuro-sensorielle invalidante avec une hétérogénéité clinique et génétique. On distingue 4 types de syndrome de Usher.

Nous rapportons deux cas, un type II et un type III et discuterons l'aspect clinique, génétique, pronostique ainsi que les perspectives thérapeutiques.

