

Le Laboratoire de Recherche en Neurosciences

A/ PRESENTATION DU LABORATOIRE DE RECHERCHE

- Intitulé :
مخبر بحث حول علوم الأعصاب

Laboratoire de recherche en Neurosciences

- Emails : meriemtazir@yahoo.com , neurobacha@yahoo.fr
meriem.tazir@ands.dz
- Tel/fax : 021 23 56 40
- Etablissement de rattachement : Faculté de Médecine, Université d'Alger
- **Proposé dans le cadre du Programme National de Recherche : Santé**
 - Domaine I : Santé Publique et Sciences Sociales en Santé.
 - § Axe 8 : Programme de Santé Publique
 - Domaine II : Recherche clinique
 - § Axe 5 : Maladies Neuro- infectieuses
 - § Axe 9 : Maladies Neuro-sensorielles , Handicaps.
 - § Axe 14 : Les Maladies neuro-musculaires.
- **Thèmes à mettre en œuvre**
 - 1) Neuro-épidémiologie
 - 2) Développement et adaptation de techniques diagnostiques dans les maladies infectieuses et neuro-génétiques.
 - 3) Maladies Neuromusculaires de transmission autosomique récessive de l'enfant et de l'adulte
 - 4) Mises en place de nouvelles techniques de réadaptation fonctionnelle et de chirurgie orthopédique dans les malformations congénitales , IMC et les maladies neuro-génétiques
- **Mots clés**
 - 1) Epidémiologie de l'épilepsie, épidémiologie de la sclérose en plaques, épidémiologie de la maladie de Parkinson, épidémiologie de la maladie d'Alzheimer,
 - 2) Neuropathologie virale, neuropathologie bactérienne, génétique virale, génétique bactérienne , maladie de Guillain-Barré, encéphalites et myélites infectieuses. Polyneuropathies post-infectieuses et dysimmunitaires.
 - 3) Myopathies héréditaires, neuropathies héréditaires, ataxies héréditaires récessives. Génétique de la maladie de Parkinson
 - 4) Rééducation fonctionnelle, chirurgie orthopédique, vessie neurologique, IMC, dysmorphies d'origines congénitales et héréditaires

B/ MISSIONS DU LABORATOIRE DE RECHERCHE

- **Objectifs de recherche scientifique et de développement technologique.**

Les sciences neurologiques ont connu un développement considérable dans le monde durant les 2 dernières décades. De nouvelles technologies en matière de recherche dans

les domaines de la génétique moléculaire, de l'imagerie et des explorations fonctionnelles ont permis de grandes avancées dans le diagnostic et la prise en charge des affections neurologiques. Les nouvelles connaissances génétiques et les mécanismes physiopathologiques qui les sous-tendent aboutiront, à plus ou moins longue échéance, au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques qui vont modifier le devenir des patients atteints de ces affections dont le *handicap* important pèse très lourd sur les familles atteintes et la société

Développer la recherche sur *les maladies neurogénétiques* c'est pouvoir déterminer le diagnostic génétique dans un premier temps, c'est à dire déterminer le gène en cause, trouver la ou les mutations de ce gène et déterminer la protéine correspondante qui fait défaut dans l'organisme, entraînant l'affection du système nerveux et/ou des muscles. Les affections neurologiques héréditaires sont fréquentes en Algérie du fait d'un taux de mariages consanguins élevé favorisant la transmission héréditaire autosomique récessive. Pouvoir confirmer le diagnostic d'une affection héréditaire familiale par un diagnostic génétique moléculaire est de la plus haute importance pour les patients et leurs familles car même si la recherche sur les traitements curatifs n'a pas encore abouti, et elle aboutira certainement un jour, la qualité de vie des malades peut être modifiée par une prise en charge précoce, un traitement symptomatique précoce des désordres qui en résultent et un conseil génétique précis avec un diagnostic prénatal ou un diagnostic présymptomatique que les familles ne manqueront pas de demander.

La recherche sur *les maladies neuro-infectieuses et neuro-immunitaires* les plus graves comme les méningo-encéphalites, les myélites infectieuses et le syndrome de Guillain-Barré (polyradiculo-neuropathie aigue), passe par le développement de nouvelles techniques basées sur la génétique bactérienne et la génétique virale qui ne sont pas encore développées en Algérie.

Ces techniques modernes permettront un diagnostic et une thérapeutique précoces, évitant les complications et les handicaps sévères qu'elles peuvent engendrer. D'autant que durant cette dernière décennie de nouvelles perspectives thérapeutiques sont apparues dans ce domaine.

La prise en charge des malformations congénitales et des dysmorphies d'origine héréditaires devra se développer parallèlement au diagnostic génétique des affections héréditaires et congénitales. Elle vise à réduire l'handicap fonctionnel permettant une insertion familiale et sociale des patients.

L'épidémiologie des maladies neurologiques, ou *neuroépidémiologie*, est l'étude de la distribution et des déterminants des maladies neurologiques dans les populations.

Les neurosciences cliniques sont entrées récemment dans une phase des plus excitantes en l'occurrence l'opportunité de pratiquer la « *neurologie préventive* ». En identifiant les facteurs de risque reconnus par les études neuro-épidémiologiques, on peut les éliminer et ainsi réduire et même prévenir la maladie. Par exemple les études épidémiologiques effectuées dans les accidents vasculaires cérébraux ont démontré l'importance de l'hypertension artérielle (HTA) comme un facteur de risque majeur. En détectant et en traitant l'HTA, il est maintenant possible de réduire le risque des accidents vasculaires cérébraux.

Par ailleurs, *les études épidémiologiques descriptives des maladies neurologiques* parmi les plus fréquentes en Algérie, permettront aussi la mise en place d'une stratégie de prise en charge de ces affections et l'évaluation en matière de besoins en médicaments spécifiques et en structures adaptées.

- **Etudes et travaux de recherche à réaliser**

- **Etudes cliniques, électrophysiologiques, neuro-pathologiques et génétiques des maladies neuro-musculaires les plus fréquentes en Algérie.**

Les études génétiques moléculaires vont consister à rechercher d'une part les gènes et loci (localisations des gènes sur le chromosomes) déjà connus, c'est à dire déjà publiées par les revues internationales, et d'autres part à rechercher de nouveaux loci et gènes, qui vont contribuer à faire avancer la connaissance des mécanismes physiopathologiques de ces maladies dans le but d'envisager une thérapeutique curative et surtout une prévention de ces affections handicapantes.

- **Etudes épidémiologiques des maladies neurologiques posant un problème de santé publique comme les Epilepsies, la Sclérose en Plaques, la maladie d'Alzheimer...**

- **Etudes diagnostiques des maladies neuro-infectieuses** par des méthodes modernes de génétique microbienne non encore introduites en Algérie. La mise en place de ces méthodes génétiques permettra de les utiliser dans le domaine des maladies génétiques et en particulier neurogénétiques. Ces méthodes de diagnostic génétique virologique et bactérien seront introduites pour la première fois dans un établissement hospitalier universitaire en Algérie.

- **Etudes et introduction de nouvelles méthodes de prise en charge et de traitement de l'Handicap dû aux malformations congénitales et aux affections neurogénétiques.**

- **Programme de recherche dans le domaine de ses activités, par équipe et par projet :**

- Equipe 1 : Etude des maladies neuromusculaires**

Cette étude s'inscrit dans l'axe 14 : « Maladies Génétiques » du PNR en Santé.

- **Exposé des motifs et objectifs :**

Les maladies neuromusculaires sont relativement fréquentes en Algérie car ce sont des affections héréditaires de transmission autosomique récessives favorisées par un taux de mariages consanguins élevé qui est de 23% selon le dernier recensement de la population algérienne.

Les objectifs de cette étude sont le développement et l'amélioration des moyens diagnostiques, l'amélioration de la prise en charge des maladies génétiques et l'éducation des familles concernées avec le développement du conseil génétique et du diagnostic prénatal dans un but de prévention de ces affections.

- **Programme de recherche :**

Il comporte les projets de recherche suivants :

- 1) **Etude clinique, anatomo-pathologique et génétique des dystrophies musculaires progressives des ceintures correspondant à la dénomination internationale : limb girdle muscular dystrophy (LGMD) et de la Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)**

Les Dystrophies Musculaires Progressives (DMP ou myopathies héréditaires) sont des maladies dégénératives des muscles striés dont la compréhension des mécanismes physiopathologiques a progressé de façon considérable ces dix dernières années. Les

études histochimiques, biochimiques (western blot) et génétiques moléculaires ont permis le démembrement de ces maladies et leur classification selon les gènes et les protéines musculaires atteintes.

Il ressort de ces études une très grande hétérogénéité clinique et génétique des myopathies héréditaires qui prédit une grande complexité dans la recherche des traitements étiopathogéniques à visée curative.

Les DMP prévalentes en Algérie dont les gènes et les protéines en cause sont connus sont :

- a. Les myopathies de Duchenne/Becker de transmission héréditaire récessive liée à l’X dont le gène Xp21.2 code pour la protéine musculaire sous-membranaire appelée dystrophine.
- b. Les Dystrophies musculaires progressives des ceintures (LGMD) de transmission autosomique récessive. La plus fréquente d’entre elles en Algérie et au Maghreb est la LGMD2C, liée au chromosome 13q 12, codant pour la protéine gamma Sarcoglycane. Cette gamma-sarcoglycanopathie est due à une mutation unique homozygote, la même dans tout le Maghreb : mutation del521-T.
- c. Les autres LGMD présentes en Algérie sont : LGMD2A, LGMD2B, LGMD2D, LGMD2E, LGMD2I, identifiées grâce à la collaboration internationale.

L’objectif de ce projet de recherche est l’identification du gène et de la protéine en cause dans chaque famille Algérienne qui présente des cas répondant aux critères diagnostiques cliniques des LGMD. Les moyens techniques dont on dispose actuellement ne permettent pas de réaliser cet objectif important qui implique la nécessité de développer les moyens diagnostiques suivants : l’immunohistochimie, le western blot et le diagnostic génétique moléculaire avec entre autres, l’identification des mutations génétiques en cause. La recherche sur les traitements des myopathies par thérapie génique, cellulaire ou autre se poursuit à l’échelle mondiale et de façon collaborative. Lorsque les premiers traitements apparaîtront, les registres des familles avec les diagnostics génétiques faciliteront beaucoup leur mise en route.

2) Etude clinique, anatomo-pathologique et génétique des dystrophies musculaires congénitales.

Les Dystrophies musculaires congénitales (DMC) sont des myopathies congénitales qui débutent à la naissance ou dans la 1^{ière} enfance. Elles sont caractérisées par une hypotonie généralisée et une faiblesse musculaire des membres et sont lentement progressives avec le développement de contractures musculaires. Les DMC sont caractérisées aussi par une hétérogénéité clinique et génétique. Le premier gène, identifié il y a une dizaine d’années est le gène de la Laminine α 2, protéine de la membrane basale musculaire. Cette forme est identifiée en Algérie grâce à l’étude immuno-histo-chimique du muscle biopsié qui montre l’absence totale de cette protéine.

Récemment, d’autres gènes responsables de diverses formes de DMC ont été identifiés, parmi lesquelles la DMC liée au chromosome 1q.42 et dont la protéine n’est pas encore connue, la DMC liée au chr.19q1, dont la protéine est la fukutin-related protein (FKRP).

La forme Ullrich est liée à une anomalie du collagène VI. Ces 2 dernières formes ont été diagnostiquées dans quelques familles algériennes. (Travail de Thèse de Doctorat en Sciences Médicales du Dr Makri, en cours). Les autres formes sont beaucoup plus rares.

3) Les Ataxies Héréditaires de transmission autosomique récessive.

Parmi les affections neurodégénératives les ataxies autosomiques récessives sont un groupe d'affections hétérogènes caractérisées par une ataxie cérébelleuse progressive associée à différents signes neurologiques et systémiques, représentant 10% des affections génétiques du système nerveux.

Les deux formes majeures des ataxies héréditaires récessives qui sont aussi les plus fréquentes en Algérie sont représentées par la maladie de Friedreich (FA) et l'Ataxie par Déficit isolé en Vitamine E (AVED).

Ces deux affections sont caractérisées par un trouble de la coordination (ataxie) progressif de la marche et des membres apparaissant en général avant l'âge de 20 ans, associés à une dysarthrie, des troubles de la sensibilité profonde, des réflexes abolis, une faiblesse musculaire des membres avec un signe de Babinski et des déformations ostéo-articulaires à type de pieds creux et de scoliose. Une cardiomyopathie et un diabète sont fréquemment associées à ce tableau clinique dans la FA, beaucoup moins dans l'AVED. Ces deux affections évoluent rapidement vers l'arrêt de la marche et un état grabataire à l'âge adulte.

Au plan génétique la maladie de Friedreich est due à des mutations dans le gène FRDA situé sur le chromosome 9q13. Le produit du gène est la Frataxine, une protéine mitochondriale soluble de 18 kDa avec 210 acides aminés. La mutation la plus fréquente est l'expansion du trinuécléotide GAA localisé sur le 1^{er} intron du gène et qui représente 98% de toutes les mutations. L'analyse du triplet GAA est devenu un outil moléculaire très important pour le diagnostic clinique de cette affection ainsi que pour le conseil génétique et le diagnostic prénatal.

En ce qui concerne l'Ataxie par déficit isolé en vitamine E, le dosage sérique de cette vitamine montrant un taux très bas, en est le marqueur biologique. L'étude génétique permet de confirmer le diagnostic d'AVED en montrant une mutation du gène de la protéine de transfert de l'alpha tocopherol en 8 q13 (α TTP).

L'anomalie génétique de l'AVED, retrouvée dans la quasi totalité des cas au Maghreb est la mutation 744 del.A, cette mutation est appelée méditerranéenne car il apparaît qu'elle est étendue au Maghreb et en Italie. A côté de ces 2 formes majeures d'ataxie récessives (FA et AVED), il existe d'autres formes plus rares.

A ce jour 22 familles de notre service et 15 familles du service de neurologie du CHU Ben Badis de Constantine ont été étudiées avec la collaboration de l'équipe du Professeur Koenig de l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire de l'Ilkirch, Strasbourg qui est actuellement le laboratoire de référence européen pour l'étude génétique des ataxies récessives. Ce projet de recherche sur les ataxies récessives permettra non seulement un échange d'idées et de connaissances sur le sujet qui nous concerne mais surtout un échange de chercheurs : la partie algérienne devra bénéficier du savoir-faire de l'équipe du Pr. Koenig dont la compétence en matière de recherche sur les maladies neurogénétiques et notamment sur les ataxies héréditaires est de notoriété mondiale.

Cet échange permettra d'instaurer à courte échéance un diagnostic moléculaire des 2 principales ataxies héréditaires (FA et AVED) en Algérie, ce qui donnera la possibilité au clinicien de traiter précocement l'AVED par une supplémentation en vitamine E, et dans le cas de la maladie de Friedreich d'effectuer un conseil génétique et un diagnostic prénatal en attendant l'avènement d'un traitement curatif.

4) Les Amyotrophies Spinales Progressives. Etude clinique et génétique

Les amyotrophies spinales progressives dont la dénomination internationale est Spinal Muscular Atrophy (SMA) sont un groupe d'affections caractérisées par une apoptose de cellules motrices de la corne antérieure de la moelle et des noyaux des nerfs crâniens. Cette mort cellulaire se traduit par une paralysie progressive dont le début est variable. Plus la maladie débute tôt, plus elle est sévère. C'est ainsi que la classification internationale distingue 3 formes cliniques de la plus grave à la plus modérée :

- SMA de type 1 (ou maladie de Werdnig-Hoffman)
- SMA de type 2 (ou forme intermédiaire)
- SMA de type 3 (ou maladie de Kugelberg-Welander)

Une stratégie dite de génétique inverse a permis la localisation puis l'identification du gène en cause. Les anomalies du gène SMN (Survival MotoNeurone) situé sur le chromosome 5q sont détectables chez 95% des patients des séries européennes. Le diagnostic des SMA se fait à Alger depuis 3 ans grâce à la collaboration scientifique que nous avons instaurée avec Généthon et l'Inserm. C'est le seul diagnostic moléculaire de maladie génétique qui se fait dans notre pays. Dans la série algérienne de SMA, la délétion du gène SMN est présente dans une moins grande proportion, environ 60%. L'objectif principal de ce travail est la recherche des autres anomalies du gène avec la collaboration internationale. Le diagnostic génétique moléculaire permet dans tous les cas d'effectuer un conseil génétique aux familles atteintes. Certaines d'entre elles ont successivement 2 à 3 enfants atteints d'une maladie de Werdnig- Hoffman, forme la plus grave car les enfants décèdent en général avant l'âge de 3 ans par des complications respiratoires. Ces familles réclament toujours un diagnostic prénatal de cette terrible affection.

5) Les Neuropathies Héréditaires Sensitivo-Motrices de transmission autosomiques récessives : Etudes cliniques, Explorations fonctionnelles et Caractérisation génique

D'abord décrite dans sa forme princeps en 1886, la maladie de Charcot-marie-Tooth constitue une des formes les plus fréquentes de neuropathies périphériques héréditaires avec une prévalence estimée à 1/2000. Elles constituent un groupe très hétérogène génétiquement et pathologiquement, caractérisé par une faiblesse et une atrophie lentement progressives, localisées principalement aux muscles distaux des membres inférieurs. On distingue plusieurs formes variant selon le phénotype (démýelinisant ou axonal), le mode de transmission Mendélien (dominant ou récessif autosomique, lié à l'X), le locus en cause (toutes formes confondues, plus de 30 localisations géniques ont été mises en évidence). La classification basée sur les aspects pathologiques des biopsies nerveuses est aujourd'hui controversée, puisque nombreuses études récentes démontrent que la perte de fibres et la démýelinisation souvent coexistent chez le même patient.

Tout de même, les données électrophysiologies révèlent une réduction des vitesses de conduction nerveuse motrice (MNCVs) au niveau du nerf médian (avec une valeur seuil de 38 m/s) quand l'atteinte nerveuse est principalement de type démýelinisant, alors que les MNCVs sont préservées quand l'atteinte est de type axonale.

Pour ce qui est du mode de transmission, les formes autosomiques dominantes sont prédominantes en Europe, en particulier la CMT démýelinisante. Dans les régions autour de la Méditerranée, les mariages consanguins sont fréquents, conduisant à un nombre élevé de CMT autosomiques récessives, appelées aussi AR-CMT. Ceci est particulièrement vrai en Afrique du Nord, comme au proche et moyen-orient et plus généralement en Asie mineure. L'objectif de ce projet est l'étude approfondie du

phénotype clinique, électrophysiologique, histopathologique, des patients atteints de neuropathies sensitivo-motrices autosomique récessive et l'identification des localisations génétiques et le clonage positionnel des gènes, en collaboration avec l'équipe du Professeur Nicholas Levy, Inserm U491, Génétique Médicale et Développement, faculté de Médecine de Marseille, Université de la Méditerranée, où Monsieur Hamadouche Tarik, biologiste moléculaire de l'Université de Boumerdes et membre de ce projet de recherche, a fait un stage dans le cadre d'un accord Algéro-français Ministère de l'Enseignement Supérieur /INSERM en 2006 et en 2007

Cette collaboration scientifique a permis l'identification chez les familles algériennes, d'une forme de maladie de CMT autosomique récessive liée à une mutation unique R298C du gène des Lamines A/C situé sur le chromosome 1. Les travaux concernant cette mutation génétique chez les familles algériennes ont fait l'objet de nombreuses publications internationales. Néanmoins, il reste un grand nombre de familles atteintes de neuropathies héréditaires non liées à ce gène et dont il faudra déterminer le gène et la protéine en cause.

Equipe 2 : Etudes Neuro-épidémiologiques

- Exposé des motifs et objectifs :

Aucune étude neuro-épidémiologique n'a été effectuée à ce jour en Algérie.

L'épidémiologie mesure des paramètres comme l'incidence et la prévalence des affections neurologiques ce qui permet la planification et la programmation de mesures préventives sans compter l'évaluation des besoins en médicaments spécifiques et en structures adaptées. Notre objectif est de réaliser des études épidémiologiques des affections neurologiques les plus fréquentes avec la participation de chercheurs cliniciens répartis à l'Est, l'Ouest et le Centre de l'Algérie.

- Programme de recherche .

Il comporte dans un premier temps des projets de recherche sur les épidémiologies des épilepsies, de la sclérose en plaques et de la maladie d'Alzheimer, et dans un deuxième temps d'autres affections neurologiques.

1) 1/ Etude épidémiologique des épilepsies

En Algérie comme dans beaucoup de pays, l'épilepsie demeure un important problème de santé publique avec des implications médicales, socioculturelles et économiques majeures. Jusqu'à ce jour aucune étude épidémiologique multicentrique de cette pathologie n'a été effectuée. L'intérêt d'une telle étude est d'établir sur un grand nombre de patients (au moins 3000) une étude descriptive clinique et épidémiologique sur la base d'une fiche diagnostique détaillée. Outre les paramètres épidémiologiques tels que l'incidence et la prévalence que l'on pourra calculer sur cet échantillon, cette étude nous donnera des informations sur les différents facteurs de risque et les étiologies des épilepsies qui comme on le sait sont prévalentes chez les enfants et les adolescents. Des données parcellaires indiquent une prévalence plus élevée de l'épilepsie chez les jeunes, 70% des cas survenant avant l'âge de 15 ans. Ainsi, l'épilepsie représenterait 6444 cas des affections dépistées dans la santé scolaire durant l'année 2000/2001 soit 0,14% des affections dépistées. (Rapport annuel 2002 sur l'état de santé des Algériennes et des Algériens, Ministère de la Santé et de la Population, 2002).

Une étude épidémiologique plus exhaustive dans le cadre du laboratoire de recherche permettra en outre de recueillir des informations sur la qualité de vie des patients épileptiques et d'établir les mesures à prendre pour améliorer leur prise en charge globale.

2) Etude épidémiologique de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du système nerveux central qui se caractérise par des lésions démyélinisantes et axonales dispersées dans l'espace et dans le temps qui rendent compte du polymorphisme clinique et d'une évolution discontinue. La cause de la maladie est inconnue, mais il existe certainement un facteur immunitaire et une prédisposition génétique comme en témoignent les SEP familiales de même qu'un facteur exogène (viral ou autre) déclenchant. Les nombreuses études épidémiologiques effectuées dans le monde montrent une prévalence élevée, 45 à 50/100 000 habitants dans les pays de l'Europe du Nord et central, moyenne dans les pays Méditerranéens autour de 12/ 100000. En Algérie aucune étude épidémiologique récente n'a été effectuée. Cette maladie qui est fréquente chez l'adulte jeune devient handicapante après environ une dizaine d'années d'évolution.

Ces dernières années de nouveaux traitements qui retardent le handicap ont fait leur apparition. Il s'agit de traitements neuromodulateurs comme le béta- interféron dont le coût est assez élevé. Une étude épidémiologique est nécessaire pour d'une part évaluer ce coût à l'échelle nationale et d'autre part pour connaître les différentes formes cliniques prévalentes en Algérie.

3) Etude épidémiologique de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est la plus fréquente des démences dégénératives. Sa prévalence augmente avec l'âge. Le vieillissement de la population qui commence à être apparent en Algérie va être à l'origine d'un nombre de plus en plus important de cas de démences posant un véritable problème de santé publique.

Selon la définition de l'OMS, la démence se caractérise par « une altération progressive de la mémoire et de l'idéation, suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie de tous les jours, apparue depuis moins de 6 mois et associée à un trouble des fonctions cognitives ». La prévalence de la maladie d'Alzheimer dans les pays occidentaux est estimée à 3% chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Dans un pays comme la France il a été estimé qu'il y a chaque année environ 92000 nouveaux cas de MA. Des dispositions nouvelles de prise en charge et de nouveaux traitements qui retardent nettement l'aggravation de la maladie ont fait leur apparition dans ces pays.

En Algérie aucune statistique concernant les cas de démences du sujet âgé n'a été publiée à ce jour.

L'objectif de notre projet de recherche est de mettre à jour l'existence de cette maladie par les chiffres pour prendre des mesures quant à sa prise en charge et surtout sa prévention.

Equipe 3 : Diagnostic des maladies neuro-infectieuses et neuro-génétiques :

- *Exposé des motifs et objectifs*

Le diagnostic des maladies neuro-infectieuses se fait selon les méthodes classiques de sérologie bactérienne et virale qui sont des méthodes indirectes dont l'efficacité est limitée.

L'introduction des méthodes de biologie moléculaire bactérienne et virale permettra des diagnostics directs plus rapides et plus efficaces des maladies neuro-infectieuses qui sont sévères et dont le traitement spécifiques pourra être précoces grâce à ces méthodes modernes, ce qui sera d'un bénéfice appréciable pour la santé publique.

Le plateau technique de base pour ces études de biologie moléculaire bactérienne et virale sera utilisé concomitamment pour le diagnostic des maladies neuro-génétiques.

- **Programme de recherche**

- Dans un premier temps, développement de nouvelles techniques de diagnostic des maladies neuro- infectieuses avec les projets de recherche suivants :

1. Prévalence des infections à campylobacter jejuni au cours du syndrome de Guillain-Barré

Les infections à *Campylobacter jejuni* (CJ) représentent les causes les plus fréquentes de syndrome de Guillain-Barré (SGB) et seraient associées à des formes particulièrement sévères. L'épidémiologie des infections à CJ associées au SGB n'est pas connue actuellement en Algérie. Le syndrome de Guillain- Barré qui se manifeste par une paralysie aiguë ascendante des membres et de certains nerfs crâniens est considérée comme une manifestation immunologique de l'organisme contre ses propres constituants à savoir les neurones périphériques, existe à l'état endémique. avec parfois des foyers d'épidémie comme celle qui s'est produite l'été 2001 dans la région de Constantine. Les objectifs de ce projet : d'une part déterminer la prévalence des infections récentes à CJ chez les patients hospitalisés pour SGB et d'autre part introduire de nouvelles méthodes de diagnostic bactériologique au laboratoire de microbiologie du CHU Alger-Centre.

2. Dans le même ordre d'idée, ces nouvelles méthodes seront utilisées pour le diagnostic des affections suivantes :

2-1 Diagnostic des encéphalites et encéphalo-myélites subaiguës par PCR (Polymérase chaine reaction) dans le LCR et le tissu nerveux de :

- d. l'herpes simplex virus (HSV)
- e. l'herpes virus humain 6 (HHV-6)
- f. les entérovirus

L'encéphalite herpétique est une maladie grave dont le diagnostic précoce permet au patient de survivre et guérir grâce à un traitement précoce.

2-2 Etude des neurobrucelloses et des neuroborrélioses (Maladie de Lyme) par PCR dans le LCR

La brucellose sévit encore à l'état endémique dans certaines régions d'Algérie. Chez certains patients elle engendre des lésions du système nerveux pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être à l'origine d' handicap sévère comme une paraplégie. Les nouvelles méthodes de diagnostic moléculaire permettront un diagnostic et un traitement antibiotique précoces, évitant l'installation de lésions neurologiques définitives.

2-3 Etude du virus HTLV1 dans les paralysies spastiques subaiguës. Diagnostic par PCR dans le LCR.

- Parallèlement, le plateau technique acquis par le service de microbiologie dans le cadre du laboratoire de recherche, sera le support des diagnostics moléculaires des projets de recherche sur les maladies neuro-musculaires étudiée par l'équipe 1

Equipe 4 : Développement de nouvelles techniques de rééducation fonctionnelle et de chirurgie orthopédique dans la prise en charge de l'Handicap d'origine neurologique.

Exposé des motifs et objectifs

Les patients atteints de maladies neuro-musculaires héréditaires présentent des désordres orthopédiques à type de contraction et tension au repos et des rétractions qui conduisent très souvent à des déformations des pieds et du rachis qui s'installent progressivement et qui augmentent leur **handicap physique**.

Les déformations de la colonne vertébrale sous forme de cyphose , scoliose et cyphoscoliose s'accompagnent fréquemment de déformations thoraciques et sont la cause d'une insuffisance respiratoire qui devient de plus en plus sévère grevant le pronostic vital.

Programme de recherche.

Les progrès réalisés dans la connaissance et le diagnostic précis de ces maladies permettent une amélioration de la prise en charge médicale précoce grâce à un réseau de consultations multidisciplinaires régulières et la mise en place de programmes thérapeutiques adaptés à chaque cas. Ce réseau comprenant des chercheurs neurologues, rééducateurs, chirurgiens orthopédistes, kinésithérapeutes et psychologues aura pour mission la recherche de nouveaux moyens pour cette prise en charge et la formation des médecins spécialistes et des techniciens en kinésithérapie.

L'équipe de chirurgiens orthopédiques chercheurs aura pour tâche l'introduction de méthodes modernes de traitement chirurgical précoce et adapté des complications orthopédiques des maladies neuro-musculaires.

Ces méthodes appliquées dans les pays développés ont bouleversé totalement les idées anciennes qui consistaient à ne pas opérer les déformations d'origine neurologique. Les enfants et adolescents atteints de ces affections qui ont été opérés ont une qualité de vie nettement meilleure et peuvent espérer vivre normalement, étudier ou travailler.

Les projets de recherche :

Le traitement des désordres orthopédiques peut-être préventif ou curatif, allant des postures manuelles à la chirurgie.

Il fait appel au développement de la motricité active, l'ergothérapie et les appareillages adaptés à chaque type de déformation observée, la chirurgie étant un appoint le plus souvent indispensable pour stabiliser et corriger une déformation déjà prise en charge.

1. Traitement orthopédique des déformations vertébrales d'origine neurologique

Ce projet concerne l'introduction du traitement chirurgical moderne des scolioses et cyphoscolioses survenant au cours des maladies neuro-musculaires avec une prise en charge pré et post opératoire en rééducation fonctionnelle et une surveillance régulière de la fonction respiratoire. Le traitement chirurgical consiste le plus souvent à effectuer des arthrodèses vertébrales, il nécessite des méthodes modernes d'anesthésie et de réanimation post-opératoire à mettre en place dans le cadre du laboratoire de recherche.

2. Traitement orthopédique des déformations des pieds.

Toutes les affections neuro-musculaires peuvent se compliquer de déformation des pieds en pieds creux, pieds varus , varus équin ou pieds creux varus équin.

Les différentes interventions chirurgicales visent à obtenir un pied plantigrade et indolore, avec évidemment une rééducation fonctionnelle pré et post opératoire avec des méthodes nouvelles à mettre en place dans le cadre du laboratoire de recherche

3. Prise en charge de la vessie neurologique (projet de recherche devant débiter dès l'acquisition du dynamomètre)

4. Prise en charge des insuffisances motrices cérébrales (IMC)

Présentation des Equipes ¹						
Titre de l'Equipe ¹	Etude des maladies neuro-musculaires et neurogénétiques					
Acronyme éventuel :						
Home page Equipe						
Localisation physique :	Service de neurologie, CHU Mustapha					
Nom - Chef d'équipe ²	Meriem Tazir					Grade : Professeur
<i>Liste exhaustive des membres de l'équipe par grade en commençant par les séniors</i>						
Nom & Prénom	Sexe	Age	Dernier diplôme	Grade	Spécialité	Structure de rattachement
Tazir Meriem	F	59	Doctorat en Sciences Médicales	Pr	Neurologie	Centre Hospitalo-Universitaire Mustapha, Université d'Alger
Terki Nadia	F	54	Doctorat en Sciences Médicales	Pr	Anat-path	Centre Pierre et Marie Curie Alger Université d'Alger
Makri Samira	F	51	Doctorat en Sciences Médicales	Docent ou Maitre de conférence A	Neurologie	Hôpital Ali Ait Idir Université d'Alger
Mzahem Abdellatif	M	50	Doctorat en Sciences Médicales	Maitre de conférence B		CHU Ben Badis Université de Constantine
Sifi Yamina	F	40	Doctorat en Sciences Médicales	Maitre de conférence B		CHU Ben Badis Université de Constantine
Nouioua Sonia	F	40	Diplôme d'Etudes Spécialisées	Maitre-assistante	Neurologie	CHU Mustapha Université d'Alger
Ali Pacha Lamia	F	42	Diplôme d'Etudes Spécialisées	Maitre-assistante	Neurologie	CHU Mustapha Université d'Alger
Slimani Sadek	M	61	Diplôme d'Etudes Spécialisées	Maitre-assistant	Neurologie	CHU Mustapha Université d'Alger
Benahmed Miriem	F		Diplôme d'Etudes Spécialisées (DEMS)	MA	Anatomie pathologique	CPMC Université d'Alger
Bélarbi Soreya	F	35	Diplôme d'Etudes Spécialisées	Maitre-assistante	Neurologie	CHU Mustapha Université d'Alger
Bellatache Mounia	F	31	Diplôme d'Etudes Spécialisées	Assistante	Neurologie	CHU Mustapha

¹ Dossier à remplir pour chaque équipe du laboratoire

² Si vous êtes inscrit dans la base de compétences du site de la DG-RSDT, www.nasr-dz.org, donner le lien qui pointe sur votre CV, pour les chefs d'équipes et professeur séniors, sinon le créer en respectant la procédure mise en ligne.

Titre de l'Equipe2	Etudes Neuro-épidémiologiques					
Acronyme éventuel :						
Home page Equipe						
Localisation physique :	Laboratoire d'électrophysiologie, service de neurologie , CHU Mustapha					
Nom - Chef d'équipe	Assami Salima				Grade : Professeur	
<i>Liste exhaustive des membres de l'équipe par grade en commençant par les séniors</i>						
Nom & Prénom	Sexe	Age	Dernier diplôme	Grade	Spécialité	Structure de rattachement
Assami Salima	F	59	Doctorat en Sciences Médicales	Pr	Neurologie	CHU Mustapha
Benhabyles Badia	F	62	Doctorat en Sciences Médicales	Pr	Epidémiologie	CHU Mustapha
Hamri Abdelmadjid	M	58	Doctorat en Sciences Médicales	Pr	Neurologie	CHU BenBadis Université de Constantine
Hecham Nassima	F	36	Diplôme d'Etudes Spécialisées	Maitre-assistant	Neurologie	CHU Mustapha Université d'Alger
Moualek Dalila	F	40	Diplôme d'Etudes Spécialisées	Maitre-assistant	Neurologie	CHU Mustapha Université d'Alger
Smail Nouredine	M		Diplôme d'Etudes Spécialisées	Maitre-Assistant	Epidémiologie	CHU Mustapha Université d'Alger
Kediha Mohamed Islam	M		Diplôme d'Etudes Spécialisées	Assistant	Neurologie	CHU Mustapha
Ysmail-Dahlouk Farida	F		Diplôme d'Etudes Spécialisées	Assistant e	Neurologie	Hôpital de Bousaada

Titre de l'Equipe3	Diagnostic des Maladies Neuro-Infectieuses et Neuro-Génétiques					
Acronyme éventuel :						
Home page Equipe						
Localisation physique :	Service de Microbiologie, CHU Mustapha					
Nom - Chef d'équipe	Tazir Mohamed				Grade : Professeur	
<i>Liste exhaustive des membres de l'équipe par grade en commençant par les séniors</i>						
Nom & Prénom	Sexe	Age	Dernier diplôme	Grade	Spécialité	Structure de rattachement
Tazir Mohamed	M	64	Doctorat en Sciences Médicales	Pr	Microbiologie	CHU Mustapha Université d'Alger
Ramdani - Bouguessa Nadia	F		Doctorat en Sciences Médicales	Pr	Microbiologie	CHU Mustapha Université d'Alger
Benhassine Traki	F	45	Doctorat en Sciences	Maître de Conférence A	Génétique	Faculté de Sciences Université de Bab Ezzouar
Gourari Samir	M		Diplôme d'Etudes Spécialisées (DEMS)	MA	Microbiologie	CHU Mustapha Université d'Alger

Zliane Hanifa	F		Diplôme d'Etudes Spécialisées (DEMS)	MA	Microbiologie	CHU Mustapha Université d'Alger
Djennane Fazia	F		Diplôme d'Etudes Spécialisées (DEMS)	MA	Microbiologie	CHU Mustapha Université d'Alger
Hamadouche Tarik	M		Doctorat en Sciences	Maitre de Conférence B		Faculté de Sciences, Université de Boumerdès
Titre de l'Equipe4	<u>Développement de nouvelles techniques de rééducation fonctionnelle et de chirurgie orthopédique dans la prise en charge de l'Handicap d'origine neurologique.</u>					
Acronyme éventuel :						
Home page Equipe						
Localisation physique :	Service de Chirurgie Pédiatrique					
Nom - Chef d'équipe	Ladjadj Yasmina				Grade : "Prof	
<i>Liste exhaustive des membres de l'équipe par grade en commençant par les séniors</i>						
Nom & Prénom	Sexe	Age	Dernier diplôme	Grade	Spécialité	Structure de rattachement
Ladjadj Yasmina	F	59	Doctorat en Sciences Médicales	Prof	Chirurgie pédiatrique	CHU Mustapha Université d'Alger
Amenouche Meziane	M		Doctorat en Sciences Médicales	Prof	Rééducation fc	Hôpital Azur plage Université d'Alger
Benguerba Abdellah	M		DEMS	MA	Chirurgie Pédiatr.	CHU Mutapha Université d'Alger
Rédjimi Mohamed	M		DEMS	MA	Chirurgie Pédiatrique	CHU Mustapha Université d'Alger
Akréche Nora	F		DEMS	MA	Rééducation	CHU Mustapha Université d'Alger

C/ Les Projets de Recherche en cours par équipe

Equipe 1 : Etude des maladies Neuromusculaires

1/ Projet 1(CMT)

Etude clinique, histopathologique et génétique des neuropathies héréditaires autosomiques récessives.

1-1 Résumé du Projet

Notre projet de recherche sur les neuropathies héréditaires autosomiques récessives concerne essentiellement les formes autosomiques récessives des la maladie de Charcot-Marie-Tooth (ARCMT), la neuropathie à axones géants (NAG) et les neuropathies héréditaire sensibles (NHS).

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) ou neuropathie héréditaire motrice et sensitive (NHMS) représente un groupe d'affections hétérogènes classées selon des critères cliniques, électrophysiologiques, morphologiques et génétiques. Alors que les formes autosomiques dominantes et liées à l'X sont relativement plus fréquentes en Europe, les formes autosomiques récessives sont communes en Afrique du Nord et au Moyen-Orient, du fait de la fréquence encore élevée des mariages consanguins. Les analyses de liaisons dans les formes autosomiques récessives ont permis d'identifier plusieurs gènes : 7 gènes et 2 loci dans les formes démyélinisantes (CMT4 ; *GDAP1*: 8q21, *MTMR2*: 11q23,

SBF2(MTMR13) :11p15, *KIAA1985*: 5q23-q33, *NDRG1*: 8q24, *EGR2*: 10q21, *PRX*: 19q13, , CMT4G: 10q21, et CMT4H: 12q11.21), et 3 gènes dans les formes axonales d'ARCMT (*ARCMT2* ; *LMNA*: 1q21, *GDAP1*: 8q21 et *MED25* : 19q 13.3). Dans notre série de 55 familles atteintes de neuropathies héréditaires recrutées depuis 1996, l'étude génétique avait exclu tous les gènes impliqués dans les formes CMT démyélinisantes et axonales chez la majorité des 37 familles avec une transmission autosomique récessive. Notre projet de recherche consiste à poursuivre l'étude génétique de ces 37 familles dans le but d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans ces affections, et à collecter de nouvelles familles pour une étude clinique, électrophysiologique, neuropathologique (biopsie nerveuse) et génétique.

Methodologie :

Nous recrutons les familles à travers tout le pays et pour certaines d'entre elles à bas revenus, nous nous déplaçons habituellement à leur domicile. Les examens cliniques et électrophysiologiques sont effectués chez les propositii, les cas secondaires et si possible chez tous les membres de la famille nucléaire (parents et enfants). La biopsie nerveuse est effectuée chez un patient par famille après consentement éclairé, essentiellement à la recherche de certains signes neuropathologiques spécifiques permettant d'orienter l'étude moléculaire. Les prélèvements sanguins pour l'étude génétique sont effectués après consentement éclairé aussi. Pour les patients ayant un phénotype clinique et morphologique de ARCMT2, la mutation R298C de la lamin A/C est recherchée systématiquement. Pour les phénotypes de CMT démyélinisant, la liaison aux gènes *GDAP1*, *MTMR2*, *SBF2*, *SH3TC2* et au locus CMT4H est recherchée en fonction des signes cliniques et morphologiques spécifiques. Les patients présentant des signes morphologiques de neuropathie à axones géants sont soumis systématiquement à une recherche de liaison au gène de la gigaxonine.

Les familles exclues pour tous les gènes et loci connus seront soumises quant à elles à une étude génétique en 4 étapes : (i) Analyse de liaison « génome entier » afin d'établir de nouvelles localisations par une approche de type « homozygosity mapping » dans les familles consanguines, (ii) Affinement des intervalles ; (iii) Approche de type gène candidat afin d'identifier les gènes critiques ; (iv) Etude fonctionnelle des gènes identifiés. La poursuite de la collaboration internationale avec des laboratoires de neuropathologie et de génétique va nous permettre d'étudier plus de familles et d'identifier de nouveaux gènes. Dans la mesure où il a déjà été démontré que plusieurs gènes exprimés dans le nerf périphérique pouvaient interagir dans une voie finale commune, il apparaît clairement que chaque nouveau gène identifié comme étant impliqué dans les HMSN permettra de mieux comprendre la physiopathologie de ces affections complexes et fréquentes, afin de pouvoir envisager des approches thérapeutiques.

2-2 : Les membres du projet

Le chef de Projet : Meriem Tazir

Nom, prénom, âge (Family name, first name, age)	Grade et/ou titres universitaires (Title)	Appartenance administrative (Institution)
TAZIR , Meriem,	Professeur	CHU Mustapha
SLMANI, Sadek ,	Maitre-assistant	CHU Mustapha
HAMADOUCHE, Tarik,	Biologiste moléculaire	Laboratoire de Génétique, Université de Boumerdés
NOUIOUA, Sonia ,	Maître-assistante	CHU Mustapha
BENHASSINE, Traki ,	Maitre-de conférence Biologiste moléculaire	Laboratoire de Génétique, Université de Bab Ezzouar Alger
BELARBI, Soraya ,	Maître-assistante	CHU Mustapha
HECHAM , Nassima ,	Maître-assistante	CHU Mustapha
SIFI , Yamina,	Maître-assistante	Service de neurologie CHU Benbadis Constantine
MAGNOUCHE, Lynda	Assistante	Service de neurologie Hôpital Ait Idir, Alger
KEDIHA, Mohamed Islam	Assistant	Service de neurologie CHU Mustapha
Bouderba Radia	Résidente	Service de neurologie CHU Mustapha
Abdelghafour Nadia	Techniciennet	Service de neurologie CHU Mustapha

2 / Projet 2 (DMP)

Les dystrophinopathies et les dystrophies musculaires des ceintures de transmission autosomique récessive ou Limb-girdle muscular dystrophies 2 (LGMD2) : diagnostic clinico-histologique, génétique et prise en charge thérapeutique.

1- Problématique

Les myopathies des ceintures représentent un ensemble très hétérogène d'affections génétiques dégénératives ayant en commun avec les dystrophinopathies une atteinte musculaire primitive de ceintures. Pas moins de 17 gènes différents sont responsables des formes autosomiques, récessives (11) et dominantes (6). Les dystrophinopathies et les formes autosomiques récessives [59] (Masmoudi AN. les dystrophies musculaires progressives en Algérie étude de 153 cas : thèse de médecine 1987.), et particulièrement les sarcoglycanopathies gamma sont prévalentes en Algérie, zone de forte endogamie.

Pour le neurologue, le pédiatre ou le généraliste, le tableau clinique est souvent évocateur d'une myopathie de Duchenne dans les formes les plus graves, ou d'un simple tableau d'une myopathie des ceintures d'évolution plus lente pour les autres formes (Becker ou autres).

Le typage précis de la myopathie des ceintures est toujours recommandé tant pour le conseil génétique, le pronostic et demain pour les aspects thérapeutiques.

Ceci passe par une biopsie musculaire réalisée exclusivement par des équipes spécialisées d'anatomo-pathologie ayant accès à des marqueurs protéiques spécifiques (analyse des protéines musculaires par immunofluorescence et par Western Blot). L'étude de certaines protéines musculaires (dystrophine et sarcoglycanes alpha et gamma) était possible entre les années 1995 et 2003 au service d'anatomopathologie de Beni messous (Alger) ceci a permis la réalisation de deux projets de thèse [60] : [Terki-Debbache N. Intérêt de l'histoenzymologie et de la microscopie électronique dans le diagnostic des dystrophies musculaires progressives et des myopathies congénitales : thèse de médecine, 1997]

[61] [AIT OUARAB R. : Diagnostic moléculaire dans les dystrophinopathies : thèse de médecine, 2005].

Le 1^{er} objectif de ce projet : rétablir le diagnostic des myopathies par la biopsie musculaire

La biopsie musculaire n'as pas été pratiquée de 2003 à 2008 et l'un des objectifs de ce projet de recherche et de la remettre en route avec l'équipe du Pr Terki Nadia au laboratoire d'anatomie-pathologique du CPMC. Deux sujets de thèse de doctorat en sciences médicales sont consacrés à ce thème.

Le 2^{ième} objectif du projet est de réaliser un diagnostic génétique de chaque patient atteint de myopathie héréditaire et ainsi de réaliser un registre des patients avec leurs mutations.

Le 3^{ième} objectif est de constituer un réseau multidisciplinaire de prise en charge des patients atteints de maladies neuromusculaires dans le but d'améliorer la qualité de vie de ces patients.

Les études en biologie moléculaire se font après avoir établi avec précision le mode de transmission, l'arbre généalogique de la famille et le typage biopsique.

Dans certains cas, comme la mutation del521T dans le gène codant pour la sarcoglycanopathie gamma cette analyse génétique peut se faire d'emblée sans avoir recours à la biopsie musculaire car cette mutation possède un effet fondateur dans la population maghrébine [29].

La prise en charge et le traitement des dystrophies musculaires est actuellement en pleine évolution, en raison des progrès réalisés dans les connaissances des mécanismes physiopathologiques impliqués, si bien qu'un traitement étiologique, visant à pallier les déficiences liées aux mutations qui sont à l'origine de ces maladies, se profile à l'horizon.

Néanmoins c'est la prise en charge multidisciplinaire qui , pour le moment est la meilleure option pour cette prise en charge.

Le traitement symptomatique des dystrophies musculaires a pour objectif de maintenir un bon fonctionnement du tissu musculaire le plus longtemps possible tout en évitant la survenue d'attitudes vicieuses, des déformations et de rétractions musculocutanées. Leur installation rendrait, en effet extrêmement difficile la station debout et la marche, nécessitant l'utilisation d'aides techniques pour les actes de la vie quotidienne ; il est donc essentiel d'éviter leur apparition et leur extension afin de maintenir au maximum l'autonomie du patient.

La kinésithérapie maintient le muscle et le revêtement cutané dans un bon état trophique , les orthèses de nuit, puis de jour, tentent de prévenir les déformations du rachis et des membres inférieurs, tandis que la chirurgie[52] sera nécessaire lorsque les déformations n'auront pu être évitées et seront fixées.

Le traitement des complications peut nécessiter une intervention d'urgence et il varie en fonction de l'appareil concerné :

- **Les troubles respiratoires** seront traités par la ventilation assistée, par la trachéotomie. Un désencombrement trachéo-pulmonaire devra toujours être associé à la ventilation afin d'éviter la survenue d'infections pulmonaires [1].
- **L'atteinte cardiaque** sera traitée par les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion lorsqu'il existe une cardiomyopathie, par le traitement antiarythmique en cas de troubles du rythme cardiaque [2].
- **L'état nutritionnel** devra faire l'objet d'une attention particulière pour éviter aussi bien l'obésité que la dénutrition [53].

Dans tous les cas, il s'agira de maintenir la plus grande autonomie physique du patient dans sa vie quotidienne, familiale, sociale, professionnelle, en lui permettant une vie personnelle et intellectuelle la plus dynamique possible.

2- Les membres du projet

Le Chef de Projet : Nouioua Sonia, maitre-assistante, doctorante, sous la responsabilité du Pr Meriem Tazir

Nouioua Sonia	Maitre-Assistante	CHU Mustapha (Neurologie)
Assami Salima	Professeur	CHU mustapha (neurologie)
Tazir Meriem	Professeur	CHU mustapha (neurologie)
Benahmed Meryem	Maitre-assistant	CPMC, (Unité de biopsie musculaire, anat-path.)
Terki Nadia	Professeur	CPMC (Unité de biopsie musculaire, anat-path.)
Benhassine Traki	Maitre de conférence	Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire Université de BabEzzouar Alger
Hamadouche Tarik,	Biologiste moléculaire	Laboratoire de Génétique, Université de Boumerdés
Tigerfa Nabila	Technicienne	CPMC (Unité de biopsie musculaire, anat-path)
Mechri Farida	Technicienne	CPMC (unité de biopsie musculaire, service anat-path)
Bellatache	Assistante	Service de neurologie, CHU Mustapha
Abdelghafour Nadia	Technicienne sup. santé	Service de neurologie CHU Mustapha

Equipe 2 : Neuroépidémiologie

Projet 1

Intitulé du projet : Sclérose en plaques infantile

Thème dans lequel s'inscrit le projet : recherche clinique

Durée du projet : trois années

Nature du projet : étude de population

Problématique actuelle du sujet : La sclérose en plaques (SEP) est une affection inflammatoire et neurodégénérative du système nerveux central. Elle est considérée typiquement comme une affection de l'adulte jeune, débutant entre l'âge de 20 ans et 40 ans. Pourtant la SEP survient chez l'enfant et l'adolescent dans une proportion non négligeable de SEP. La prévalence de la SEP avant l'âge de 16 ans est estimée de 2 à 10%. [1-5]

Comme chez l'adulte une prédominance féminine est observée, elle est plus nette chez l'enfant âgé de plus de 12 ans, suggérant une influence hormonale de la puberté sur la fonction des cellules immunitaires.

Une histoire familiale est rapportée dans 5 à 10% chez les membres de la famille d'un enfant scléreux. [6,7]

Sur le plan clinique, la SEP précoce se présente soit par une présentation initiale démyélinisante multifocale évocatrice [8-10] soit par une présentation monofocale, appelée également syndrome isolé cliniquement monofocal [11], le plus fréquemment une névrite optique rétrobulbaire. Par ailleurs, la forme pédiatrique, survenant avant l'âge de 10 ans, présente un problème particulier, elle a un risque de se développer après un épisode d'encéphalomyélite aiguë disséminée (ou ADEM) [14-20]. Un consensus international récent de définition clinique d'une SEP et ADEM a été proposé [12,13].

La présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines G dans le liquide céphalorachidien par isoélectrofoculation est mise en évidence chez la majorité des enfants atteints d'une SEP bien que leur présence transitoire est retrouvée dans l'ADEM monophasique et lors d'infection primitive du SNC.

Les lésions caractéristiques de la SEP infantile à l'imagerie cérébrale sont moins bien connues que celles de l'adulte. Elles sont parfois différentes de celles classiquement observées chez l'adulte tel les lésions larges mal limitées de la substance blanche et les lésions de la substance grise. Les enfants ont tendance à avoir moins de lésions et une plus faible tendance à prendre le gadolinium[21-24].

La majorité des enfants scléreux ont une évolution rémittente et une plus grande fréquence de poussées multifocales initiales sévères [26]. A ce jour, aucun marqueur clinique, radiologique et biologique ne permet de prévoir chez l'enfant le risque d'avoir une SEP consécutive à une ADEM [27,28] De plus, l'évolution de la SEP précoce est plus inflammatoire avec un plus grand nombre de poussées.

Des études comparant l'évolution naturelle de la SEP infantile à celle débutant à l'âge adulte ont montré que les enfants mettaient plus de temps à développer un handicap moteur irréversible et une progression secondaire qui néanmoins s'installent dix ans plus tôt [25].

La SEP précoce occasionne également des troubles cognitifs pouvant parfois générer des difficultés d'apprentissage et un échec scolaire [29-32]. Les mettre en évidence par des tests neuropsychologiques appropriés est donc nécessaire.

D'autres symptômes sont également notés comme la fatigue, les crises épileptiques et des céphalées.

Le diagnostic différentiel le plus important de la SEP de l'enfant et l'adolescent est l'exclusion des maladies auto-immunes avec atteinte de SNC et une évolution par poussée-rémission [33-35].

Les stratégies thérapeutiques est les mêmes que chez l'adulte malgré l'absence d'études prospectives dans cette tranche d'âge.

La prise en charge de tout enfant scléreux doit être multidisciplinaire y compris le support éducatif et social [36, 37].

La SEP, affection chronique démyélinisante acquise, est pourvoyeuse d'handicap futur ayant un grand impact sur l'enfant et sa famille.

Les corticostéroïdes (methylprednisolone 30 mg/kg/J pendant 3 jours) restent le traitement de base de la poussée.

L'utilisation de veino-globuline et d'échanges plasmatiques ont été utilisés dans un nombre très restreint de jeunes patients respectivement devant une non réponse aux corticoïdes ou une démyélinisation sévère du tronc cérébral.

Les thérapies immunomodulatrices reposent sur les interférons- β (INF β) et l'acétate glatiramère ont montrés une réduction des poussées et une diminution importante de la charge lésionnelle à l'IRM cérébrale [38]. Les INF β 1a et INF β 1b ont été bien tolérés chez les 199 enfants traités rapportés à ce jour [41,44]. Une élévation transitoire des transaminases hépatiques et une leucopénie discrète sont particulièrement notées chez les patients les plus jeunes[40]. Le traitement doit être débuté avec le quart de la dose de l'adulte puis augmenté très lentement, un bilan hépatique et une FNS sont pratiqués mensuellement pendant six mois. La seule étude prospective a montre clairement une diminution du nombre des poussées avec une réduction de la progression du handicap moteur [42].

Peu de données concernant l'efficacité de l'acétate glatiramère.

Les immunosuppresseurs, cyclophosphamide, azathioprine et le méthotrexate sont réservés pour les enfants ayant des poussées très fréquentes et une progression rapide de la maladie mais malheureusement il n'y a pas de publication décrivant ces thérapeutiques. Le mitoxantrone malgré sa toxicité cardiaque a été utilisé chez les enfants présentant une SEP agressive [45].

Le natalizumab est une protéine synthétique appartenant à la classe des médicaments appelés inhibiteurs sélectifs de la molécule d'adhésion. En effet, la natalizumab un anticorps monoclonal qui se fixe à la sous-unité alpha-4 des intégrines, présente à la surface des leucocytes. Ces intégrines interagissent normalement avec des récepteurs de type VCAM-1 (vascular-cell adhesion molécule-1) présents à la surface des cellules endothéliales. Le natalizumab en se fixant aux intégrines empêche ces interactions et leurs conséquences.

Il est indiqué dans le traitement de fond des formes très actives de SEP [47]. Sur le plan immunologique, des taux sérologiques élevées d'anticorps anti virus d'Epstein-Barr (VEB) ont été retrouvés chez les enfants atteints de SEP en comparaison à la population infantile [47], l'infection VEB semble avoir un impact prédominant dans la dysrégulation immunitaire. L'aspect immunologique de la SEP chez l'adulte a donné lieu à de nombreuses publications alors que peu d'études publiées à ce jour ont explorés spécifiquement la fonction des cellules immunes chez l'enfant scléreux. Mais l'ensemble de la communauté scientifique s'accorde que l'enfant a le même mécanisme immunologique que celui de l'adulte [48].

Des études collaboratives sont nécessaires afin de mieux définir les signes cliniques et évolutifs de la SEP infantile, optimiser le traitement, explorer la pathobiologie de la SEP chez cette population infantile et vulnérable [49,50].

Objectif du projet :

- Etablir un questionnaire clinique standardisé, définir les différents tableaux cliniques et les profils évolutifs
- Etablir des tests cognitifs adaptés aux enfants scléreux
- Définir les principales caractéristiques radiologiques.
- Définir les facteurs prédictifs de mauvais pronostic
- Etablir des fiches thérapeutiques : doses du methylprednisolone, différents traitements de fond selon le type évolutif.

Résultats attendus :

- Evaluer les aspects cliniques, radiologiques et évolutifs des SEP infantiles.
- Etablir une stratégie thérapeutique adaptée à notre pays
- Estimer approximativement la prévalence des SEP de l'enfant et l'adolescent.

Méthodologie : population étudiée, critères d'évaluation

Mots clés : SEP, enfants, Maladie inflammatoire du système nerveux central, ADEM, syndrome cliniquement isolé, critères de diagnostic, bande oligoclonale*, IRM, neuropsychologie, INF β , immunosuppresseurs, mitoxantrone, natalizumab.

Principales références bibliographiques :

(voir annexe)

Membres de l'équipe

Nom	Prénom	Grade	Spécialité	Structure
Assami	Salima	Professeur (Chef d'équipe n°2)	Neurologie pédiatrique	CHU Mustapha
Makri	Samira	Docent (chef de projet)	Neurologie pédiatrique Chef du projet SEP	EHS Ali Ait-Idir
Attal	Nabila	Docent	Neuroimmunologue	Institut Pasteur
Hechem	Nassima	MAT	Neurologie	CHU Mustapha
Al-Pacha	Lamia	MAT	Neurologie	CHU Mustapha
Belarbi	Soraya	MAT	Neurologie	CHU Mustapha
Maghnouche	Linda	Assistante	Neurologie	EHS Ali Ait-Idir
Bahbouh	Siham	Assistante	Neurologie	EHS Ali Ait-Idir
Benalia	Radia	Assistante	Neurologie	EHS Ali Ait-Idir
Salhi	Samir	Assistant	neuroradiologie	EHS Ali Ait-Idir
Benamar	Aziza	Neuropsychologue	Psychologie clinique	EHS Ali Ait-Idir
Mézzari	Lynda	Neuropsychologue	Psychologie clinique	CHU Mustapha

Références bibliographiques

- 1- Thomas T, Banwell B. [Multiple sclerosis in children](#). Semin Neurol. 2008 Feb;28(1):69-83. Review
- 2- Chabas D, Strober J, Wauhant E. **Pediatric multiple sclerosis**.. Curr Neurol Neurosci Rep. 2008 Sep;8(5):434-41. Review.
- 3- Folker Hanefeld. **Pediatric multiple sclerosis: A short history of a long story**. Neurology 2007 68: S3-S6.
- 4- [Waldman A](#), [O'Connor E](#), [Tennekoon G](#). **Childhood multiple sclerosis: a review**. [Ment Retard Dev Disabil Res Rev](#). 2006;12(2):147-56.
- 5- A. Boiko, MD, G. Vorobeychik, MD, D. Paty, MD, V. Devonshire, MD, D. Sadovnick, PhD and the UBC MS Clinic Neurologists. **Early onset multiple sclerosis. A longitudinal study**. Neurology 2002;59:1006-1010.
- 6- [Oksenberg JR](#), [Hauser SL](#). **Genetics of multiple sclerosis**.. [Neurol Clin](#). 2005 Feb;23(1):61-75, vi.
- 7- [Dessa Sadovnick A](#). **The genetics of multiple sclerosis** [Clin Neurol Neurosurg](#). 2002 Jul;104(3):199-202.
- 8- M. Ness, D. Chabas, A. D. Sadovnick, D. Pohl, B. Banwell, B. Weinstock-Guttman for the International Pediatric MS Study Group. **Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis**. Neurology, April 17, 2007; 68(16_suppl_2): S37 - S45
- 9- M. B. Forrester, L. Coleman, and A. J. Kornberg. **Multiple Sclerosis in Childhood: Clinical and Radiological Features**. J Child Neurol, January 1, 2009; 24(1): 56 – 62.
- 10- Lauren B. Krupp and Deborah P. Hertz. **Pediatric multiple sclerosis: Conference Report overview**. Neurology, April 17, 2007; 68(16_suppl_2): S1 - S2.
- 11- M Tintoré, A Rovira, L Brieva **Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS**. Multiple Sclerosis, Vol. 7, No. 6, 359-363 (2001).
- 12- Lauren B. Krupp, Brenda Banwell, Silvia Tenembaum for the International Pediatric MS Study Group. **Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders**. Neurology 2007 68: S7-S12.
- 13- [Dale RC](#), [Pillai SC](#). **Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: examining international consensus definitions**. [Dev Med Child Neurol](#). 2007 Dec;49(12):887-93.
- 14- [Hynson JL](#), [Kornberg AJ](#), [Coleman LT](#), et al. **Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children**. [Neurology](#). 2001 May. 22;56(10):1308-120.
- 15- Silvia Tenembaum, Tanuja Chitnis, Jayne Ness, Jin S. Hahn for the International Pediatric MS Study Group. **Acute disseminated encephalomyelitis**. Neurology 2007 J. 68: S23-S36.
- 16- Lauren B. Krupp and Deborah P. Hertz. **Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis?**. Arch. Dis. Child., June 1, 2005; 90(6): 636 - 639.
- 17- [Jones CT](#). **Childhood autoimmune neurologic diseases of the central nervous system**. [Neurol Clin](#). 2003 Nov;21(4):745-64.
- 18- [Suppiej A](#), [Vittorini R](#), [Fontanin M](#), et al. **Acute disseminated encephalomyelitis in children: focus on relapsing patients**. [Pediatr Neurol](#). 2008 Jul;39(1):12-7.
- 19- [Suppiej A](#), [Manara R](#), [De Palma L](#), et al. **Multiphasic acute disseminated encephalomyelitis or pediatric multiple sclerosis: report of an atypical case**. [J Child Neurol](#). 2009 Feb;24(2):241-6.
- 20- [Alper G](#), [Heyman R](#), [Wang L](#). **Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features**. [Dev Med Child Neurol](#). 2008 Oct 23.
- 21- Y. Mikaeloff, C. Adamsbaum, B. Husson, et al, and the KIDMUS Study Group on Radiology . **MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood**. Brain, September 1, 2004; 127(9): 1942 – 1947.

- 22- L. K. Fisniku, P. A. Brex, D. R. Altmann, K , et al. **Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis.** Brain, March 1, 2008; 131(3): 808 - 817.
- 23- [Banwell B](#), [Shroff M](#), [Ness JM](#), et al for [International Pediatric MS Study Group](#). **MRI features of pediatric multiple.** [Neurology](#). 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S46-53.
- 24- Mar Tintoré, Alex Rovira, Maria J. et al. **Isolated Demyelinating Syndromes: Comparison of Different MR Imaging Criteria to Predict Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis.** *American Journal of Neuroradiology* 21:702-706 (4 2000). 2000.
- 25- C. Renoux, S. Vukusic, Y. Mikaeloff, et al. **Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset.** / J. Med., June 21, 2007; 356(25): 2603 – 2613.
- 26- I. P. Gorman, B. C. Healy, M. Polgar-Turcsanyi, and T. Chitnis. **Increased Relapse Rate in Pediatric-Onset Compared With Adult-Onset Multiple Sclerosis.** Arch Neurol, January 1, 2009; 66(1): 54 - 59.
- 27- R. F. Neuteboom, M. Boon, C. E. Catsman Berrevoets, et al. **Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children.** Neurology, September 23, 2008; 71(13): 967 - 973.
- 28- Y. Mikaeloff, G. Caridade, S. Assi, S. Suissa, M. Tardieu, and on behalf of the KIDSEP Study Group **Prognostic Factors for Early Severity in a Childhood Multiple Sclerosis Cohort.** Pediatrics, September 1, 2006; 118(3): 1133 – 1139.
- 29- Amato, MD, B. Goretti, PhD, A. Ghezzi, , et al. **Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS.** For the Multiple Sclerosis Study Group of the Italian Neurological Society. Neurology 2008;70:1891-1897.
- 30- W. S. MacAllister, J. R. Boyd, N. J. Holland, M. C. Milazzo, L. B. Krupp for the International Pediatric MS Study Group. **The psychosocial consequences of pediatric multiple sclerosis.** Neurology 2007 68: S66-S69.
- 31- Banwell BL, Anderson AL. **The cognitive burden of multiple sclerosis in children.** [Neurology 2005;64:891-894.](#)
- 32- W. S. MacAllister, A. L. Belman, M. Milazzo,, D. M. Weisbrot. **Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis.** Neurology2005;64:1422-1425.
- 33- D. Miller, B. Weinshenker, M Filippi, et al. **Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach.** . Multiple Sclerosis, November 1, 2008; 14(9): 1157 - 1174.
- 34- [Adil H](#), [Kelley RE](#), [Gonzalez-Toledo E](#). **Differential diagnosis of multiple sclerosis.** [Int Rev Neurobiol](#). 2007;79:393-422.
- 35- Jin S. Hahn, Daniela Pohl, Mary Rensel, Sanjai Rao for the International Pediatric MS Study Group. **Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis.** Neurology 2007 68: S13-S22.
- 36- Pohl D, Waubant E, Banwell B, et al .**Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants.**; International Pediatric MS Study Neurology. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S54-65.
- 37- Banwell B. [Treatment of children and adolescents with multiple sclerosis.](#) Expert Rev Neurother. 2005 May;5(3):391-401. Review.
- 38- A Ghezzi, M P Amato, M Capobianco, et al. Multiple Sclerosis, **Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study-** August 1, 2005; 11(4): 420 - 424
- 39- L J Etheridge, D W Beverley, C Ferrie, and E McManus.**The use of interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis.** Arch. Dis. Child., August 1, 2004; 89(8): 789 – 791.
- 40- D. Pohl, K. Rostasy, J. Gartner, and F. Hanefeld.**Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a.** Neurology, March 8, 2005; 64(5): 888 – 890.
- 41- [Mikaeloff Y](#), [Moreau T](#), [Debouverie M](#), et al. **Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis.** [J Pediatr](#). 2001 Sep;139(3):443-6.
- 42- Pakdaman H, Fallah A, Sahraian MA, Pakdaman R, Meysamie .[Treatment of early onset multiple sclerosis with suboptimal dose of interferon beta-1a.](#) Neuropediatrics. 2006 Aug;37(4):257-60.
- 43- [Tenenbaum SN](#), [Segura MJ](#). **Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis.** [Neurology](#). 2006 Aug 8;67(3):511-3. Epub 2006 Jun 14.

- 44- B. Banwell, A. T. Reder, L. Krupp, et al. **Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis.** Neurology, February 28, 2006; 66(4): 472 - 476.
- 45- [Scott LJ](#), [Figgitt DP](#). **Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis.** [CNS Drugs](#). 2004;18(6):379-96.
- 46- [Huppke P](#), [Stark W](#), [Zürcher C](#), [Huppke B](#), [Brück W](#), [Gärtner J](#). **Natalizumab for paediatric MS.** Arch Neurol 2008;65:1655-58.
- 47- Pohl D, Krone B, Rostasy K, Kahler E, Brunner E . **High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis.** 2006 Dec 12;67(11):2063-5.
- 48- [Correale J](#), [Tenenbaum SN](#). **Myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein T-cell repertoire in childhood and juvenile multiple sclerosis.** [Mult Scler](#). 2006 Aug;12(4):412-20.
- 49- Anita L. Belman, Tanuja Chitnis, Christel Renoux, Emmanuelle Waubant for the International Pediatric MS Study Group. **Challenges in the classification of pediatric multiple sclerosis and future directions.** Neurology 2007 68: S70-S74.
- 50- Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. **[Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions.](#)** Lancet Neurol. 2007 Oct;6(10):887-902.
Review

Projet de Recherche 2

Etude épidémiologique de l'Epilepsie.

Etude observationnelle dirigée par le Dr Moualek Dalila et

Pr Assami Salima

(Projet en cours)

Projet de recherche 3

Maladie Parkinson

Etude neuroépidémiologie et génétique

Dr Belarbi S, Dr Hecham N, Pr Assami S , Pr Tazir M

Projet de recherche 4

Diagnostic microbiologique des maladies neuro-infectieuses

Prof Tazir Mohamed, Pr Ramdani-Bougoussa N, et les Maitre-assistants :

Gourari Samir

Zliane Hanifa

Djennane Fazia

Projet de recherche 5 (équipe 4) Pr Ladjadj Y., Pr Amenouche

Thèmes

Vessie Neurologique

Infirmité Motrice Cérébrale

Pieds neurologiques

Thèses de Doctorat en Sciences Médicales en cours

1. **LES ATAXIES AUTOSOMIQUES RECESSIVES : ETUDE CLINIQUE ET GENETIQUE.**
Dr Ali-Pacha Lamia, service de neurologie, CHU Mustapha
1^{ière} inscription : Octobre 2006
2. **Les dystrophinopathies et les dystrophies musculaires des ceintures de transmission autosomique récessive ou Limb-girdle muscular dystrophies 2 (LGMD2) : diagnostic clinico-histologique, génétique et prise en charge thérapeutique.**
Dr Nouioua Sonia, service de neurologie, CHU mustapha
1^{ière} inscription : Décembre 2006
3. **Études morphologiques, immuno-histochimiques et analyse moléculaire des dystrophies musculaires des ceintures les plus fréquentes en Algérie".**
4. **Dr Benahmed Meryem, unité de biopsie musculaire, service d'anatomie pathologique, CPMC 1^{ière} inscription 21 avril 2007.**

Publications Internationales des Equipes

1	<p>Equipes 1, 2 et 3: (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) Les noms des auteurs membres du laboratoire de Neurosciences sont soulignés en gras Tazir M, Nouioua S, Magy L, Huehne K, Assami S, Urtizbera A, Grid D, Hamadouche T, Rautenstrauss B, Vallat JM. Phenotypic variability in giant axonal neuropathy. Neuromuscul Disord. 2009 Apr;19(4):270-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231187?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=5</p>
2	<p>Tazir M, Ali-Pacha L, M'Zahem A, Delaunoy JP, Fritsch M, Nouioua S, Benhassine, T, Assami S, Grid D, Vallat JM, Hamri A, Koenig M. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: a clinical and genetic study of 19 patients. J Neurol Sci. 2009 Mar 15;278(1-2):77-81 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141356?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=7</p>
3	<p>Anheim M, Monga B, Fleury M, Charles P, Barbot C, Salih M, Delaunoy JP, Fritsch M, Arning L, Synofzik M, Schöls L, Sequeiros J, Goizet C, Marelli C, Le Ber I, Koht J, Gazulla J, De Bleecker J, Mukhtar M, Drouot N, Ali-Pacha L, Benhassine T, Chbicheb M, M'Zahem A, Hamri A, Chabrol B, Pouget J, Murphy R, Watanabe M, Coutinho P, Tazir M, Durr A, Brice A, Tranchant C, Koenig M. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical, biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. Brain. 2009 Oct;132(Pt 10):2688-98. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19696032?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=3</p>
4	<p>Vallat JM, Tazir M, Calvo J, Funalot B. [Hereditary peripheral neuropathies]. Presse Med. 2009 Sep;38(9):1325-34. Epub 2009 Mar 26. Review. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19327944?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=4</p>
5	<p>Vallat JM, Calvo J, Ghorab K, Tazir M. [Hereditary neuropathies]. Rev Prat. 2008 Nov 15 ; 58(17):1917-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19157208?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=6</p>
6	<p>Richard P, Gaudon K, Haddad H, Ammar AB, Genin E, Bauché S, Paturneau-Jouas M, Müller JS, Lochmüller H, Grid D, Hamri A, Nouioua S, Tazir M, Mayer M, Desnuelle C, Barois A, Chabrol B, Pouget J, Koenig J, Gouider-Khouja N, Hentati F, Eymard B, Hantai D. The CHRNE 1293insG founder</p>

	<p>mutation is a frequent cause of congenital myasthenia in North Africa. <i>Neurology</i>. 2008 Dec 9;71(24):1967-72 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064877?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=8</p>
7	<p>Lesage S, Belarbi S, Troiano A, Condroyer C, Hecham N, Pollak P, Lohman E, Benhassine T, Ysmail-Dahlouk F, Dürr A, Tazir M, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Is the common LRRK2 G2019S mutation related to dyskinesias in North African Parkinson disease? <i>Neurology</i>. 2008 Nov 4;71(19):1550-2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981379?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=9</p>
8	<p>Hamadouche T, Poitelon Y, Genin E, Chaouch M, Tazir M, Kassouri N, Nouioua S, Chaouch A, Boccaccio I, Benhassine T, De Sandre-Giovannoli A, Grid D, Lévy N, Delague V. Founder effect and estimation of the age of the c.892C>T (p.Arg298Cys) mutation in LMNA associated to Charcot-Marie-Tooth subtype CMT2B1 in families from North Western Africa. <i>Ann Hum Genet</i>. 2008 Sep;72(Pt 5):590-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18549403?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=11</p>
9	<p>Lagier-Tourenne C, Tazir M, López LC, Quinzii CM, Assoum M, Drouot N, Busso C, Makri S, Ali-Pacha L, Benhassine T, Anheim M, Lynch DR, Thibault C, Plewniak F, Bianchetti L, Tranchant C, Poch O, DiMauro S, Mandel JL, Barros MH, Hirano M, Koenig M. ADCK3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q10 deficiency. <i>Am J Hum Genet</i>. 2008 Mar;82(3):661-72 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18319074?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=13</p>
10	<p>Stevanin G, Azzedine H, Denora P, Boukhris A, Tazir M, Lossos A, Rosa AL, Lerer I, Hamri A, Alegria P, Loureiro J, Tada M, Hannequin D, Anheim M, Goizet C, Gonzalez-Martinez V, Le Ber I, Forlani S, Iwabuchi K, Meiner V, Uyanik G, Erichsen AK, Feki I, Pasquier F, Belarbi S, Cruz VT, Depienne C, Truchetto J, Garrigues G, Tallaksen C, Tranchant C, Nishizawa M, Vale J, Coutinho P, Santorelli FM, Mhiri C, Brice A, Dürr A; SPATAX consortium. Mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. <i>Brain</i>. 2008 Mar;131(Pt 3):772-84. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18079167?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=14</p>
11	<p>Elleuch N, Bouslam N, Hanein S, Lossos A, Hamri A, Klebe S, Meiner V, Birouk N, Lerer I, Grid D, Bacq D, Tazir M, Zelenika D, Argov Z, Dürr A, Yahyaoui M, Benomar A, Brice A, Stevanin G. Refinement of the SPG15 candidate interval and phenotypic heterogeneity in three large Arab families. <i>Neurogenetics</i>. 2007 Nov;8(4):307-15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17661097?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=15</p>
12	<p>Vallat JM, Magy L, Lagrange E, Sturtz F, Magdelaine C, Grid D, Tazir M. Diagnostic value of ultrastructural nerve examination in Charcot-Marie-Tooth disease: two CMT 1B cases with pseudo-recessive inheritance. <i>Acta Neuropathol</i>. 2007 Apr;113(4):443-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17294201?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=17</p>
13	<p>Stevanin G, Santorelli FM, Azzedine H, Coutinho P, Chomilier J, Denora PS, Martin E, Ouvrard-Hernandez AM, Tessa A, Bouslam N, Lossos A, Charles P, Loureiro JL, Elleuch N, Confavreux C, Cruz VT, Ruberg M, Leguern E, Grid D, Tazir M, Fontaine B, Filla A, Bertini E, Dürr A, Brice A. Mutations in SPG11, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum. <i>Nat Genet</i>. 2007 Mar;39(3):366-72. Epub 2007 Feb 18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322883?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=16</p>
14	<p>Ishihara L, Warren L, Gibson R, Amouri R, Lesage S, Dürr A, Tazir M, Wszolek ZK, Uitti RJ, Nichols WC, Griffith A, Hattori N, Leppert D, Watts R, Zabetian CP, Foroud TM, Farrer MJ, Brice A, Middleton L, Hentati F. Clinical features of Parkinson disease patients with homozygous leucine-rich repeat kinase 2 G2019S mutations. <i>Arch Neurol</i>. 2006 Sep;63(9):1250-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16966502?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=19</p>

15	Azzedine H, Ravisé N, Verny C, Gabrëels-Festen A, Lammens M, Grid D, Vallat JM, Durosier G, Senderek J, Nouioua S, Hamadouche T , Bouhouche A, Guilbot A, Stendel C, Ruberg M, Brice A, Birouk N, Dubourg O, Tazir M , LeGuern E. Spine deformities in Charcot-Marie-Tooth 4C caused by SH3TC2 gene mutations. <i>Neurology</i> . 2006 Aug 22;67(4):602-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16924012?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=20
16	Dubourg O, Azzedine H, Verny C, Durosier G, Birouk N, Gouider R, Salih M, Bouhouche A, Thiam A, Grid D, Mayer M, Ruberg M, Tazir M , Brice A, LeGuern E. Autosomal-recessive forms of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. <i>Neuromolecular Med</i> . 2006;8(1-2):75-86 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775368?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=21
17	Stevanin G, Montagna G, Azzedine H, Valente EM, Durr A, Scarano V, Bouslam N, Cassandrini D, Denora PS, Criscuolo C, Belarbi S , Orlacchio A, Jonveaux P, Silvestri G, Hernandez AM, De Michele G, Tazir M , Mariotti C, Brockmann K, Malandrini A, van der Knapp MS, Neri M, Tonekaboni H, Melone MA, Tessa A, Dotti MT, Tosetti M, Pauri F, Federico A, Casali C, Cruz VT, Loureiro JL, Zara F, Forlani S, Bertini E, Coutinho P, Filla A, Brice A, Santorelli FM. Spastic paraplegia with thin corpus callosum: description of 20 new families, refinement of the SPG11 locus, candidate gene analysis and evidence of genetic heterogeneity. <i>Neurogenetics</i> . 2006 Jul;7(3):149-56. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699786?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=22
18	Lesage S, Dürr A, Tazir M , Lohmann E, Leutenegger AL, Janin S, Pollak P, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. <i>N Engl J Med</i> . 2006 Jan 26;354(4):422-3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16436781?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=24
19	Samira Makri , Nigel F. Clarke, Pascale Richard, Svetlana Maugenre, Laurence Demay, Gisèle Bonne, Pascale Guicheney. « Germinal mosaicism for LMNA mimics autosomal recessive congenital muscular dystrophy ». <i>Neuromuscular Disorders</i> , January 2009, Volume 19, Issue 1, Pages 26-28. www.journals.elsevierh.com/doi:10.1016/j.nmd.2008.09.016
20	S Makri , WAbdellaoui, D Oulbani, S Salhi, K Boustil. «Hypertension intracrânienne idiopathique avec selle turcique vide: A propos de deux observations». <i>RMNSCI.NET</i> , Numéro 4, 30 September 2009. http://www.rmnsци.net/document.php?id=721
21	Makri, S. Maghnouche, B.Ghiar, M.Ait Kaci-Ahmed. « Neuromyotonia in childhood: report of a case ». <i>Neuromuscular Disorders</i> , Volume 19, Issue 8, Page 647. September 2009. http://www.rmnsци.net/document.php?id=721 doi:10.1016/j.nmd.2009.06.363
22	L Ali-Pacha , C.L Lagier-Tourenne, A.Mzahem , T Benhassine , S Makri , M Koenig, M Tazir « Nouvelles formes d'ataxies autosomiques récessives: AOA2 et ARCA2 ». <i>LA LETTRE DU NEUROLOGUE</i> .Supplément N°1 au Vol.XII n°10 .Décembre 2008 www.edimark.fr
23	S. Makri , P. Richard, N. Terki , I. Bezier, M. Ait-Kaci, P. Guicheney. «A patient with RSMD1 associated with the particular SEPN1 c.G872A mutation». <i>Neuromuscular Disorders</i> , Volume 17, Issue 9-10, Pages 846-847. October 2007. Abstract
24	Quijano-Roy S, Marti-Carrera I, Makri S , Mayer M, Maugenre S, Richard P, Berard C, Viollet L, Leheup B, Guicheney P, Pinard JM, Estournet B, Carlier RY. «Brain MRI abnormalities in muscular dystrophy due to FKRP mutations» <i>Brain and Development</i> .Volume 28, Issue 4, May 2006, Pages 232-242
25	S. Makri , N. Terki , S. Belarbi , S. Assami , S. Maugenre, C. Gartoux, V. Allamand, P. Richard, N. Romero, M. Kaci-Ahmed. «A clinical, morphological and genetic study of congenital muscular dystrophies in Algeria». <i>Neuromuscular Disorders</i> , Volume 16, Issue 9-10, Pages 662-663, October 2006. (abstract) doi:10-1016/j.nmd.2006.05.072
26	S. Makri , P. Richard, S. Maugenre, N. Terki , S. Quijano-Roy, S. Assami , N. Romero , M. Ait-Kaci, P. Guicheney. «Algerian FKRP mutations causing MDC1C congenital muscular dystrophy with mental

	retardation». <i>Neuromuscular Disorders</i> , Volume 16, Issue 9, Pages 663-663, October 2006. (abstract) doi:10-1016/j.nmd.2006.05.073
27	S. Makri , V. Allamand, P. Richard, C. Gartioux, N. Terki, S. Maugenre, M. Ait-Kaci-Ahmed, P. Guicheney. A homozygous COL6A1 splice site mutation in siblings with Ullrich congenital muscular dystrophy». <i>Neuromuscular Disorders</i> , Volume 16, Issue 9, Pages 715-715, October 2006. (abstract) doi:10-1016/j.nmd.2006.05.073
28	Verkaik NJ, Dauwalder O, Antri K, Boubekri I, de Vogel CP, Badiou C, Bes M, Vandenesch F, Tazir M , Hooijkaas H, Verbrugh HA, van Belkum A, Etienne J, Lina G, Ramdani-Bouguessa N , van Wamel WJ. Immunogenicity of toxins during Staphylococcus aureus infection. <i>Clin Infect Dis</i> . 2010 Jan 1;50(1):61-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19947854?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=1
29	Antri K, Rouzic N, Boubekri I, Dauwalder O, Beloufa A, Ziane H, Djennane F, Neggazi M, Benhabyles B , Bes M, Tazir M , Etienne J, Ramdani-Bouguessa N . [High prevalence of community and hospital acquired infections of methicillin-resistant Staphylococcus aureus containing Panton-Valentine leukocidin gene in Algiers.]. <i>Pathol Biol (Paris)</i> . 2009 Oct 27. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19875247?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=2
30	Messai Y, Iabadene H, Benhassine T , Alouache S, Tazir M , Gautier V, Arlet G, Bakour R. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in Klebsiella pneumoniae in Algiers hospitals (Algeria). <i>Pathol Biol (Paris)</i> . 2008 Jul;56(5):319-25. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18585867?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=10
31	Benhassine T , Fauvart M, Vanderleyden J, Michiels J. Interaction of an IHF-like protein with the Rhizobium etli nifA promoter. <i>FEMS Microbiol Lett</i> . 2007 Jun;271(1):20-6. Epub 2007 Apr 2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17403047?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=7
32	Ramdani-Bouguessa N , Mendonça N, Leitão J, Ferreira E, Tazir M , Caniça M. CTX-M-3 and CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamases in isolates of Escherichia coli from a hospital in Algiers, Algeria. <i>J Clin Microbiol</i> . 2006 Dec;44(12):4584-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495274?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=23
33	Delague, V., Jacquier, A., Hamadouche, T. , Poitelon, Y., Baudot, C., Boccaccio, I., Chouery, E., Chaouch, M., Kassouri, N., Jabbour, R., Grid, D., Mégarbané, A., Haase, G., and Lévy N. (2007) Mutations in <i>FGD4</i> encoding the Rho GDP/GTP exchange factor FRABIN cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4H. <i>Am. J. Hum. Genet.</i> 2007, 81 : 1-16. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564959?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum
34	Echaniz-Laguna, A., Degos, B., Bonnet, C., Latour, P., Hamadouche, T. , Levy, N., and Leheup, B. (2007) <i>NDRG1</i> -linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement. <i>Neuromuscul. Disord.</i> 17 : 163-168. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17142040?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=4
	Equipe 4
35	Lemerle J, Barsaoui S, Harif M, Hireche K, Ladjadj Y , Moreira C, Andoh J, Doumbé P, Togo B, Kam L, Rafaramino F, Patte C, Tournade MF, Raphaël M, Boccon-Gibod L, Mallon B, Raquin MA, Msefer Alaoui F. [Treatment of childhood cancer in Africa. Action of the Franco-African childhood cancer group]. <i>Med Trop (Mars)</i> . 2007 Oct;67(5):497-504. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18225736?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=1

b) Publications Nationales des équipes (1 par ligne en donnant obligatoirement le lien vers la revue / URL)	
1	L. Ali-Pacha « La migraine » LA NOUVELLE REVUE MEDICALE .N°7 Octobre 2009 http://www.sante-dz.com/docsblo/sommaire_revue_medicale_n7.pdf
2	L. Ali-Pacha « La sclérose en plaques » LA NOUVELLE REVUE MEDICALE .N°7 Octobre 2009 http://www.sante-dz.com/docsblo/sommaire_revue_medicale_n7.pdf