



HAL
open science

Syndrome de Lance-Adams : étude translationnelle de l'homme à l'animal

Geoffroy Vellieux

► **To cite this version:**

Geoffroy Vellieux. Syndrome de Lance-Adams : étude translationnelle de l'homme à l'animal. Neurobiologie. Sorbonne Université, 2024. Français. NNT : 2024SORUS432 . tel-04934617

HAL Id: tel-04934617

<https://theses.hal.science/tel-04934617v1>

Submitted on 7 Feb 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Sorbonne Université

Ecole doctorale Cerveau, Cognition, Comportement

Institut du Cerveau / Equipe « Excitabilité cellulaire et dynamiques des réseaux neuronaux »

Syndrome de Lance-Adams –

étude translationnelle de l’homme à l’animal

Etude de la physiopathologie des myoclonies post-anoxiques chroniques

Par Geoffroy VELLIEUX

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Vincent NAVARRO

Présentée et soutenue publiquement le 02 décembre 2024

Devant un jury composé de :

Pr. Vincent DEGOS, Professeur des Universités

Président

Pr. Martine GAVARET, Professeure des Universités

Rapportrice

Pr. Andréa ROSSETTI, Professeur des Universités

Rapporteur

Pr. Viviane BOUILLERET, Professeure des Universités

Examinatrice

Pr. David GRABLI, Professeur des Universités

Examineur

Pr. Vincent NAVARRO, Professeur des Universités

Directeur de thèse

*« Le voyage sera long, les obstacles nombreux.
Nous arriverons. Il suffit de vouloir. »*

Ravage, René Barjavel

Remerciements

Mes premiers remerciements iront naturellement à Vincent Navarro, directeur de thèse.

Après une thèse de médecine il y a quelques années, nous voilà au bout d'une thèse de sciences. Merci de m'avoir proposé ce sujet passionnant. Merci de m'avoir ouvert les portes de votre laboratoire. Merci pour votre soutien sans faille, votre bienveillance permanente et vos conseils continus pour améliorer ce travail.

Merci aux membres du jury, les professeur(e)s Martine Gavaret, Andréa Rossetti, Viviane Bouilleret, Vincent Degos et David Grabli, qui me font l'honneur de leur présence et de juger mon travail.

Je tiens évidemment également à remercier chaleureusement Stéphane Charpier, Mario Chavez et Séverine Mahon qui m'ont fait l'honneur de m'accueillir dans leur laboratoire, toujours avec bienveillance, et qui ont su m'aider dans toutes les étapes de ce travail.

Un grand merci à tous les collègues de l'équipe qui ont tous su, à un moment ou à un autre, m'apporter une aide précieuse dans la conduite de ce travail. Je pense particulièrement à Paul Baudin pour toute son aide (son art...) sur Matlab. Et à Sofia Carrion-Falgarona, pour nos discussions expérimentales et électrophysiologiques.

Un immense merci à Delphine Roussel et Nathalie Mougenot, infatigables partenaires de manips à l'ICM et au 105. Merci pour votre temps, votre dévouement et votre bienveillance.

Merci aux équipes des animaleries de l'ICM et du 105 et de manière générale à tous les personnels de ces deux instituts.

Merci à tous les collaborateurs(trices) et co-auteurs(trices) des différents papiers inclus dans ce manuscrit. Merci pour votre temps, votre expertise et vos précieux conseils.

★

À ma femme. Tu es mon Univers.

Sommaire

Introduction

I.	Brève histoire de la description initiale d'un syndrome myoclonique post-anoxique	7
II.	Les myoclonies.....	9
1.	Classification.....	9
1.1.	Classification phénoménologique	10
1.2.	Classification physiopathologique	10
1.3.	Classification étiologique	16
2.	Evaluation de la sévérité des myoclonies.....	20
3.	Traitement	20
III.	L'anoxie cérébrale.....	21
1.	Concepts physiopathologiques	23
1.1.	Lésions primaires	23
1.2.	Lésions secondaires.....	24
2.	Hétérogénéité lésionnelle	25
3.	Séquelles neurologiques	26
IV.	Le syndrome de Lance-Adams.....	27
1.	Description électroclinique initiale et premières hypothèses	27
2.	Soixante ans de syndrome de Lance-Adams.....	29
2.1.	Présentation clinique	30
2.2.	Explorations électrophysiologiques	30
2.3.	Données de neuropathologie	32
2.4.	Explorations neuroradiologiques.....	33
2.5.	Prise en charge thérapeutique.....	34
2.6.	Hypothèses physiopathologiques	35
V.	Les modèles animaux de myoclonies post-anoxiques.....	36

1.	Procédure expérimentale	36
2.	Phénotype post-procédure	37
3.	Etudes pharmacologiques.....	38
4.	Etudes physiopathologiques	39
VI.	Objectifs du travail de thèse	43

Résultats

I.	Identification de l'origine des myoclonies par l'étude multimodale d'une cohorte de patients atteints de syndrome de Lance-Adams – Article 1	45
1.	Contexte	45
2.	Méthodologie	45
3.	Résultats	46
II.	Effets de la sismothérapie chez une patiente atteinte d'un syndrome de Lance-Adams pharmacorésistant – Article 2.....	80
1.	Contexte	80
2.	Méthodologie	80
3.	Résultats	80
III.	Revue systématique de la littérature – Article 3.....	92
1.	Contexte	92
2.	Méthodologie	92
3.	Résultats	92
IV.	Développement d'un modèle animal de myoclonies post-anoxiques – Article 4.....	127
1.	Contexte	127
2.	Méthodologie	127
3.	Résultats	128

Discussion

I.	Les myoclonies du syndrome de Lance-Adams sont essentiellement d'origine corticale..	151
----	--	-----

II. Les myoclonies du syndrome de Lance-Adams sont essentiellement générées dans le cortex moteur et péri-rolandique	152
III. Une constatation clinique peut aboutir à un traitement d'allure efficace.....	154
IV. ...et faire émerger une hypothèse physiopathologique.....	155
1. Interneurones inhibiteurs corticaux	155
2. Implication des interneurones dans d'autres maladies myocloniques	156
3. Approches thérapeutiques modulant les réseaux GABAergiques.....	157
V. Comment aller plus loin ?	158
Conclusion et perspectives.....	161
Bibliographie.....	163
Table des illustrations.....	179



JW Lance



RD Adams

Introduction

I. Brève histoire de la description initiale d'un syndrome myoclonique post-anoxique

Raymond Delacy Adams fut l'un des plus éminents neurologues du XX^{ème} siècle. Né en 1911, il débute son enseignement universitaire dans le milieu de la psychiatrie au Massachusetts General Hospital à Boston. Il rejoint finalement le Boston City Hospital pour étudier les causes des maladies mentales et neurologiques, non convaincu par les explications psychanalytiques de l'époque. Travaillant au laboratoire de neuropathologie, il développe alors les bases des corrélations clinicopathologiques modernes, grâce à des milliers de coupes de cerveaux autopsiés au cours d'une dizaine d'années de travail. Retourné au Massachusetts General Hospital au début des années 50, il prend la direction du service de neurologie qu'il contribue à considérablement développer dans de multiples domaines : neurologie, neuropédiatrie, neuropsychiatrie, neuropathologie, myologie. Ces travaux de recherche ont impacté de nombreux domaines de la neurologie. Dans le champ des pathologies cérébrovasculaires, il est le premier à décrire les embolies cardiaques comme cause majeure d'accidents vasculaires cérébraux et à insister sur le dépistage de la fibrillation atriale et sur l'importance de la prophylaxie anticoagulante. Il décrit également le syndrome d'occlusion du tronc basilaire. Dans le champ des pathologies infectieuses, il détaille le rôle des leptoméninges dans la dissémination des infections bactériennes dans le système nerveux central. Il contribue par ailleurs à la description des conséquences neurologiques de maladies métaboliques systémiques comme les maladies hépatiques, les carences vitaminiques et l'alcoolisme. Il est le premier à décrire sur le plan clinique et électrophysiologique le « liver flap » de l'encéphalopathie hépatique, qu'il renomme « asterixis » quelques années plus tard (contraction du terme « anisosterixis » issu du grec ancien et soufflé par un prêtre Jésuite à l'un de ses collègues). De multiples autres contributions sont à mettre à son actif comme la description clinique et neuropathologique des lymphomes primitifs du système nerveux central, la description de l'hydrocéphalie à pression normale, de l'ictus amnésique, de la myélinolyse centropontine, ou encore la description de l'examen clinique du patient en état de mort encéphalique. Après des centaines de publications, son influente renommée scientifique s'achève par la rédaction des premières éditions de livres de neurologie mondialement reconnus comme le *Harrison's Principles of Internal Medicine*, aujourd'hui à sa 21^{ème} édition, et le *Adams and Victor's*

Principles of Neurology, aujourd'hui à sa 12^{ème} édition (The faculty of Medicine Harvard University; Rodriguez 2009; Cole 2010; Wijdicks 2022).

Durant toute cette épopée neurologique, il forme nombre de jeunes praticiens, guidés par son sens aigu de l'observation et son acharnement au travail. Au début des années 60, un jeune neurologue australien, James Waldo Lance, né en 1926, arrive depuis Sydney pour réaliser un *fellowship* au Massachusetts General Hospital. Du fait de son intérêt pour les mouvements anormaux, le chef de service, RD Adams, lui présente quatre patients souffrant d'une part de secousses musculaires lors des mouvements et d'autre part de chutes, survenues au décours d'épisodes hypoxiques secondaires à un arrêt cardiaque ou une obstruction des voies aériennes (Lance et Adams 2001). Ils co-signent alors en 1963 dans *Brain* la première publication rapportant ces quatre patients souffrant de myoclonies positives d'action et de myoclonies négatives post-anoxiques, intitulée : "The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy" (Lance et Adams 1963). Rappelant que certaines publications précédentes rapportaient déjà de très brèves observations probablement similaires et fidèles au sens du détail de RD Adams, ils considèrent que ce syndrome clinique mérite une description attentive : "*The main points to be advanced in the present communication are that a severe and disabling form of myoclonus which is initiated by coordinated muscle contraction, termed here intention or action myoclonus, may be the principal sequel to hypoxic encephalopathy, and that lapses of postural control may play as important a role in producing the clinical picture as the more obvious muscle jerking. The relation to hypoxic brain damage merits comment for it seems not to have attracted much notice in the past.*". Ils font une description détaillée et minutieuse des caractéristiques cliniques, notamment les particularités sémiologiques des myoclonies, et neurophysiologiques, notamment les résultats des explorations électroencéphalographiques (EEG) et électromyographiques (EMG), de ces quatre patients. Ils livrent également dans cette publication leurs premières hypothèses physiopathologiques pour expliquer ces mouvements anormaux. Malheureusement, et presque un comble compte-tenu de la carrière de neuropathologiste de RD Adams, aucune donnée histologique post-mortem n'est donnée concernant ces quatre patients. Depuis ce travail originel, des centaines d'études ont été publiées décrivant des patients, le plus souvent extrêmement handicapés, présentant des myoclonies positives et négatives au décours d'un événement anoxique, que la littérature a progressivement qualifié, de façon éponyme aux auteurs initiaux, « syndrome de Lance-Adams ».

RD Adams et JW Lance se sont éteints respectivement en 2008 et 2019.

II. Les myoclonies

Symptômes principaux du syndrome de Lance-Adams, les myoclonies sont des mouvements anormaux hyperkinétiques correspondant à des secousses musculaires brèves, soudaines et involontaires. Elles sont la manifestation clinique (i) soit d'une contraction musculaire, on parle alors de myoclonies positives, (ii) soit d'une inhibition du tonus musculaire, on parle alors de myoclonies négatives (Figure 1).

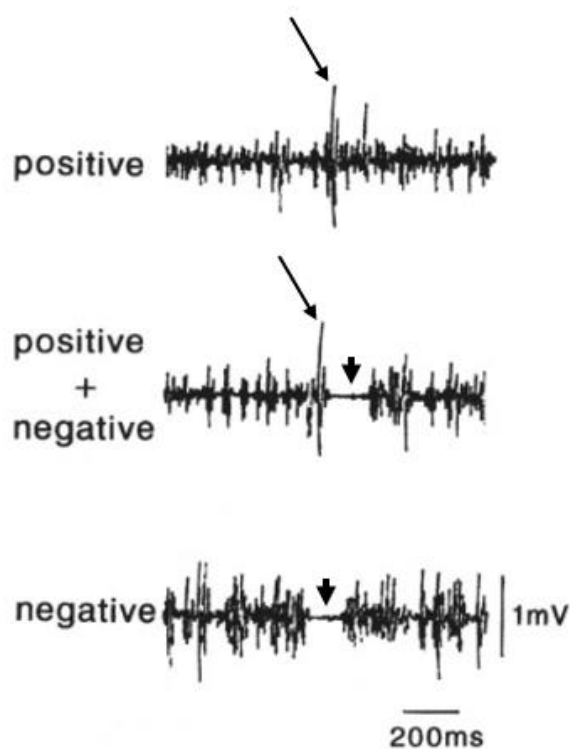


Figure 1. Myoclonies positives et négatives.

Enregistrement EMG lors d'une contraction musculaire chez un patient avec une épilepsie myoclonique progressive. Trace du haut : myoclonie positive isolée (flèche), trace du milieu : combinaison myoclonie positive (flèche) puis myoclonie négative (tête de flèche), trace du bas : myoclonie négative isolée (tête de flèche). Adapté de (Shibasaki et Hallett 2005).

1. Classification

Les myoclonies peuvent être classées selon différentes approches. Une classification appropriée des myoclonies est indispensable pour mettre en place la démarche diagnostique, orienter les hypothèses étiologiques et identifier les traitements les plus adéquats une fois posé le diagnostic de la pathologie générant les myoclonies.

On distingue ainsi une classification (i) phénoménologique, basée sur la description sémiologique des myoclonies, (ii) physiopathologique, basée sur les explorations

électrophysiologiques des myoclonies permettant d'identifier la localisation du générateur des myoclonies, et (iii) étiologique, basée sur l'identification de la cause des myoclonies (Caviness et Brown 2004; Thenganatt et Frucht 2010; Dijk et Tijssen 2010; Fahn et al 2011; Patel et Frucht 2015; Zutt et al. 2015; Caviness 2019; Riva et al. 2024).

1.1. Classification phénoménologique

La description sémiologique des myoclonies est la première étape d'évaluation du patient myoclonique afin d'en déterminer les principales caractéristiques cliniques :

- distribution :
 - topographie focale, multifocale, segmentaire, ou généralisée ;
 - atteinte des membres (à prédominance proximale ou distale), atteinte axiale (sphère oro-faciale, cou, tronc).
- mode d'apparition :
 - au repos ou d'apparition spontanée ;
 - au maintien postural ;
 - à l'action ou aux mouvements volontaires ;
 - en réaction à des stimuli externes (somesthésiques, auditifs, visuels) ou myoclonies réflexes.
- organisation temporelle :
 - continue : rythmique ou irrégulière ;
 - intermittente : sporadique ou périodique.

Ces caractéristiques sémiologiques permettent souvent de donner les premiers indices sur le mécanisme sous-jacent aux myoclonies et nécessitent un examen attentif de chaque patient. Elles orientent vers la localisation du générateur des myoclonies, qui sera définitivement évaluée grâce aux outils d'explorations neurophysiologiques permettant de faire une classification physiopathologique des myoclonies.

1.2. Classification physiopathologique

Les myoclonies peuvent avoir de nombreuses sources tout le long du système nerveux. Grâce aux explorations neurophysiologiques alliant analyse des signaux EEG et EMG de surface, enregistrement poly-électromyographique des myoclonies, moyennage rétrograde des myoclonies sur l'EEG, et étude de l'hyperexcitabilité corticale sensorimotrice par les potentiels évoqués somesthésiques et la recherche d'une onde C transcorticale, les myoclonies peuvent

être classées en fonction du mécanisme physiopathologique sous-jacent à leur genèse, c'est-à-dire en fonction de la localisation neuroanatomique de leur source. Ces examens permettent également pour certains d'éliminer les diagnostics différentiels d'autres mouvements anormaux qui peuvent ressembler à des myoclonies (tics, chorée, ballisme, dystonie, tremblements).

Les caractéristiques cliniques et électrophysiologiques des myoclonies sont largement déterminées par la nature des systèmes moteurs à l'origine de leur production : cortex, tronc cérébral, moelle épinière, nerf périphérique. On distingue alors les myoclonies corticales, cortico-sous-corticales, du tronc cérébral, spinales, et périphériques (Shibasaki et Hallett 2005; Apartis et Vercueil 2016; Merchant et al. 2020; Vial et al. 2023).

1.2.1. Myoclonies corticales

Leur production est liée à une hyperexcitabilité intrinsèque et focale du cortex moteur (ou sensori-moteur) qui est transmise par la voie corticospinale. L'activité corticale motrice excessive d'une partie restreinte et localisée de l'homunculus moteur entraîne des myoclonies focales. En cas de propagation de cette hyperexcitabilité corticale à d'autres parties adjacentes du cortex moteur homolatéral, ou de décharges simultanées dans d'autres parties du cortex moteur homolatéral, on observe des myoclonies multifocales synchrones touchant des muscles adjacents. En cas de propagation par les voies transcalluses ou transcorticales vers le cortex moteur controlatéral, on peut observer des myoclonies bilatérales synchrones. Les myoclonies corticales concernent les muscles ayant les plus grandes représentations corticales dans l'homunculus moteur, donc surtout les mains et la face notamment la zone péribuccale. Par ailleurs, le cortex moteur primaire étant avant tout impliqué dans les tâches motrices volontaires, les myoclonies sont les plus manifestes lors de l'action, de l'initiation jusqu'à l'atteinte de la cible. Enfin, compte-tenu de l'importante connectivité entre le cortex moteur primaire et les cortex sensoriels primaires, les myoclonies corticales sont souvent sensibles aux stimuli externes. Les principales caractéristiques électrophysiologiques des myoclonies corticales (Figure 2) sont :

- une durée brève : 25 à 100 ms mais très souvent < 50 ms ;
- une possible organisation en bouffées rythmiques 8-20 Hz voire plus rapides ;
- une contraction synchrone des muscles agonistes et antagonistes ;
- une propagation des activités musculaires craniocaudale le long du tractus corticospinal à très haute vitesse 100 m/sec ;

- la présence, inconstante, de figures épileptiques focales sur l'EEG précédant les myoclonies sur l'EMG ;
- l'enregistrement grâce au moyennage rétrograde d'un potentiel cortical prémyoclonique avec une latence de 10-25 ms avant la myoclonie aux membres supérieurs et de 30-35 ms avant la myoclonie aux membres inférieurs en fonction du muscle étudié ;
- la présence d'une corrélation entre les activités corticales et musculaires dans les analyses de cohérence corticomusculaire en cas de myoclonies à haute fréquence, ou d'une zone d'hyperexcitabilité corticale trop profonde ou trop petite ;
- la démonstration d'une hyperexcitabilité sensorimotrice : potentiels évoqués somesthésiques géants (composante P25/N33 > 10 μ V le plus souvent, mais à rapporter aux normes du laboratoire et de la machine utilisée) et présence d'une onde C au repos avec une latence de 40-45 ms aux membres supérieurs (stimulation du nerf médian au poignet) et de 70-80 ms aux membres inférieurs (stimulation du nerf tibial postérieur à la cheville).

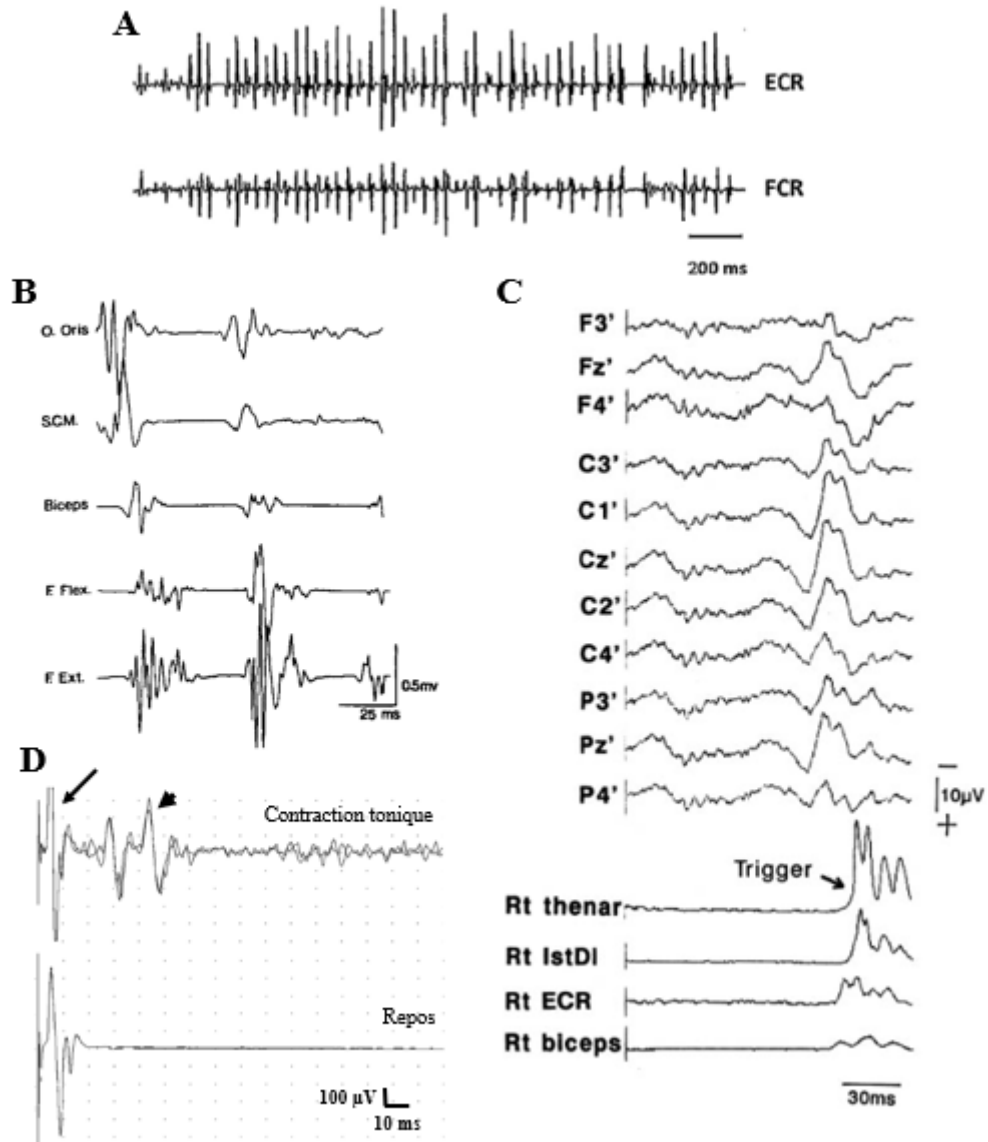


Figure 2. Caractéristiques électrophysiologiques des myoclonies corticales.

A. Enregistrement polymyographique de l'extenseur (ECR) et du fléchisseur (FCR) radial du carpe lors des mouvements chez un patient avec une épilepsie myoclonique progressive : bouffées rythmiques (22 Hz) et synchrones de myoclonies très brèves (30 ms). Extrait de (Apartis et Vercueil 2016). **B.** Enregistrement polymyographique des muscles de la face (orbiculaire de la bouche, O. Oris), du cou (sternocléidomastoïdien, SCM) et du membre supérieur (biceps brachial, puis fléchisseurs (F Flex) et extenseurs (F Ext) du poignet) chez un patient avec des myoclonies post-hypoxiques : propagation descendante craniocaudale des myoclonies le long du tractus corticospinal. Extrait de (Hallett 2000). **C.** Moyennage rétrograde des myoclonies du membre supérieur droit (éminence thénar, premier interosseux dorsal (IstDI), extenseur radial du carpe (ECR) et biceps brachial) d'un patient avec une épilepsie myoclonique progressive : enregistrement d'un potentiel EEG biphasique d'amplitude maximale au vertex (Cz) et en central gauche (C1). Extrait de (Shibasaki et Hallett 2005). **D.** Enregistrement des activités musculaires réflexes du court abducteur du pouce après stimulations au nerf médian (superposition de 2 traces moyennées de 50 stimulations) chez un patient avec des myoclonies corticales : enregistrement en contraction tonique de l'onde M (flèche) et d'une onde C (tête de flèche) à 40 ms après les stimulations. Adapté de (Cassim et Houdayer 2006).

1.2.2. Myoclonies cortico-sous-corticales

Leur production est liée à la propagation rapide et bidirectionnelle de décharges neuronales oscillatoires dans les réseaux cortico-sous-corticaux associant les cortex sensorimoteurs de façon étendue (et non plus localisée comme dans les myoclonies corticales ci-dessus) et le thalamus. Du fait de cette vaste propagation synchrone d'activités neuronales, les myoclonies sont le plus souvent généralisées. Les principales caractéristiques électrophysiologiques des myoclonies cortico-sous-corticales sont :

- une durée brève : 25-100 ms ;
- des décharges de figures épileptiques (le plus souvent des pointe-ondes) généralisées sur l'EEG corrélées aux myoclonies ;
- la présence possible de potentiels évoqués somesthésiques géants.

1.2.3. Myoclonies sous-corticales

Leur production est liée à une décharge neuronale initialement sous-corticale, de localisation variée. Elles comprennent différentes entités : les myoclonies réticulaires, le réflexe de sursaut exagéré, les myoclonies palatines. Dans les myoclonies réticulaires, la première décharge est localisée dans la formation réticulaire du tronc cérébral (probablement dans le noyau réticulaire gigantocellulaire), qui se propage ensuite de façon rostrale et caudale en recrutant les segments musculaires adjacents. La première décharge neuronale a lieu dans le noyau de la XI^{ème} paire crânienne et induit une myoclonie du trapèze et du sternocléidomastoïdien. Elle se propage ensuite d'une part de façon rostrale (ordre ascendant des nerfs crâniens) vers les noyaux des VII^{ème} et V^{ème} paires crâniennes, entraînant des myoclonies des muscles de la face et du masséter, et de façon caudale (ordre descendant des muscles axiaux et des membres) par les voies réticulospinales, entraînant des myoclonies des membres supérieurs, du tronc et des membres inférieurs. Elles touchent les fléchisseurs et les extenseurs. Les myoclonies apparaissent alors généralisées et à prédominance proximale et axiale pour le clinicien et sont très sensibles aux stimuli externes. Les principales caractéristiques électrophysiologiques des myoclonies réticulaires (Figure 3) sont :

- une durée variable, brève < 50 ms ou parfois plus longue > 100 ms ;
- un début dans les muscles innervés par les noyaux moteurs de la partie basse du tronc cérébral ;

- une propagation bidirectionnelle, vers le haut avec activation séquentielle des muscles innervés par les noyaux moteurs du tronc cérébral et vers le bas le long de la moelle épinière, à haute vitesse 50-70 m/sec ;
- l'absence de figures épileptiques sur l'EEG ;
- l'absence de potentiel prémyoclonique sur le moyennage rétrograde ;
- des potentiels évoqués somesthésiques et des réponses réflexes normaux.

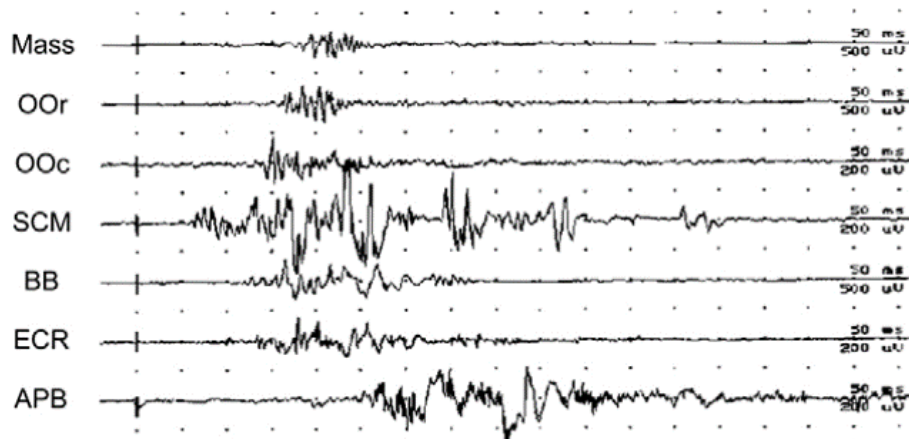


Figure 3. Caractéristiques électrophysiologiques des myoclonies sous-corticales.

Enregistrement polymyographique des muscles de la face (masséter (Mass), orbiculaire de la bouche (OOr), orbiculaire de l'œil (OOc)), du cou (sternocléidomastoïdien, SCM) et du membre supérieur (biceps brachial (BB), extenseur radial du carpe (ECR) et court abducteur du pouce (APB)) lors d'une myoclonie réflexe du tronc cérébral : première secousse myoclonique dans le SCM, puis propagation vers le haut (OOc puis OOr puis Mass) et le bas (BB puis ECR puis APB). Adapté de (Cassim et Houdayer 2006).

1.2.4. Myoclonies spinales

Leur production est liée à une première décharge neuronale dans la moelle épinière cervicale ou thoracique.

D'une part, dans les myoclonies propriospinales, la première décharge neuronale spinale se propage de façon bidirectionnelle en recrutant les différents segments musculaires spinaux via les voies propriospinales à conduction lente. Les myoclonies sont alors souvent axiales abdominales, épargnent la face et peuvent être stimuli-sensibles. Elles touchent surtout les muscles fléchisseurs. Les principales caractéristiques électrophysiologiques des myoclonies propriospinales sont :

- une durée variable, le plus souvent longue 150-450 ms voire pouvant être > 500 ms ;
- une possible organisation rythmique < 1 Hz ;
- une propagation bidirectionnelle, avec activation séquentielle rostrale et caudale, limitée à la moelle et à vitesse lente (5-15 m/sec) ;

- l'absence de figures épileptiques sur l'EEG ;
- l'absence de potentiel prémyoclonique sur le moyennage rétrograde ;
- des potentiels évoqués somesthésiques et des réponses réflexes normaux.

D'autre part, dans les myoclonies spinales segmentaires, la décharge est limitée et simultanée à des segments adjacents de la moelle épinière. Cliniquement les myoclonies segmentaires touchent donc de façon synchrone des segments musculaires adjacents. Les principales caractéristiques électrophysiologiques des myoclonies segmentaires sont :

- une durée longue 50-500 ms ;
- une organisation en bouffées rythmiques 1-4 Hz ;
- l'absence de propagation caudorostrale ;
- l'absence de figures épileptiques sur l'EEG ;
- l'absence de potentiel prémyoclonique sur le moyennage rétrograde ;
- des potentiels évoqués somesthésiques et des réponses réflexes normaux.

1.2.5. Myoclonies périphériques

Elles sont plus discutées et de mécanismes plus controversés. Leur production est liée à une décharge anormale dans le système nerveux périphérique. Les principales caractéristiques électrophysiologiques des myoclonies périphériques sont :

- une durée variable 50-200 ms voire plus longue ;
- l'absence de figures épileptiques sur l'EEG ;
- l'absence de potentiel prémyoclonique sur le moyennage rétrograde ;
- des potentiels évoqués somesthésiques et des réponses réflexes normaux.

1.3. Classification étiologique

De très nombreuses pathologies, primitivement neurologiques ou extra-neurologiques, acquises ou génétiques, peuvent générer des myoclonies. Les données cliniques (II.1.1.) et électrophysiologiques (II.1.2.) associées à un premier bilan biologique métabolique, une imagerie cérébrale ou médullaire et un screening des prises médicamenteuses et des toxiques permettent d'identifier la majeure partie des étiologies des myoclonies. Si ce premier bilan s'avère négatif, les explorations doivent être étendues avec des examens diagnostiques de deuxième ligne en fonction de la suspicion étiologique (ponction lombaire, recherche d'auto-anticorps, recherche de toxiques, tests génétiques, biopsies, imagerie corps entier, imagerie

métabolique, etc.), qui peuvent bien sûr être réalisés dès la première ligne d'investigation en fonction de la suspicion (Figure 4).

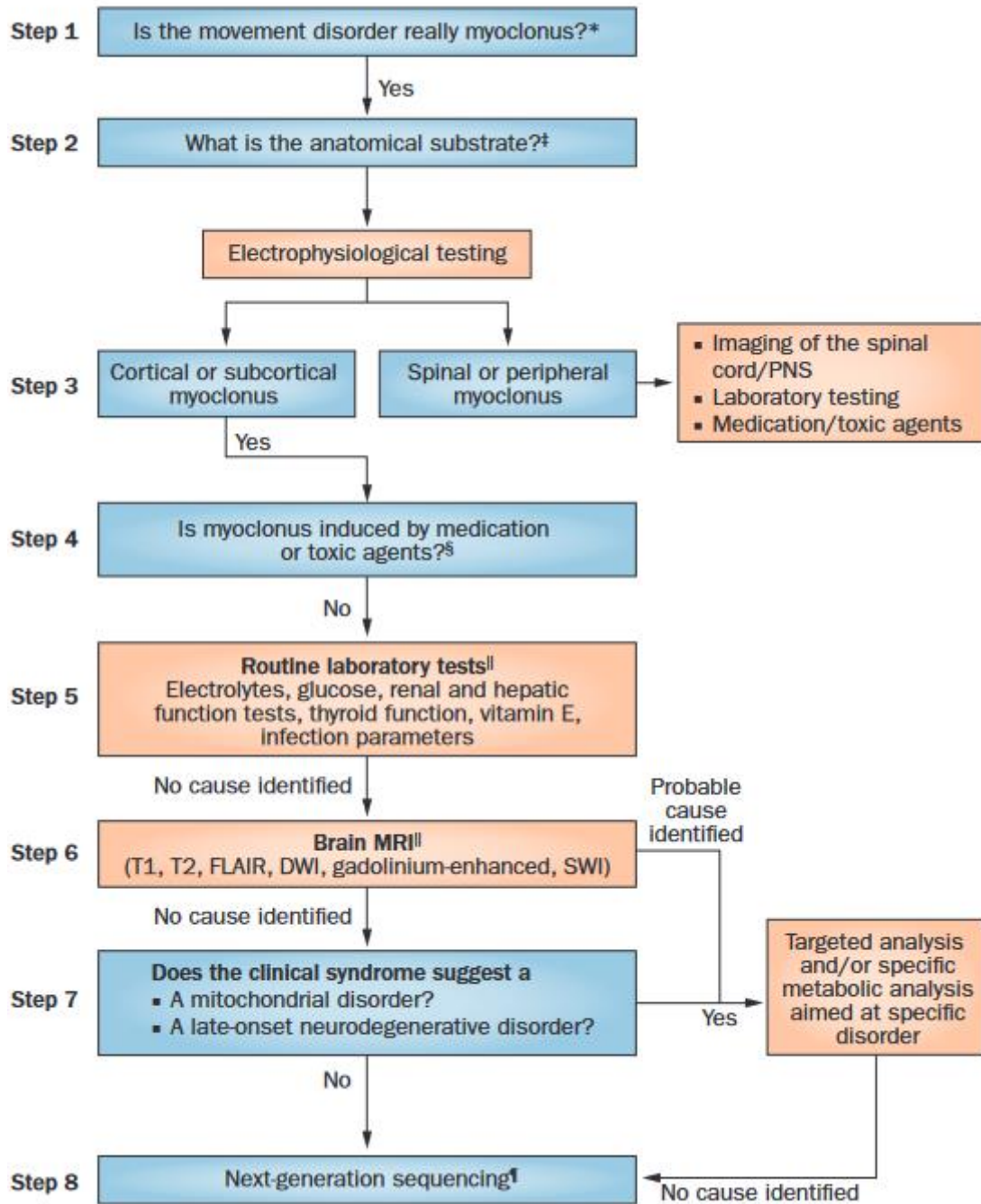


Figure 4. Approche diagnostique devant des myoclonies.

Algorithme de raisonnement diagnostique séquentiel face à une plainte de myoclonies. On précisera que l'évaluation électrophysiologique de l'étape 2 doit inclure dans l'idéal une étude complète comprenant un enregistrement polymyographique des myoclonies, une analyse couplée des signaux EEG-EMG avec moyennage rétrograde, l'étude des PES et de l'onde C, et un EEG standard de surface 21 électrodes. DWI : diffusion-weighted imaging, FLAIR : fluid-attenuation inversion recovery, SWI : susceptibility-weighted imaging. Extrait de (Zutt et al. 2015).

Il est usuel de catégoriser les étiologies possibles des myoclonies en causes physiologiques, essentielles, épileptiques, symptomatiques et fonctionnelles.

1.3.1 Myoclonies physiologiques

Les myoclonies sont alors considérées comme un phénomène normal survenant chez l'individu sain sans aucune anomalie clinique. On citera par exemple :

- le hoquet ;
- le sursaut ;
- les myoclonies lors des transitions entre états de vigilance, et notamment à l'endormissement.

1.3.2. Myoclonies essentielles

Les myoclonies sont alors le phénomène clinique majoritaire, parfois isolé, d'une pathologie peu évolutive. Ces myoclonies peuvent alors être :

- héréditaires, comme dans le syndrome myoclonus-dystonia, maladie génétique autosomique dominante dont la proportion de myoclonies et de dystonie est variable ;
- sporadiques, dans certains cas non encore élucidés sur le plan génétique.

1.3.3. Myoclonies épileptiques

Les myoclonies sont alors considérées comme la manifestation clinique d'une maladie épileptique où les crises d'épilepsie sont donc le phénomène clinique majoritaire. Les pathologies sont alors multiples, et l'on citera par exemple, de façon non exhaustive, les myoclonies survenant lors :

- de l'épilepsie myoclonique juvénile ;
- des absences myocloniques ;
- des crises focales motrices ;
- des syndromes de Lennox-Gastaut, Dravet ou Doose ;
- d'une épilepsie myoclonique progressive : maladie d'Unverricht-Lundborg, maladie de Lafora, céréoïde-lipofuscinose neuronale, gangliosidose.

1.3.4. Myoclonies symptomatiques

La catégorie la plus fréquente de myoclonies regroupent de très nombreuses pathologies, primitivement neurologiques ou extra-neurologiques. De nombreux autres symptômes neurologiques peuvent être associés en fonction des structures atteintes par la pathologie sous-jacente : voie pyramidale, voie extra-pyramidale, cervelet, système nerveux autonome, réseaux cognitifs, etc. Des crises d'épilepsie peuvent également être présentes mais ne sont pas le phénomène clinique majoritaire.

Les myoclonies peuvent alors être liées, de façon non exhaustive, à :

- une maladie neurodégénérative : maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy, démence fronto-temporale, dégénérescence corticobasale, maladie de Huntington ;
- une lésion structurelle : accidents vasculaires cérébraux, tumeurs, traumatismes ;
- une anomalie métabolique : insuffisance hépatique ou rénale, hyperthyroïdie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypoglycémie, hyperglycémie sans cétose, hypercapnie, hypoxie, acidose ou alcalose métabolique ;
- une prise de médicaments : certains antidépresseurs, antibiotiques, anti-épileptiques, morphiniques, anesthésiques, anti-arythmiques ;
- une exposition à des toxiques : métaux lourds, insecticides, stupéfiants ;
- une pathologie inflammatoire, infectieuse, post-infectieuse, dysimmune, paranéoplasique ou à prions : infections virales, bactériennes ou parasitaires multiples, syndrome opsoclonus-myoclonus, encéphalite à anticorps anti-N-méthyl-D-aspartate récepteurs (NMDAr) ou anti-leucine rich glioma inactivated 1 (LGI1), Stiff-person syndrome, maladie de Creutzfeldt-Jakob.

1.3.5. Secousses musculaires fonctionnelles ou psychogènes

Non liées à une atteinte organique, certains indices cliniques font évoquer ce diagnostic :

- incohérence des caractéristiques sémiologiques des secousses (en termes d'amplitude, de topographie, de fréquence) ;
- exacerbation par la suggestion ;
- régression par distraction ou après placebo ;
- périodes spontanées de rémission ;
- apparition et régression brusques ;
- symptomatologie psychiatrique associée ;
- psychopathologie comorbide connue.

La mise en évidence d'un *bereitschaftspotential* lors de l'exploration électrophysiologique permet alors de mettre en évidence le caractère volontaire des secousses.

2. Evaluation de la sévérité des myoclonies

Un score d'évaluation de l'intensité des myoclonies peut être utilisé : le Unified Myoclonus Rating Scale (UMRS), quels que soient le mécanisme physiopathologique et l'étiologie des myoclonies (Frucht et al. 2002). Il comprend différentes sections d'évaluation de la sévérité des myoclonies et de leur retentissement fonctionnel :

- Section 1 : questionnaire d'évaluation subjective par le patient lui-même du retentissement des myoclonies sur de multiples activités de la vie quotidienne (parler, lire, écrire, manger, boire, avaler, se laver, s'habiller, se lever, rester debout, marcher) et score de handicap global évalué par le patient ;
- Sections 2 à 4 : évaluation objective par l'examineur de l'amplitude, de l'étendue et de la fréquence des myoclonies au repos (section 2), après stimuli (section 3) et à l'action (section 4) ;
- Section 5 : évaluation de la sévérité des myoclonies par des tests fonctionnels (écriture, dessin de spirale, maniement de verres d'eau et de cuillères) ;
- Section 6 : score de handicap global évalué par l'examineur ;
- Sections 7 et 8 : présence (section 7) et intensité (section 8) des myoclonies négatives

3. Traitement

Le premier traitement des myoclonies est le traitement de la cause, d'autant plus qu'elle est réversible (correction d'un trouble métabolique, arrêt d'un médicament, chirurgie d'exérèse d'une lésion intracrânienne, etc.).

En fonction de la pathologie sous-jacente et de l'impact fonctionnel lié aux myoclonies, un traitement symptomatique anti-myoclonique peut être introduit. Ce traitement symptomatique est classiquement basé sur l'origine anatomique supposée des myoclonies (Caviness 2014; Levy et Chen 2016; Stahl et Frucht 2019; Pena et Caviness 2020). Cependant, ce traitement symptomatique peut s'avérer être un véritable défi chez certains patients pour arriver à une efficacité significative et il est bien souvent nécessaire d'utiliser des polythérapies médicamenteuses, augmentant de fait les risques d'interactions et d'effets indésirables. L'utilisation des traitements proposés est souvent limitée par une efficacité pouvant rester

modeste. Ces traitements sont proposés pour soulager les myoclonies positives, les myoclonies négatives étant bien souvent résistantes aux traitements.

Les niveaux de preuve concernant l'efficacité anti-myoclonique des traitements utilisés sont assez faibles, du fait de données limitées provenant de *case reports*, de courtes séries ou d'avis d'experts, et notamment sans essais cliniques rigoureusement menés dans cette indication. En outre, du fait de la grande variété des formes et pathologies rencontrées, l'élaboration de recommandations claires de traitements paraît difficile. La grande majorité des traitements proposés sont initialement des traitements anti-épileptiques, dont l'objectif est de diminuer l'hyperexcitabilité neuronale en particulier en modulant l'activité des réseaux GABAergiques.

Il est usuel d'utiliser :

- dans les myoclonies corticales : levetiracetam, valproate, clonazepam, ou piracetam en première intention, puis dans un deuxième temps perampanel ou zonisamide ou brivaracetam ;
- dans les myoclonies cortico-sous-corticales : valproate ou levetiracetam (ou lamotrigine mais avec attention) en première intention, puis dans un deuxième temps topiramate, brivaracetam, piracetam ou ethosuximide ;
- dans les myoclonies sous-corticales et spinales : clonazepam ou zonisamide ;
- dans les myoclonies périphériques : toxine botulique, carbamazépine ou gabapentine.

Il paraît important de noter que certains traitements peuvent aggraver les myoclonies, notamment les bloqueurs de canaux sodiques comme la phénytoïne, la carbamazépine et la lamotrigine, et certains bloqueurs de canaux calciques, comme la gabapentine et la prégabaline. Enfin, des approches non pharmacologiques, invasives ou non-invasives, ont pu également être proposées chez des patients ciblés pour des pathologies sélectionnées : stimulation cérébrale profonde ou stimulation magnétique transcrânienne (TMS). Ces techniques de neuromodulation paraissent autant d'espoirs pour proposer des solutions thérapeutiques à des patients lourdement handicapés par leurs myoclonies, notamment celles qui compliquent l'anoxie cérébrale.

III. L'anoxie cérébrale

La privation d'oxygène peut avoir de multiples conséquences sur l'organisme, en particulier sur le système nerveux central compte-tenu du fait que 20-25% du débit cardiaque est consommé par le cerveau pour son fonctionnement alors qu'il ne représente que 2% de la masse

corporelle (Rolfe et Brown 1997; Nolan et al. 2008). Les données de la littérature développent surtout les conséquences combinées de l'anoxie et de l'ischémie. En effet, l'anoxie et l'ischémie sont souvent associées et du fait de conséquences pouvant être proches, il est alors difficile de séparer clairement les mécanismes sous-jacents aux dégâts cellulaires et tissulaires qu'elles engendrent l'une et l'autre. Les séquelles cliniques de la privation d'oxygène rencontrées chez les survivants sont donc attribuées sur le plan physiopathologique au concept d'encéphalopathie « hypoxique-ischémique », regroupant la cascade d'événements toxiques pour les neurones (et autres cellules non neuronales) induits par la privation d'oxygène principalement.

Les neurones sont en effet des cellules très consommatrices d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP), et donc d'oxygène, pour maintenir leur activité électrique et les processus de signalisation. Cette énergie est fournie par les astrocytes responsables entre autres de recueillir l'oxygène et les différents nutriments dans les vaisseaux sanguins pour les transférer aux neurones au sein de l'unité fonctionnelle tripartite dite unité neurovasculaire (Verkhratsky et Nedergaard 2018). On estime que les trois quarts de cette énergie sont utilisés pour la création des potentiels d'action, la transmission synaptique et le maintien du potentiels de repos transmembranaire, alors qu'un quart est utilisé pour les processus non en rapport avec la signalisation électrique neuronale (synthèse de protéines, turn-over des lipides, activités mitochondriales, etc) (Attwell et Laughlin 2001; Harris et Attwell 2012; Engl et Attwell 2015). L'encéphalopathie hypoxique-ischémique représente la principale cause de handicap neurologique à long terme chez les survivants d'anoxie-ischémie, en particulier d'arrêt cardiaque, pathologie fréquente faisant l'objet de très nombreux travaux de recherche clinique et expérimentale. Cependant, au-delà de l'arrêt cardiaque, les mécanismes et causes pouvant mener à une encéphalopathie hypoxique-ischémique sont nombreux :

- Réduction globale du débit sanguin cérébral : infarctus du myocarde, arythmie ventriculaire, dissection aortique, état de choc hémorragique ou septique ;
- Hypoxie secondaire à une suffocation : noyade, étranglement, compression des voies aériennes supérieures, obstruction trachéale, asthme aigu grave, accident d'anesthésie, dépression respiratoire iatrogène ;
- Dysfonction respiratoire par maladie neuromusculaire : syndrome de Guillain-Barré, sclérose latérale amyotrophique, myasthénie, poliomyélite, traumatismes spinaux ;
- Intoxication au monoxyde de carbone.

1. Concepts physiopathologiques

Il a été récemment avancé que l'encéphalopathie hypoxique-ischémique répond à un modèle physiopathologique en deux phases. Ce « two-hit model » permet de décrire l'évolution des dommages cérébraux associant d'une part des lésions cérébrales primaires, survenant immédiatement après l'arrêt de l'oxygénation cérébrale et de la circulation sanguine, et d'autre part des lésions cérébrales secondaires se développant après la reprise d'une circulation spontanée et en lien avec la reperfusion (Figure 5). Des mécanismes cellulaires et tissulaires multiples et complexes s'entremêlent pour contribuer aux lésions cérébrales (Daroff et al. 2016; Johnston et al. 2016; Mulder et Geocadin 2017; Sekhon et al. 2017; Ropper et al. 2019). Comprendre ces mécanismes paraît indispensable pour d'une part, améliorer la prise en charge initiale de ces patients, développer des approches de neuroprotection et diminuer la mortalité en phase aiguë et d'autre part, élucider les mécanismes sous-jacents aux différentes séquelles neurologiques à long terme et pouvoir proposer des thérapeutiques innovantes basées sur des mécanismes cellulaires précis.

1.1. Lésions primaires

La principale conséquence immédiate de l'arrêt de l'oxygénation et de la perfusion cérébrale est l'arrêt du métabolisme aérobie (glycolyse, cycle de Krebs et chaîne mitochondriale de transport des électrons) et le passage vers un métabolisme anaérobie, entraînant une diminution majeure de la production d'ATP, molécule clé pour de très nombreux processus cellulaires, et une augmentation de la production de lactate et de protons aboutissant à une acidification cellulaire (Hoxworth et al. 1999). L'arrêt de la production d'ATP interrompt le fonctionnement des pompes membranaires sodium-potassium (Na-K) dépendantes de l'ATP. Les neurones ne sont alors plus capables de maintenir leur potentiel de repos transmembranaire, les ions peuvent diffuser passivement à travers la membrane et les gradients ioniques sont perdus avec accumulation extracellulaire de potassium et intracellulaire de sodium et de calcium (Hansen 1985; Horisberger et al. 1991; Clausen et al. 2017). D'une part, la perte des gradients ioniques empêche les neurones de générer et propager de façon régulée des potentiels d'action, interrompant ainsi tous les processus de signalisation neuronale (Hansen 1984). D'autre part, l'accumulation de sodium et d'eau dans le compartiment intracellulaire est à l'origine d'un œdème cytotoxique (également secondaire à d'autres mécanismes) provoquant une nécrose neuronale et non-neuronale. Enfin, la perte des gradients ioniques transmembranaires active des canaux calciques voltage-dépendants qui font rentrer du calcium dans le milieu intracellulaire,

majorant la dépolarisation membranaire et libérant ainsi du glutamate dans le milieu extracellulaire (Goldberg et Choi 1993). L'augmentation du glutamate extracellulaire active les récepteurs NMDA, ce qui majore encore la concentration intracellulaire de calcium et fait passer la cellule dans un cercle vicieux de libération accrue de glutamate et d'augmentation de perméabilité au calcium. L'augmentation intracellulaire de calcium entraîne notamment l'activation de la forme neuronale de l'oxyde nitrique synthase qui va produire des radicaux libres de l'oxygène entraînant des dégâts cellulaires par fragmentation de l'ADN, dégradation des protéines et lipides par oxydation et peroxydation, et perturbation de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ces cascades de dégradations secondaires à une dérégulation de l'homéostasie calcique aboutissent à la mort neuronale par nécrose puis apoptose. Enfin, de multiples processus inflammatoires et immunologiques sont déclenchés par l'anoxo-ischémie. Les astrocytes, la microglie et les cellules endothéliales sont activées et vont produire des cytokines qui vont favoriser la mort cellulaire (Lipton 1999; Murakami et Kurachi 2016; Daniele et al. 2021).

Les lésions cérébrales primaires peuvent être limitées par la réalisation le plus précocement possible d'une réanimation cardiopulmonaire avec défibrillation si justifiée, d'une oxygénation adéquate, d'une restauration d'une perfusion normale et du traitement de la cause de l'anoxie.

1.2. Lésions secondaires

Après la reprise d'oxygénation et de la circulation systémique, de multiples mécanismes liés à la reperfusion s'accumulent pour aggraver les lésions primaires :

- dysfonction microvasculaire (formation de micro-thrombi, vasoconstriction cérébrale, altération de la barrière hémato-encéphalique) ;
- œdème cérébral (cytotoxique par défaillance des pompes ioniques et accumulation intracellulaire de sodium, et vasogénique par perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et dysfonction des aquaporines) ;
- anémie (secondaire à une diminution du contenu artériel en oxygène) ;
- modifications du calibre vasculaire induites par les variations de capnie (vasoconstriction induite par l'hypocapnie et vasodilatation induite par l'hypercapnie) ;
- hyperoxie (majoration des réactions d'oxydation cellulaire) ;
- anomalies des mécanismes d'auto-régulation du flux sanguin cérébral ;
- hyperthermie.

La limitation des lésions cérébrales secondaires passe principalement par la gestion de l'équilibre apport/consommation d'oxygène et des niveaux de capnie et la gestion ciblée de la température corporelle.

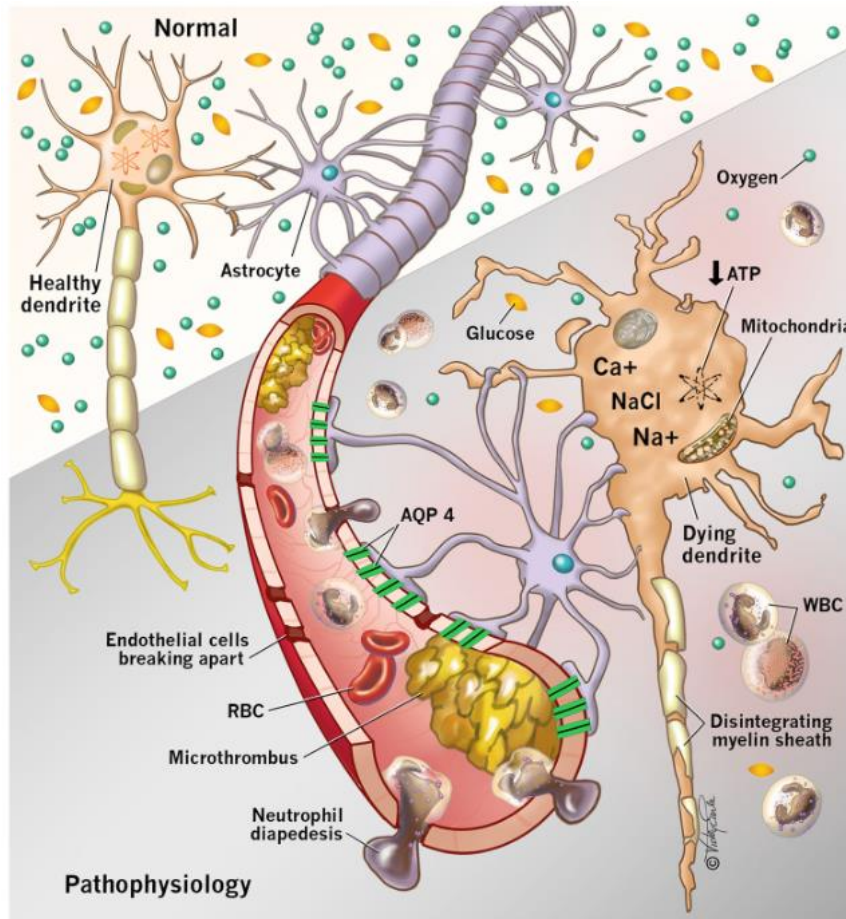


Figure 5. Représentation schématique des conséquences cellulaires et microvasculaires lors des lésions primaires et secondaires de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique.

La diminution de l'apport cérébral en oxygène entraîne une diminution du métabolisme aérobie neuronal, provoquant une diminution de la production d'ATP. L'accumulation intracellulaire de calcium entraîne une toxicité mitochondriale et majore la diminution de production d'ATP. L'impossibilité à maintenir une respiration cellulaire normale entraîne la mort de la cellule par nécrose et apoptose. De plus, la dysfonction endothéliale microvasculaire provoque une rupture de la barrière hémato-encéphalique, la formation d'un œdème cérébral, l'apparition de micro-thrombi et la limitation du flux sanguin cérébral ce qui majore l'ischémie cellulaire. AQP 4 : aquaporin-4, RBC : red blood cells, WBC : white blood cells. Extrait de (Sekhon et al. 2017).

2. Hétérogénéité lésionnelle

L'anoxo-ischémie entraîne des dommages dans de multiples régions cérébrales et la susceptibilité (ou la résistance) de telle ou telle région n'est pas uniforme. Les neurones sont plus sensibles que les cellules gliales et endothéliales. Les neurones les plus sensibles sont les neurones de l'aire de la corne d'Ammon (CA) 1 de l'hippocampe, les cellules de Purkinje du

cervelet, les neurones épineux de taille moyenne du striatum et les neurones des couches 3, 5 et 6 du néocortex (Pulsinelli 1985).

3. Séquelles neurologiques

A la phase aiguë, de multiples outils cliniques, sériques, électrophysiologiques et radiologiques sont utilisés pour évaluer l'étendue des lésions cérébrales de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique et estimer un pronostic neurologique fiable chez des patients avec des troubles de conscience de gravité variable (Rossetti et al. 2016; Sandroni et al. 2018; Cronberg et al. 2020). Avant la généralisation de l'hypothermie thérapeutique dans la prise en charge réanimatoire, des myoclonies dans les 24 premières heures après un arrêt circulatoire, spontanées, répétitives, généralisées ou multifocales touchant la face, les membres et la musculature axiale, et alors qualifiées de *myoclonus status epilepticus*, étaient associées à un mauvais pronostic neurologique avec un taux de faux positifs de 0% (intervalle de confiance à 95% (IC95) : 0 – 8.8) selon les recommandations de l'American Academy Of Neurology (Wijdicks et al. 2006). Cette donnée est plus discutable depuis les stratégies de contrôle thermique et la révision de ces recommandations et des biais de certaines études qui y étaient intégrées. La présence d'un *status myoclonus*, défini par des myoclonies continues, répétitives pendant au moins 30 minutes, durant les 72 premières heures, est toujours associée à un mauvais pronostic neurologique avec un taux de faux positifs de 0% (IC95 : 0 – 4) (Callaway et al. 2015). Cependant, de larges études plus récentes ont montré que certains patients avec myoclonies précoces en post-arrêt cardiaque avaient un bon devenir fonctionnel (Seder et al. 2015; Freund et al. 2017; Aicua Rapun et al. 2017). Il apparaît désormais que la présence de myoclonies en phase aiguë ne doit pas être interprétée de façon binaire (présence/absence) et isolée mais doit tenir compte de certains paramètres sémiologiques (distribution, amplitude, durée) et doit être corrélée à d'autres facteurs pronostiques. Les données en particulier de l'EEG (continuité, réactivité, figures épileptiques, patterns connus comme « bénins » ou « malins ») (Rossetti 2017; Geocadin et al. 2019) et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale (Beuchat et al. 2020; Krauss et Geocadin 2020) doivent être intégrées dans la réflexion pronostique chez les patients avec des myoclonies post-anoxiques.

Grâce à de nombreux progrès dans toute la chaîne de survie et des soins post-ressuscitation, la survie après un épisode anoxo-ischémique a augmenté au cours des dernières décennies, notamment la survie post-arrêt cardiaque. Le nombre de survivants augmentant, le nombre de patients atteints de séquelles augmente également. A moyen-long terme, ces séquelles

neurologiques sont de nature et d'intensité très variables chez les patients ayant survécu : état végétatif persistant, état de conscience minimal, réveil avec un éventail de symptômes cliniques variables comme des troubles cognitifs notamment mnésiques, attentionnels et exécutifs, des troubles psycho-comportementaux, une ataxie cérébelleuse, de l'épilepsie, des déficits focaux notamment moteurs et visuels, un syndrome parkinsonien, des mouvements anormaux notamment choréo-athétose, ballisme, dystonie et myoclonies (Anderson et Arciniegas 2010; FitzGerald et al. 2010; Lu-Emerson et Khot 2010).

Les myoclonies post-anoxiques peuvent apparaître précocement après l'épisode anoxo-ischémique ou alors plus à distance, et les patients peuvent évoluer vers un phénotype clinique de syndrome de Lance-Adams.

IV. Le syndrome de Lance-Adams

1. Description électroclinique initiale et premières hypothèses

La rencontre de RD Adams et JW Lance à Boston a donné lieu à une publication dans *Brain* en 1963, dans laquelle les deux auteurs rapportent en détails, en particulier sur le plan sémiologique et neurophysiologique, les quatre premiers patients, trois femmes et un homme âgés de 46 à 64 ans, atteints d'un syndrome myoclonique post-anoxique que la littérature qualifiera plus tard de syndrome de Lance-Adams (LAS) (Lance et Adams 1963).

Deux ont subi un arrêt cardiaque et deux une obstruction des voies aériennes. Juste après l'anoxie, les quatre patients ont des myoclonies généralisées. Après un coma post-anoxique de deux à quatre jours, ils présentent à leur réveil des myoclonies focales, d'étendue et d'amplitude variables, et visibles surtout à l'action et aux mouvements intentionnels. Les mouvements précis nécessitant concentration et dextérité, comme apporter de la nourriture ou un verre à la bouche ou récupérer un petit objet dans un verre, sont les plus parasités et fragmentés par les secousses musculaires, raison pour laquelle les auteurs qualifient ces myoclonies « d'action et d'intention ». Ces myoclonies touchent surtout les muscles mis en jeu pour la réalisation du mouvement en cours. Elles peuvent aussi toucher des segments musculaires adjacents ou controlatéraux. Chez les quatre patients, les myoclonies touchent les quatre membres (avec une prédominance aux membres supérieurs chez deux patients et inférieurs chez les deux autres) et sont asymétriques. Elles sont également présentes aux mouvements passifs chez les quatre patients, aux stimulations somesthésiques chez trois patients et auditives chez un. Au repos

complet, les myoclonies sont absentes. Les émotions, positives ou négatives, majorent les myoclonies. Les membres inférieurs font surtout l'objet de myoclonies négatives, responsables de chutes.

Les enregistrements EEG de ces patients montrent des polypointes ou polypointes-ondes dès le premier et le septième jour après l'anoxie chez deux de leurs patients (les deux autres n'ayant été enregistrés pour la première fois que plusieurs années après l'anoxie). Ces anomalies EEG sont majorées lors des mouvements et enregistrées en regard des cortex sensorimoteurs : électrode centrale médiane chez les deux patients dont les myoclonies prédominent aux membres inférieurs et électrodes paracentrales chez les deux autres dont les myoclonies prédominent aux membres supérieurs et alors d'amplitude plus élevée du côté opposé à la myoclonie concomitante. Lance et Adams écartent la possibilité que ces anomalies EEG soient des artefacts compte-tenu fait que (i) les myoclonies et les anomalies EEG ne sont pas systématiquement associées : apparition isolée et amplitude variable de façon indépendante, (ii) les anomalies EEG sont enregistrées sous des électrodes de scalp spécifiques, attestées par l'inversion de phase, (iii) les muscles temporaux et occipitaux sont rarement mis en jeu dans les myoclonies de leurs patients, et (iv) un accéléromètre placé au niveau de la tête montre que les mouvements de tête, s'il y en a, suivent les anomalies EEG.

Les enregistrements couplés EEG-EMG montrent la présence de polypointes sur l'EEG avant la myoclonie sur l'EMG, avec un délai variable en fonction des muscles mis en jeu : 7 ms pour les muscles occipitaux, 12 ms pour le biceps brachial, 16 ms pour les extenseurs du poignet, et 32 ms pour le quadriceps.

Les enregistrements EMG montrent également les silences électriques aux membres inférieurs, durant jusqu'à 345 ms et concomitants d'une part, sur l'EEG, à l'onde lente suivant la polypointe, et d'autre part, cliniquement, aux pertes de tonus avec chutes lorsqu'elles touchent les membres inférieurs.

Ces quatre patients ont été traités par mephobarbital, associé à de la dexedrine pour antagoniser son effet sédatif, ainsi que par mysoline et phenobarbital, permettant une régression significative des myoclonies.

Sur le plan clinique, Lance et Adams décrivent aussi une perturbation des mouvements de leurs patients lors de l'atteinte de la cible qu'ils rapprochent d'une atteinte cérébelleuse légère, qui a tendance à s'atténuer au fil des mois de suivi. Ils ne décrivent enfin qu'une légère atteinte cognitive. Ils ne mettent pas en évidence d'autres symptômes neurologiques, notamment pas de syndrome pyramidal ni extrapyramidal.

Se basant sur des travaux ayant étudié les réponses corticales aux stimulations thalamiques et réticulaires chez le chat (Arduini et Whitlock 1953; Brookhart et Zanchetti 1956; Li 1956; Parma et Zanchetti 1956) et l'atteinte du mouvement retrouvée chez leurs patients qu'il qualifie de cérébelleuse, Lance et Adams considèrent que ces myoclonies d'action seraient probablement en rapport avec une activité synchrone et répétitive de neurones thalamocorticaux venant du noyau ventrolatéral (VL) du thalamus, relai du cervelet vers le cortex sensorimoteur. Cette décharge thalamocorticale serait initialement liée soit à la libération d'interneurones thalamiques normalement sous le contrôle de la formation réticulée pontique, soit à une anomalie de la voie dentatothalamique. Cette décharge thalamocorticale déclencherait ensuite une décharge des neurones corticospinaux descendant dans le tractus pyramidal produisant ainsi la secousse myoclonique.

Enfin, on notera qu'aucune donnée d'anatomopathologie n'est apportée dans ce premier papier. Mais les auteurs ne peuvent s'empêcher de conclure : « *such cases offer an unusual opportunity for exact clinico-anatomic correlation* ».

2. Soixante ans de syndrome de Lance-Adams

Après cette première publication, de nombreux travaux ont été publiés, chaque génération d'auteurs apportant des détails supplémentaires sur le LAS en rapport avec les progrès des techniques d'explorations des maladies neurologiques. Le diagnostic de LAS est actuellement porté uniquement sur des critères cliniques et une histoire compatible, sans biomarqueur validé. L'essentiel des données concernant les patients avec un LAS est issu de *case reports* ou de très courtes séries. On ne relève d'ailleurs que deux études comptant plus de dix patients (Werhahn et al. 1997; Scheibe et al. 2020). Toutes ces publications ne rapportent que rarement des données extensives et complètes sur les patients et les explorations réalisées et sans évaluation multimodale des myoclonies. Les quelques revues de la littérature publiées manquent également de données exhaustives concernant cette population de patients qui pourrait sembler hétérogène (Hallett 2000; Frucht et Fahn 2000; Gupta et Caviness 2016; Freund et Kaplan 2017; Freund et al. 2017).

Les données ci-dessous sont présentées de façon non exhaustive car elles font l'objet d'une partie de ce travail de thèse, dont les objectifs seront donnés plus bas et les résultats présentés dans la section dédiée.

2.1. Présentation clinique

Lance et Adams ont donné dans leur description initiale toutes les caractéristiques principales de cette pathologie qui associe myoclonies positives et négatives. Ces myoclonies apparaissent classiquement à la reprise de conscience, dans un délai variable après le coma post-anoxique (plusieurs jours à semaines). Elles sont de topographie multifocale ou généralisée. Elles sont déclenchées par l'action, parfois présentes au repos et déclenchées par des stimulations, auditives, somesthésiques ou visuelles. Elles sont de topographie plutôt distale aux membres. Elles sont associées, chez certains patients, à des anomalies cliniques d'allure cérébelleuse et à une dysarthrie. Par ailleurs, certains patients présentent des crises d'épilepsie ou des troubles cognitifs légers-modérés.

2.2. Explorations électrophysiologiques

Les résultats d'EEG de scalp rapportés par Lance et Adams sont précis et décrivent bien ce que certains auteurs ont trouvé par la suite chez les patients atteints de LAS, à savoir des figures épileptiques essentiellement en regard du vertex (Figure 6), enregistrées chez deux tiers des patients (Freund et al. 2017).

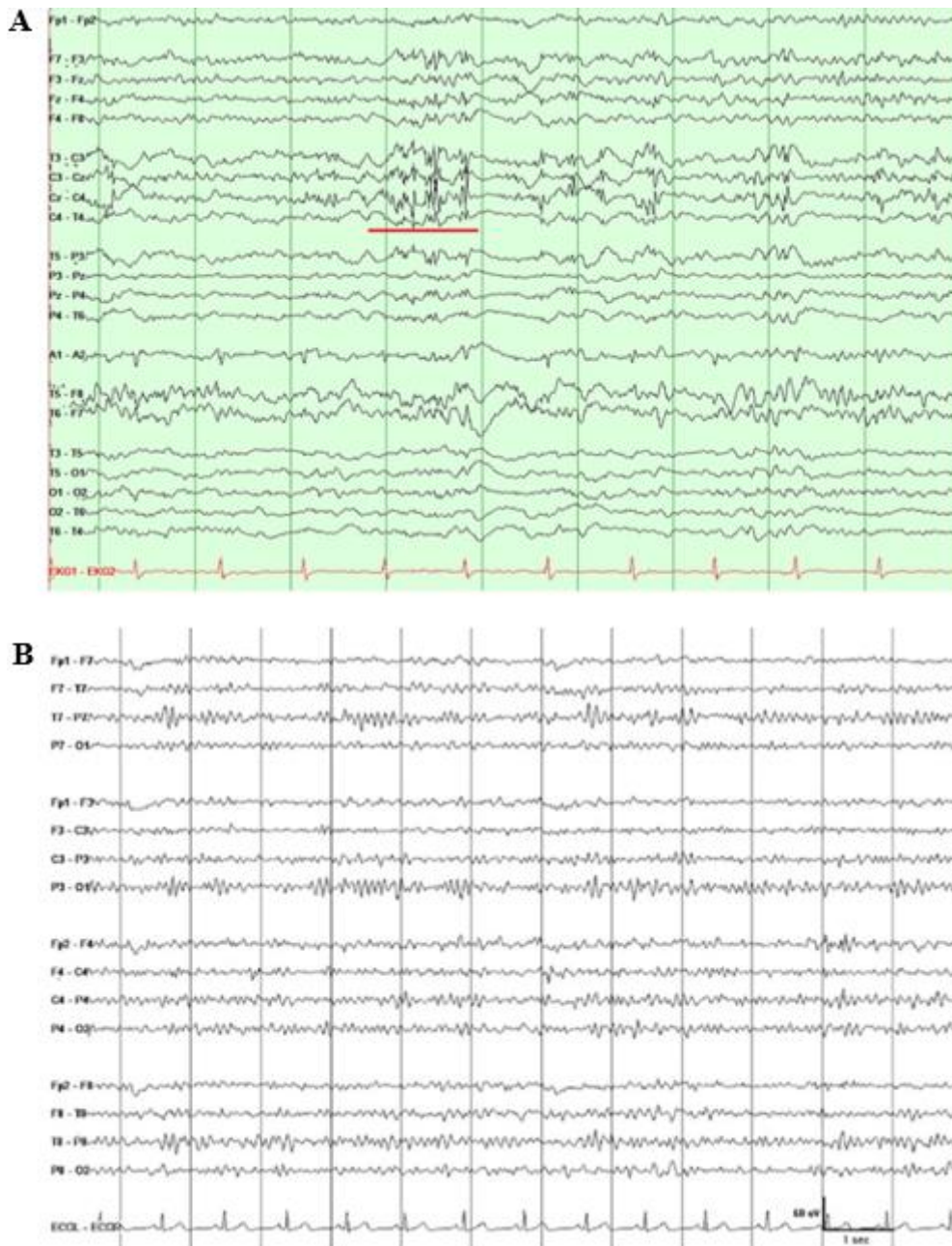


Figure 6. EEG chez des patients avec un LAS.

A. Montage bipolaire avec électrodes de la ligne médiane : polypointes-ondes à maximum central médian (soulignées en rouge). Adapté de (Zheng et al. 2023). **B.** Montage bipolaire sans électrodes de la ligne médiane : pas de figures épileptiques enregistrées. Adapté de (Rahman et al. 2022).

Il est intéressant de rapporter l'étude électrophysiologique intracrânienne (la seule publiée) réalisée par Lhermitte *et al.* à la Salpêtrière (Lhermitte et al. 1971). Malgré les réserves techniques que l'on peut aujourd'hui émettre quant à la stricte précision des cibles explorées, les auteurs rapportent principalement : (i) dans l'aire corticale motrice, la présence d'une pointe avant chaque myoclonie spontanée du pied, de la face ou de la langue, (ii) ces pointes corticales sont suivies et jamais précédées de pointes dans le noyau VL du thalamus, (iii) des stimulations

du cortex moteur déclenchent d'une part des myoclonies dans le territoire musculaire correspondant dans un délai similaire à celui séparant les pointes et myoclonies spontanées et d'autre part des pointes dans le noyau VL du thalamus, et (iv) la stimulation du noyau VL du thalamus ne modifie pas l'activité corticale et ne déclenche pas de myoclonies.

Enfin, les explorations couplées EEG-EMG retrouvent un potentiel prémyoclonique chez 60% des cas et des potentiels évoqués somesthésiques géants chez quelques patients (Freund et al. 2017).

2.3. Données de neuropathologie

De très rares et anciennes études, publiées dans les années 60 à 80, rapportent des résultats histologiques post-mortem chez des patients atteints de LAS. Ces études montrent des résultats hétérogènes, avec des lésions essentiellement neuronales situées dans :

- les noyaux sous-thalamiques et les noyaux VL du thalamus, et à un moindre degré dans les noyaux ventro-médians du thalamus, le putamen, le noyau caudé, les noyaux du pont de façon diffuse, la couche granulaire du cervelet (avec uniquement de rares atteintes des cellules de Purkinje, pourtant très sensibles à l'hypoxie) et les couches profondes des lobes frontaux (Figure 7), et sans atteinte des structures du faisceau dentatothalamique (noyaux rouges, pédoncules cérébelleux supérieurs et noyaux dentelés du cervelet) ni des cornes d'Ammon (pourtant une des structures les plus sensibles à l'hypoxie) (Castaigne et al. 1964) ;
- les cortex pariéto-occipitaux dans les couches 3 et 4, les putamens et les têtes des noyaux caudés sans atteinte des autres ganglions de la base, des thalami, du tronc cérébral, du cervelet, des cornes d'Ammon et du reste du cortex cérébral (Masson et al. 1975) ;
- quelques noyaux de la substance réticulée mésencéphalique uniquement, sans aucune lésion identifiée du reste du tronc cérébral, du cervelet, du cortex cérébral, des hippocampes, des ganglions de la base et des thalami (De Léan et al. 1986) ;
- les thalami, la substance grise périaqueducale, et le noyau du raphé médian (Hauw et al. 1986).

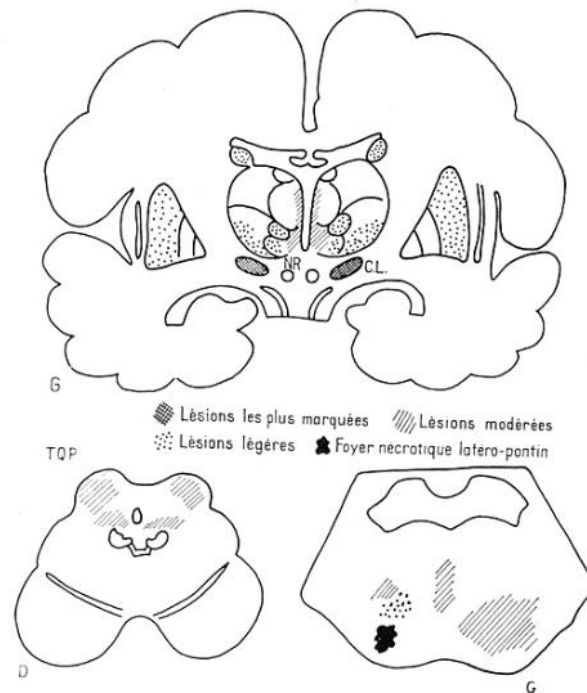


Figure 7. Représentation schématique des lésions histopathologiques retrouvées sur les coupes post-mortem d'une patiente avec un LAS.

NR : noyau rouge, CL : corps de Luys (noyau sous-thalamique). Extrait de (Castaigne et al. 1964).

2.4. Explorations neuroradiologiques

Lance et Adams n'avaient pas accès aux technologies d'imagerie apparues à la fin du XX^{ème} et le début du XXI^{ème} siècles. De nombreuses études ont rapporté au cours des dernières décennies les résultats de neuro-imagerie chez les patients atteints d'un LAS. Il ne semble pas qu'un pattern de lésions spécifiques ressorte, tant en scanner qu'en IRM cérébrale. Quelques auteurs ont rapporté des anomalies transitoires de diffusion en IRM, pouvant toucher le cervelet, le thalamus ou les ganglions de la base (Figure 8A) (Gupta et Caviness 2016). Quelques études rapportent les résultats d'exploration neurométabolique, notamment par tomographie par émission de positons (TEP). Une étude portant sur sept patients a retrouvé un pattern commun d'hypermétabolisme des noyaux VL du thalamus, du mésencéphale, du tegmentum pontique et des lobes temporaux médiaux bilatéraux (Figure 8B) (Frucht et al. 2004).

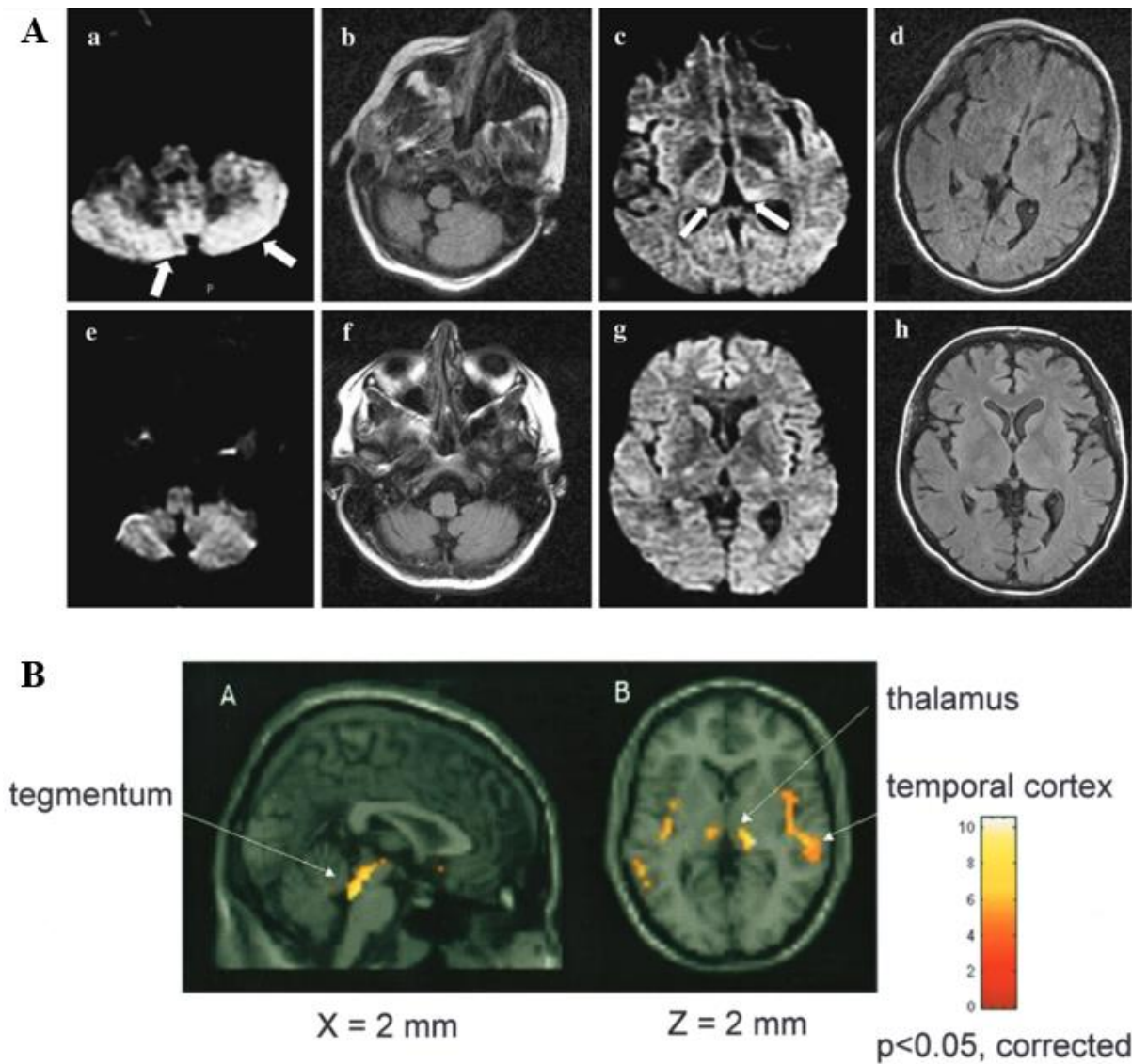


Figure 8. Explorations neuroradiologiques réalisées chez des patients avec un LAS.

A. a-d. IRM cérébrale réalisée 4 jours post-arrêt cardiaque : hypersignal diffusion (flèches) dans le cervelet (a) et les thalami (c) associé à une baisse du coefficient de diffusion, et sans anomalie FLAIR associée (b et d). **e-h.** contrôle de l'IRM cérébrale à 20 jours post-arrêt cardiaque : aucune anomalie visible en diffusion (e et g) ni en FLAIR (f et h). Extrait de (Ferlazzo et al. 2013). **B.** Tomographie par émission de positons au ^{18}F -fluorodeoxyglucose : augmentation significative (par rapport à une population contrôle) et bilatérale du métabolisme du glucose dans le thalamus ventrolatéral, le tegmentum pontique, le mésencéphale et les lobes temporaux médians. Extrait de (Frucht et al. 2004).

2.5. Prise en charge thérapeutique

Les traitements proposés aux patients atteints de LAS ont progressivement évolué, tendant vers une amélioration de la tolérance au profit d'une efficacité toujours assez variable, nécessitant le plus souvent une polythérapie. Alors que les premiers patients décrits à partir des années 60 étaient largement traités par des barbituriques ou des précurseurs sérotoninergiques (comme le 5-hydroxytryptophane (5-HTP), précurseur direct de la sérotonine (5-HT)), les patients sont de

nos jours surtout traités par du levetiracetam, du valproate et du clonazepam. Il n'existe cependant aucune étude au design correctement construit pour conclure à un rapport d'efficacité/tolérance satisfaisant (Gupta et Caviness 2016). Des techniques non pharmacologiques ont été proposées chez quelques patients, par stimulation cérébrale profonde ciblant essentiellement le pallidum interne et rapportant des résultats assez satisfaisants dans la majorité des cas (Mure et al. 2020).

D'importants progrès doivent donc encore être accomplis dans les propositions thérapeutiques faites à ces patients, aussi bien pharmacologiques que non-pharmacologiques. Ces progrès pourront être rendus possibles grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie du LAS.

2.6. Hypothèses physiopathologiques

Grâce aux données cliniques accumulées chez les patients, de nombreuses hypothèses ont été proposées au cours des dernières décennies.

Tout d'abord, en termes de structures impliquées, l'hypothèse initiale de Lance et Adams était que les neurones corticospinaux étaient excités par une décharge thalamocorticale (venant du noyau VL) liée à une atteinte du cervelet ou de la formation réticulée pontique qui ont des efférences vers le thalamus (Lance et Adams 1963). Compte-tenu d'une baisse des dosages des métabolites de la sérotonine dans le liquide céphalo-rachidien (comme l'acide 5-hydroxyindolacétique, 5-HIAA) et de la réponse clinique à certains traitement sérotoninergiques (5-HTP), il a été également postulé que les réseaux de neurones sérotoninergiques pouvaient être impliqués dans cette pathologie (Chadwick et al. 1977). Enfin, compte-tenu de l'amélioration de certains patients avec des molécules modulant les récepteurs GABAergiques ou le métabolisme du GABA (Gupta et Caviness 2016) et des résultats d'explorations couplant imagerie et TMS (Song et al. 2021), il a été proposé une implication des réseaux GABAergiques dans la physiopathologie du LAS.

Par ailleurs, en termes de mécanismes des myoclonies, la plupart des auteurs rapporte qu'elles sont d'origine corticale, sous-corticale ou une combinaison des deux (Hallett 2000; Freund et Kaplan 2017). Les explorations électrophysiologiques de surface et intracrâniennes vont plutôt dans le sens de myoclonies corticales alors que les données neuroradiologiques et histopathologiques évoquent plutôt une atteinte sous-corticale.

Il n'apparaît donc pas encore précisément dans la littérature quelle(s) population(s) de neurones ou quel(s) réseau(x) sont atteints dans le LAS et sont alors à l'origine de ces myoclonies.

L'identification des structures, à l'échelle de la cellule et du réseau, mises en jeu est cependant cruciale pour comprendre les mécanismes sous-jacents aux symptômes et permettrait la recherche précise (i) en phase aiguë, de méthodes de neuroprotection et (ii) en phase chronique, de traitements ciblés évalués sur une base expérimentale solide.

Le développement et l'exploitation de modèles animaux reproduisant au mieux le phénotype humain de LAS pourraient apporter des réponses à ces questions persistantes.

V. Les modèles animaux de myoclonies post-anoxiques

Deux modèles murins de myoclonies post-anoxiques secondaires à un arrêt cardiaque ont été développés à l'heure actuelle, basés sur deux méthodes différentes d'induction d'arrêt cardiaque (Tai et al. 2007; Tai et Truong 2015).

Le premier modèle est basé sur une induction pharmacologique d'arrêt cardiaque. Chez des rats anesthésiés, ventilés et curarisés, une injection transthoracique intracardiaque de chlorure de potassium est réalisée et la ventilation est coupée, ce qui va provoquer un arrêt cardiocirculatoire (Truong et al. 1994).

Le deuxième modèle est basé sur une induction mécanique d'arrêt cardiaque. Chez des rats anesthésiés et ventilés, une compression des gros vaisseaux intrathoraciques entre un doigt situé sur la poitrine à l'extérieur et un instrument inséré dans le thorax derrière les gros vaisseaux est réalisée, ce qui amène à l'arrêt cardiocirculatoire (Kawai et al. 1992; Kawai et al. 1995; Truong et al. 2000). Ce deuxième modèle (par induction mécanique) est le plus détaillé et exploré dans la littérature, le premier (par induction pharmacologique) étant associé à une morbi-mortalité importante et donc d'un intérêt limité (le taux de mortalité s'élevant notamment à 40-50%). Les caractéristiques principales du modèle mécanique sont développées ci-dessous.

1. Procédure expérimentale

Ces manipulations sont réalisées sur des rats mâles Sprague-Dawley jeunes adultes. Les animaux sont anesthésiés par injection intrapéritonéale de kétamine et xylazine. Une injection d'atropine est réalisée afin de diminuer les sécrétions respiratoires. Les rats sont ensuite intubés et ventilés. Un électrocardiogramme est posé et des cathéters fémoraux intra-artériels et intraveineux sont posés afin de monitorer la pression artérielle invasive et administrer des drogues. Une incision est réalisée en regard du deuxième espace intercostal et un instrument en

forme de crochet est inséré dans la cavité thoracique et est placé derrière les gros vaisseaux intra-thoraciques. Une compression du thorax de l'animal est ensuite appliquée entre un doigt situé sur la poitrine de l'animal et l'instrument situé à l'intérieur afin d'écraser les troncs supra-aortiques et de maintenir la pression artérielle en dessous de 10 mmHg afin d'arrêter la perfusion cérébrale (Figure 9).

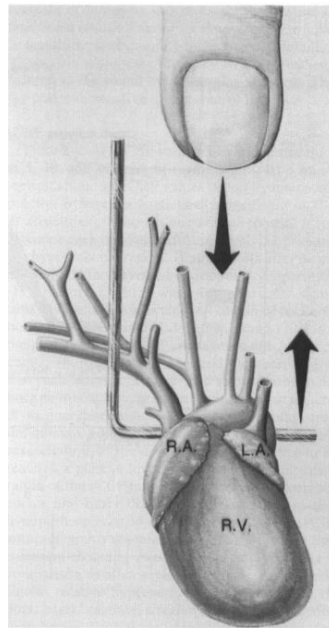


Figure 9. Compression des gros vaisseaux intrathoraciques afin d'induire un arrêt cardiocirculatoire. Extrait de (Kawai et al. 1992).

Un phénotype de myoclonies post-anoxiques n'apparaît qu'après 8 minutes de compression et avec un taux de survie favorable (95%) et une morbidité associée limitée. Au-delà de 9,5 minutes de compression, le taux de mortalité devient élevé (Tai et al. 2007).

La ressuscitation débute donc à partir de 8 minutes d'anoxie et associe un massage cardiaque par compressions thoraciques et injection intraveineuse d'adrénaline et de bicarbonate de sodium. Les animaux sont ensuite extubés et suturés et bénéficient des soins post-opératoires adéquats.

2. Phénotype post-procédure

Les rats se réveillent dans un délai de 6-8 heures post-procédure. Ils présentent des crises d'épilepsie généralisées et focales pendant les 2 premiers jours. Puis des secousses musculaires compatibles avec des myoclonies apparaissent en réaction à des stimulations auditives (possiblement masquées pendant les premiers jours par les crises d'épilepsie). L'intensité des

myoclonies est évaluée par un score myoclonique réalisé quotidiennement en réponse à une séquence de stimulations auditives : 45 sons, 1 son par seconde. A chaque son, les secousses de l'animal sont évaluées par un score : 0 = pas de secousse, 1 = secousses des oreilles, 2 = secousses des oreilles et de la tête, 3 = secousses des oreilles, de la tête et des épaules, 4 = secousse généralisée, 5 = secousse généralisée entraînant un saut. Elles augmentent en intensité les premiers jours puis régressent progressivement pendant environ un mois (Figure 10). Le phénotype myoclonique est plus sévère chez les rats plus vieux, tout comme le taux de mortalité. Les auteurs excluent par ailleurs la possibilité que ces secousses correspondent à un réflexe de sursaut en raison des caractéristiques des sons (temps de montée et intensité), de l'absence d'habituation des animaux à ces sons et de la diminution des secousses par différents traitements pharmacologiques (détaillés ci-dessous) (Truong et al. 2000).

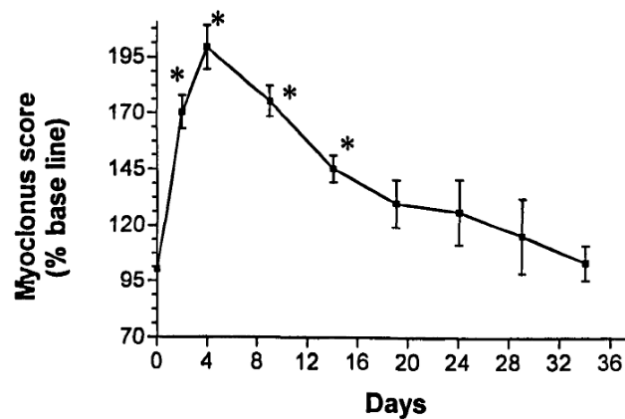


Figure 10. Evolution du score myoclonique après procédure mécanique d'induction d'arrêt cardiaque.

*Evaluation du score myoclonique par rapport à la valeur de base (moyenne \pm SEM) sur des groupes de 6 à 10 animaux : pic d'intensité des myoclonies à J4 puis retour progressif à l'état de base à J34. * = $p < 0.05$. Extrait de (Kanthasamy et al. 2000).*

Les données qui suivent ont été obtenues à partir de rats ayant subi soit l'induction pharmacologique soit l'induction mécanique.

3. Etudes pharmacologiques

Plusieurs molécules utilisées chez les patients avec un LAS ont été testées sur ce modèle animal et ont montré une réduction significative des myoclonies chez les animaux : valproate, clonazepam, 5-HTP, felbamate (Figure 11) (Truong et al. 1994), piracetam, levetiracetam, brivaracetam (Tai et Truong 2007a), et gabapentine (Kanthasamy et al. 1996). Le régime cétoène, utilisé chez les patients ayant une épilepsie pharmacorésistante mais pas rapporté

chez des patients avec un LAS, a également montré son efficacité chez les rats avec myoclonies post-anoxiques (Tai et Truong 2007b).

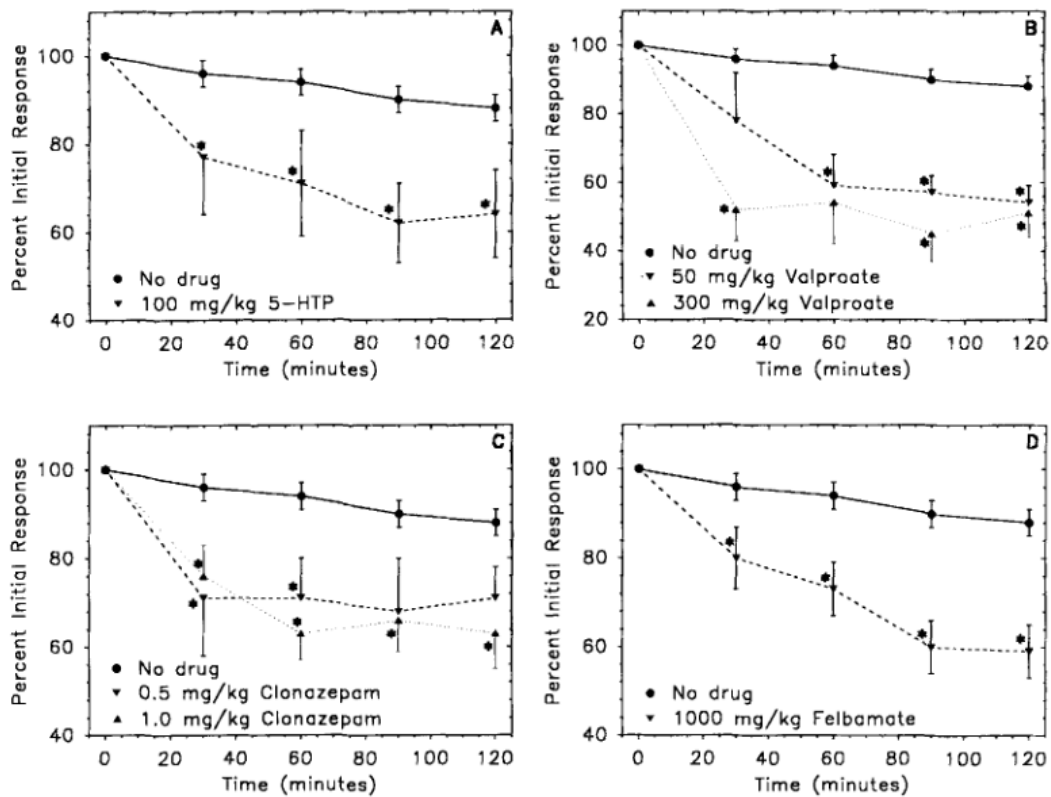


Figure 11. Effet de quatre molécules sur des rats présentant des myoclonies post-arrêt cardiaque.

Evolution du score myoclonique (% de réduction par rapport à la valeur de base) après administration de A. 5-hydroxytryptophane (5-HTP), B. valproate, C. clonazepam et D. felbamate : diminution significative et dose-dépendante des myoclonies dans les 2 heures suivant l'administration par rapport au groupe contrôle (no drug). Extrait de (Truong et al. 1994).

4. Etudes physiopathologiques

Sur le plan histologique, il a été retrouvé une perte neuronale importante (plutôt les cellules pyramidales) dans les couches 3 et 4 des cortex moteurs notamment la zone du membre inférieur, dans les cortex somatosensoriels primaires et secondaires bilatéraux, dans les régions CA1 (notamment les cellules pyramidales), CA2 et CA3 et le gyrus denté de l'hippocampe, dans le nRT (donc des neurones GABAergiques) et dans la couche des cellules de Purkinje et des cellules granulaires du cervelet des rats avec myoclonies post-anoxiques (Kawai et al. 1992; Truong et al. 2002; Truong et al. 2000; Kanthasamy et al. 2000; Tai et al. 2008).

Une première hypothèse testée grâce à ce modèle est le rôle de l'excitotoxicité induite par le relargage massif de glutamate lors de l'anoxie et l'activation consécutive de ces différentes classes de récepteurs dans différentes structures cérébrales. Tout d'abord, il a été montré une perte de l'expression du transporteur présynaptique du glutamate (excitatory amino acid carrier, EAAC-1) dans la couche des cellules de Purkinje du cervelet chez les rats avec myoclonies post-anoxiques (Truong et al. 2002). De plus, l'injection de certains antagonistes compétitifs et non-compétitifs des récepteurs NMDA et non-NMDA diminuent significativement les myoclonies des rats post-anoxiques, alors que l'injection d'antagonistes des récepteurs métabotropiques du glutamate n'a pas d'effet sur les myoclonies des rats post-anoxiques (Jaw et Nguyen, 1996). Ces résultats suggèreraient un rôle des récepteurs ionotropiques (mais pas des récepteurs métabotropiques) au glutamate dans les mécanismes sous-jacents aux myoclonies post-anoxiques. Cependant, et de façon contradictoire, l'injection de mémantine, autre antagoniste des récepteurs NMDA, entraîne une augmentation dose-dépendante des scores myocloniques des rats post-anoxiques. La mémantine ne permet pas non plus de diminuer la mort des cellules de Purkinje sur les coupes histologiques par rapport aux contrôles (Tai et Truong 2010). L'ablation de l'olive inférieure, qui donne les fibres grimpanes qui vont faire synapse (excitatrice) avec les cellules de Purkinje cérébelleuses, ne permet d'ailleurs pas de réduire les myoclonies des rats post-anoxiques (Truong et al. 2002). Cela suggèrerait donc que l'activation des récepteurs NMDA dans le cervelet secondaire à l'anoxie ne joue pas un rôle significatif dans la genèse des myoclonies post-anoxiques. Leur blocage pourrait même jouer un rôle délétère dans cette étude. Cependant, la mémantine diminue significativement la neurodégénérescence induite par l'hypoxie dans l'aire CA1 de l'hippocampe et le noyau réticulaire du thalamus (nRT) sur des rats avec myoclonies post-anoxiques par rapport aux contrôles (Tai et Truong 2007c).

Le rôle possible du nRT a par ailleurs été investigué plus spécifiquement sur des rats avec myoclonies post-anoxiques mais les données sont contradictoires. D'une part, une étude a retrouvé une diminution significative du marquage des neurones GABAergiques par la glutamate decarboxylase (GAD) dans le nRT (Truong et al. 2002). D'autre part, la protéine c-fos, considérée comme un marqueur d'activité neuronale, est détectée de façon significative dans le nRT des rats avec myoclonies post-anoxiques par rapport aux contrôles. Sa destruction électrolytique entraîne une diminution significative des myoclonies par rapport aux contrôles (Tai et Truong 2005). Ces résultats suggèreraient donc que l'activité du nRT, contenant essentiellement des neurones GABAergiques, joue un rôle dans les myoclonies post-anoxiques. Cela est appuyé par l'apparition de myoclonies chez des rats sains après injection d'antagonistes

des récepteurs GABA_A dans le nRT (Matsumoto et al. 2000). Compte-tenu du fait que les myoclonies sont considérées comme une réponse excitatrice sur les voies motrices, ces neurones GABAergiques du nRT doivent faire relais avec une autre structure GABAergique dont l'inhibition entraînerait donc une sortie excitatrice. Cependant, le nRT n'a pas d'efférence corticale directe et fait synapse avec les noyaux relais du thalamus. Dans cette hypothèse, il n'a pas été montré quel noyau relais pourrait alors être impliqué.

Autre réseau de neurones supposé impliqué dans la physiopathologie des myoclonies post-anoxiques, les neurones sérotoninergiques ont été évalués dans les modèles animaux. Chez les patients, il n'a pas été identifié d'atteinte lésionnelle spécifique des noyaux sérotoninergiques dans les quelques études d'histopathologie post-mortem disponibles et détaillées précédemment, en dehors d'une seule étude ayant décrit une atteinte du noyau du raphé médian (Hauw et al. 1986). L'implication des neurones sérotoninergiques, si elle existe dans le LAS, pourrait alors être plus liée à une atteinte fonctionnelle que structurelle. Outre la diminution significative des myoclonies des rats post-anoxiques traités avec du 5-HTP évoquée ci-dessus, les niveaux de différents métabolites de la sérotonine ont été évalués dans différentes structures cérébrales des animaux. Il a été montré que le 5-HTP (précurseur de la sérotonine) est abaissé dans le cervelet, la sérotonine est abaissée dans le striatum, l'hippocampe, la moelle allongée et le cervelet, et le 5-HIAA (métabolite de la sérotonine) est abaissé dans le cortex, le striatum, le mésencéphale et la moelle allongée. Par ailleurs, sur les analyses de régression, la sévérité des myoclonies des rats post-anoxiques est inversement corrélée aux taux de sérotonine dans le striatum et de 5-HIAA dans le cortex (plus les taux sont bas, plus les myoclonies sont sévères) (Matsumoto et al. 1995). D'autres auteurs n'ont au contraire retrouvé aucune anomalie de dosage des niveaux de sérotonine dans aucune région cérébrale (Welsh et al. 2002). De plus, les taux de sérotonine extracellulaire dans le cortex préfrontal sont abaissés après stimulation par rapport aux contrôles (alors qu'il n'y a pas de différence à l'état basal). Les analyses de régression montrent que la sévérité des myoclonies des rats post-anoxiques est inversement corrélée au relargage extracellulaire de sérotonine après stimulation (plus le relargage est faible, plus les myoclonies sont sévères) (Truong et al. 2000; Kanthasamy et al. 2000). Par ailleurs, l'injection unique d'agonistes des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ et d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{2A/2B} et les injections répétées d'agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} entraînent une diminution significative des myoclonies chez les rats post-anoxiques par rapport aux contrôles (Matsumoto et al. 1995; Dang et al. 1995; Pappert et al. 1999). L'ensemble de ces résultats est donc soit non spécifique soit soulève l'implication possible et complexe de récepteurs spécifiques à la sérotonine dans les myoclonies post-anoxiques dans certaines

structures cérébrales particulières. Cependant, une étude a montré une diminution de la quantité de récepteurs 5-HT₂ dans le cortex de rats avec myoclonies post-anoxiques (Jaw et al. 1994). La réduction de ces récepteurs pourrait notamment être liée à la perte de neurones GABAergiques corticaux, qui expriment ce type de récepteurs et qui sont particulièrement sensibles à l'anoxie (Kawai et al. 1992).

Les hypothèses physiopathologiques sont donc encore très nombreuses et les structures des voies motrices impliquées dans les myoclonies du LAS restent encore non connues avec précision. L'exploitation des modèles animaux paraît donc indispensable. Cependant, les modèles animaux de myoclonies post-anoxiques décrits précédemment présentent certaines limites. Tout d'abord, le modèle par induction pharmacologique est grevé d'une mortalité importante et de complications majeures liées à la toxicité cardiaque et rénale de l'injection intracardiaque de chlorure de potassium. Le modèle par induction mécanique, certes le plus développé et exploité, nécessite quant à lui une procédure lourde et invasive (Truong et al. 2000). Par ailleurs, les deux modèles (pharmacologique et mécanique) se basent sur l'ischémie cérébrale globale puisqu'ils induisent d'emblée un arrêt cardiocirculatoire. Or, le LAS semble plutôt être associé à des événements avant tout hypoxiques, pouvant secondairement aboutir à un arrêt cardiocirculatoire. Enfin, le phénotype des animaux n'est donné qu'en réponse à des stimulations auditives. Or, le LAS est avant tout caractérisé par des myoclonies d'action (Gupta et Caviness 2016). Ainsi, pour raffiner ces modèles animaux et en améliorer la validité de construction et phénotypique, il paraît nécessaire de développer un nouveau modèle de myoclonies post-anoxiques, utilisant un protocole moins lourd et plus proche de la physiopathologie du LAS en utilisant l'anoxie plutôt que l'ischémie et en évaluant les secousses induites sur les animaux selon différentes modalités. Ce nouveau modèle pourrait ainsi faire l'objet d'explorations multi-échelles afin d'avancer dans la compréhension des mécanismes sous-jacents aux myoclonies post-anoxiques.

VI. Objectifs du travail de thèse

Mon travail de thèse a donc porté sur la description détaillée du LAS sous toutes ses composantes cliniques et l'étude des mécanismes physiopathologiques à l'origine des myoclonies de cette pathologie, à travers un travail translationnel alliant recherche clinique et recherche expérimentale. Pour cela, mon travail a été séparé en plusieurs objectifs :

1. La première partie a consisté à **décrire de façon multimodale les caractéristiques d'une cohorte de patient atteints d'un LAS** et suivis depuis de nombreuses années dans le Département de Neurologie de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris, France). Cela a permis de mieux caractériser, à partir des données humaines, la physiopathologie des myoclonies dans le LAS, en particulier **déterminer la localisation principale du générateur des myoclonies**. Ce travail a fait l'objet d'une étude acceptée pour publication dans *Neurology*[®] en 2024 (article en cours de production au moment de l'écriture de ce manuscrit).
2. Je me suis également intéressé au **cas particulier d'une patiente de cette cohorte**, atteinte d'un LAS dont les myoclonies étaient à l'origine d'un handicap majeur et pharmacorésistantes à de multiples traitements. Cette patiente présentait une particularité clinique frappante puisque ses myoclonies régresaient très nettement pendant quelques jours après des crises d'épilepsie généralisées spontanées. Cette patiente a donc bénéficié de **sismothérapies** itératives, permettant de reproduire des crises généralisées, pendant de nombreuses années, afin de diminuer ses myoclonies. Cela a permis de proposer une autre solution thérapeutique à cette patiente pharmacorésistante et d'**émettre une nouvelle hypothèse physiopathologique quant aux mécanismes neuronaux à l'origine des myoclonies dans le LAS**. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans *Brain Stimulation* en 2023.
3. A la lumière des données des patients de notre service, j'ai ensuite réalisé une **revue de la littérature complète et systématique de l'ensemble des cas publiés de LAS** depuis la description initiale de JW Lance et RD Adams en 1963. Cela a permis de **compiler et d'analyser l'ensemble des données cliniques disponibles sur cette pathologie, détailler les éléments-clés de son histoire naturelle et préciser la physiopathologie sous-tendant les myoclonies dans le LAS**. Cette étude a fait l'objet d'une étude soumise au moment de l'écriture de ce manuscrit.

4. Grâce aux données accumulées chez les patients et de notre hypothèse physiopathologique, il paraissait indispensable de pouvoir la tester *in vivo* dans un modèle animal. Compte-tenu des limites identifiées des modèles animaux détaillés plus haut, une partie de mon travail de thèse a donc consisté à tenter de **développer un nouveau modèle animal de myoclonies post-anoxiques afin de pouvoir l'explorer de façon exhaustive et de tester notre hypothèse**. Ces expérimentations n'ont pas permis de développer ce nouveau modèle animal de LAS mais de nouvelles pistes expérimentales sont à explorer. Ce travail est en cours de rédaction au moment de l'écriture de ce manuscrit.

Ces différentes publications sont présentées dans la partie suivante Résultats.

Résultats

I. Identification de l'origine des myoclonies par l'étude multimodale d'une cohorte de patients atteints de syndrome de Lance-Adams

“Multimodal assessment of the origin of myoclonus in Lance-Adams syndrome”.

Etude acceptée pour publication dans *Neurology*[®], 2024 (article en cours de production au moment de l'écriture de ce manuscrit).

1. Contexte

La localisation principale du générateur des myoclonies du LAS est sujette à controverse dans la littérature. De multiples hypothèses ont été proposées depuis sa description initiale, impliquant des structures corticales ou sous-corticales et différents systèmes de neurotransmetteurs. L'identification précise du générateur des myoclonies est essentiel pour déterminer les populations neuronales et réseaux de neurones en cause, afin d'orienter la recherche expérimentale et thérapeutique dans cette pathologie. Une description précise des patients et des explorations dont ils bénéficient est le premier pas dans cette démarche. Cependant, les publications sur le LAS ne sont en majorité que des *case reports* ou de courtes séries, rapportant des données hétérogènes et souvent incomplètes.

2. Méthodologie

J'ai étudié de façon exhaustive une cohorte de 18 patients atteints d'un LAS suivis dans le Département de Neurologie de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris, France). J'ai recueilli de façon systématique les données cliniques (caractéristiques des myoclonies et autres symptômes neurologiques), neurophysiologiques (EEG \pm couplé à l'EMG, enregistrement polymyographique des myoclonies, moyennage rétrograde des myoclonies, onde C), neuroradiologiques (imagerie anatomique standard par IRM cérébrale et imagerie métabolique par ¹⁸F-FDG-PET/CT) et pharmacologiques de ces patients.

3. Résultats

Il s'agit de la plus large et de la plus complète cohorte de patients atteints de LAS rapportée dans la littérature. Tous les patients présentaient un syndrome myoclonique typique de LAS. Onze patients présentaient des crises d'épilepsie et huit d'entre eux rapportaient une diminution transitoire des myoclonies en période post-critique. Les explorations neurophysiologiques montraient chez tous les patients un profil de myoclonies compatible avec un générateur cortical, compte-tenu (i) de la présence de figures épileptiques intercritiques, essentiellement centrales médianes, et dont la durée était positivement et significativement corrélée à la durée des myoclonies, (ii) de myoclonies de courte durée avec une organisation spatiale descendante compatible avec une conduction cortico-spinale, et (iii) la présence d'un potentiel pré-myoclonique cortical central. Par ailleurs, l'étude du métabolisme cérébral a montré la présence d'un hypométabolisme significatif en regard des régions péri-centrales et motrices. Compte-tenu de la localisation des figures épileptiques sur l'EEG et de la localisation de l'hypométabolisme cortical, il apparaît donc que l'hyperexcitabilité corticale à l'origine des myoclonies du LAS soit localisée dans le cortex moteur et péri-rolandique.

D'une part, cette étude permet de démontrer que les myoclonies du LAS sont d'origine corticale sur cette large cohorte. D'autre part, la constatation clinique de l'efficacité des crises d'épilepsie pour faire régresser les myoclonies ouvre la discussion sur les mécanismes physiopathologiques à l'origine des myoclonies dans le LAS. Compte-tenu du renforcement de l'inhibition tonique GABAergique en post-critique et de la susceptibilité des interneurons GABAergiques à l'anoxie, nous pouvons émettre l'hypothèse que les myoclonies dans le LAS sont en rapport, au moins en partie, avec une atteinte des interneurons GABAergiques du cortex moteur. Cela entraînerait une levée d'inhibition sur les cellules pyramidales à l'origine d'une hyperexcitabilité corticale aboutissant aux myoclonies.

Research Article

Multimodal assessment of the origin of myoclonus in Lance-Adams syndrome

Authors

Geoffroy Vellieux^{1,2}, Emmanuelle Apartis^{1,3}, Paul Baudin¹, Manuel Alejandro Del Río Quiñones⁴, Diane Villemonte de la Clergerie⁵, Aurélie Kas^{5,6}, Vincent Navarro^{1,2,4}

Affiliations

¹ Paris Brain Institute, ICM, Inserm, CNRS, Sorbonne Université, F-75013, Paris, France.

² AP-HP, EEG Unit, Department of Neurophysiology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France.

³ AP-HP, Neurophysiology of movement disorders Unit, Department of Neurophysiology Saint-Antoine and Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France.

⁴ AP-HP, Epilepsy Unit, Department of Neurology, Reference center of rare epilepsies, ERN-EpiCare, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France.

⁵ AP-HP, Department of Nuclear Medicine, Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP Sorbonne Université, Paris France.

⁶ Sorbonne Université, Inserm, CNRS, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, LIB, Paris, France.

Corresponding author

Pr. Vincent Navarro

AP-HP, Epilepsy Unit, Department of Neurology, Pitié-Salpêtrière Hospital, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

+33(0)142161811

vincent.navarro@aphp.fr

Running head

Multimodal study of chronic posthypoxic myoclonus

Abstract

Background and Objectives: Lance-Adams syndrome, or chronic posthypoxic myoclonus, is a long-term disabling neurological disorder occurring in survivors of anoxia. The cortical or subcortical origin of this myoclonus is unclear. We aimed to identify the neuroanatomical origin of myoclonus in Lance-Adams syndrome.

Methods: We conducted a cross-sectional study and investigated patients diagnosed with Lance-Adams syndrome from the Department of Neurology of Pitié-Salpêtrière Hospital, using multimodal neurological explorations: EEG with quantitative analyses, polygraphic EMG recording of myoclonus, coupled EEG-EMG analyses with jerk-locked back averaging, and ¹⁸Fluoro-deoxyglucose PET/CT imaging.

Results: All 18 patients had action multifocal or generalized myoclonus. Eleven patients also presented seizures, mainly generalized tonic-clonic seizures. For eight patients, myoclonus decreased after seizures for a variable duration, from one day to two weeks. Epileptiform discharges were identified over the central median region (n=14), with a maximal amplitude on the Cz ($65 \pm 20 \mu\text{V}$, n=12) and Fz ($107 \mu\text{V}$, n=1) electrodes, and a significantly increased frequency during non-rapid eye movement sleep stages 1 (12 ± 8.5 events/minute, $p=0.004$, n=9) and 2 (11 ± 8.8 events/minute, $p=0.016$, n=7) compared to wake (5.5 ± 5.4 events/minute). The duration of the cortical and muscular events were significantly and positively correlated ($\rho=0.58$, $p<0.001$, n=9). Action myoclonic jerks with a duration of < 50 ms were confirmed in all patients, with a fast-descending corticospinal way organization with a mean biceps brachii – first interossei dorsalis delay of 9.8 ± 1 ms (n=8). A central cortical transient preceding the muscular jerks was identified (n=14), with a mean latency of -31.9 ± 2.9 ms for the tibialis anterior muscle (n=7). A regional metabolism decrease was observed in the precentral cortex, supplementary motor area, paracentral lobule (n=6), and postcentral cortex and precuneus (n=5). This metabolism decrease was bilateral in the precentral cortex for 83% of the patients and in the postcentral cortex for 100%. Hypometabolism in the precentral, supplementary motor, and postcentral areas was confirmed with a voxel-wise analysis ($p<10^{-3}$, n=6).

Discussion: Our findings, based on a large cohort of patients with Lance-Adams syndrome, strongly suggest a cortical myoclonus, originating within the motor cortex and related to epileptiform mechanisms.

Introduction

Lance-Adams syndrome (LAS), or chronic posthypoxic myoclonus (PHM), is a neurological sequela of survivors of brain hypoxic events.¹ Nowadays, LAS is considered a generalized, multifocal, or focal myoclonus induced by intention, action, or external stimuli, occurring after an anoxic insult when patients regain consciousness.²

Lance and Adams hypothesized the mechanism of intention/action myoclonus was the synchronous or repetitive firing of thalamocortical neurons arising from the thalamic ventrolateral nucleus (VL) to the cortex, then relayed to corticospinal neurons, resulting in myoclonic impulses descending in the pyramidal tract.^{1,3} This unrestrained thalamocortical discharge might be explained either by the release of thalamic inhibitory interneurons from control by the pontine reticular formation or by synchronous impulses from the dentatothalamic tract to the VL. Widespread neuronal loss and astrocytic gliosis were found in the VL and the pontine reticular formation of post-mortem tissues from a patient with typical LAS.^{4,5} In contrast, no lesions were seen in the structures of the dentatothalamic tract. A stereotaxic study and destruction of the VL in a patient with LAS suggested it was not the leading structure of the motor cortex hyperexcitability, despite some possible inaccuracy to target the VL.⁶ Similarly, no significant expression of cFos was detected in the VL in a rat model of PHM, and no change in myoclonus severity was noted after an electrolytic lesion of the VL.⁷ Finally, other neuropathological studies showed a few limited lesions in the mesencephalon,⁸ or posterior cortical areas and basal ganglia.⁹

Myoclonus can now be explored with a large spectrum of investigations to address the issue of myoclonus generator location.¹⁰ Since the first description of LAS, many other reports with heterogeneous clinical, neurophysiological, and neuroradiological data have been published.^{11,12} However, the number of patients is often limited. Studies reporting more than five patients are rare and do not include multimodal assessment of myoclonus.¹³⁻¹⁸ The pathophysiology of LAS is still under debate, especially for the cortical or subcortical localization of the myoclonus generator. The discrimination between cortical and subcortical origin of myoclonus is essential for looking for damaged neuronal structures to assess the underlying mechanisms of myoclonic disorders and optimize treatment strategies.¹⁹

To better characterize the pathophysiology of LAS, we investigated a large cohort of patients, using multimodal neurophysiological and neuroradiological investigations of myoclonus.

Materials and methods

Patients population

We included patients diagnosed with LAS according to the current clinical definition.^{2,12} Patients were recruited from the Department of Neurology of Pitié-Salpêtrière Hospital (Paris, France). We conducted a cross-sectional study investigating demographic, clinical, neurophysiological, and neuroradiological data at a single time (except for brain MRI, see below).

Standard protocol approvals, registrations, and patients consents

This study was conducted according to French legislation and authorized by the French data protection authority CNIL (No. 2211991). According to the Declaration of Helsinki, patients were informed that their anonymized data would be used in this study. Written consent was obtained from the patient in Video 1.

Demographic and clinical data

General features and anoxic event characteristics were collected.

Neurological features were reviewed, especially characteristics of myoclonus far from the anoxic period. Some patients were also evaluated with the Unified Myoclonus Rating Scale (UMRS).²⁰ Data are presented here for some sections of interest and correspond to the first UMRS evaluated in our Department with no repetitive measures. Higher scores indicate more severe myoclonus. The scale extent is 0-160 for the ‘Myoclonus with action’, 0-17 for the ‘Stimulus sensitivity’, 0-128 for the ‘Myoclonus at rest’, 11-55 for the ‘Myoclonus Patient Questionnaire’, and 0-20 for the ‘Functional Tests’ sections.

The antiseizure medications (ASM) use was collected.

EEG analysis

EEG recording

EEG signals were recorded far from the anoxic period with 21 scalp electrodes placed according to the international 10-20 system, using a SystemPLUS EVOLUTION Micromed^R device. For a subset of nine patients, one or two bipolar electromyographic signals were recorded simultaneously from major muscles that activated during jerks.

EEG quantitative analysis

EEG signals were band-pass filtered between 0.5 and 70 Hz with a 50 Hz notch filter. Recordings were reviewed using an average reference montage for the rejection of artifacts periods, the visual assessment of the background activity, and the identification of vigilance states. Then, each epileptiform discharge (ED) and myoclonus were manually labeled. The quantitative analysis of EEG was performed with a combination of Fieldtrip (release 20.200.919) and custom-developed scripts in MATLAB (The Mathworks Inc, version R2023a).^{21,22} Manual annotations of ED were temporally aligned by maximizing the cross-correlation between electrode time courses.²³ The ED topography maps were generated using the amplitude of the averaged ED between 50 ms before and 150 ms after the ED peak, coupled with spatial interpolation among scalp electrodes. The frequency of ED was evaluated during states of vigilance by calculating the ratio of manually labeled ED count to the duration of non-artifacted data. The ED and myoclonus durations were obtained through manual annotations. For one patient (#6), the EEG was not available for quantitative analysis. No ED was identified for four patients (#10, 11, 16, and 17). The statistical analysis of EEG recordings was conducted using MATLAB. Differences between ED frequency rates among states of vigilance were evaluated through the Wilcoxon signed-rank test. For each patient, the correlation between ED duration and myoclonus duration was assessed with Pearson's rho values and their level of significance. To account for individual patient variations, a linear mixed model was computed, with myoclonus duration as the dependent variable, ED duration as the fixed effect explanatory variable, and patients as random effects.

Polygraphic EMG recordings of myoclonus and coupled EEG-EMG analyses

Polygraphic EMG recording of myoclonus (polyEMG) was performed with a Nihon Kohden Neuropack^R device far from the anoxic period. EMG signals were recorded with pairs of 9-mm diameter silver/silver chloride electrodes (Medtronic) placed 2 cm apart over muscle bellies. Several muscles were recorded according to the site of myoclonic jerks of each patient : (i) for head, neck, and trunk: orbicularis oris, sternocleidomastoideus, trapezius, rectus abdominis, and erector spinae; (ii) for upper limbs: deltoideus, biceps brachii, flexor carpi radialis, extensor carpi radialis, and first interossei dorsalis; and (iii) for lower limbs: vastus lateralis, biceps femoris, tibialis anterior, gastrocnemius medialis, and extensorum digitorum brevis. EMG signals were band-pass filtered at 20-500 Hz. Patients were recorded during periods of rest, posture, and action. Somatosensory and auditory stimuli were performed to elicit myoclonus including light distal touch, pinprick, passive limb mobilization, and brisk sounds. Characteristics of positive myoclonus were measured. If recorded, the duration of negative myoclonus

was collected. PolyEMG data were completed with the measurement of the latency and amplitude of the pre-myoclonic EEG transient obtained with the jerk-locked back averaging (JLBA) method and the latency of the C-wave obtained with peripheral nerve stimulation, as previously described.²⁴

For clinical information, EEG analyses, and polyEMG recordings, $p < 0.05$ was considered a significant effect.

Brain imaging

Brain MRI

Standard procedures for brain MRI included T1, T2, T2 fluid-attenuated inversion recovery (T2-FLAIR), and T2* sequences. Exams obtained at different delays from the anoxic event were analyzed.

Brain ¹⁸F-FDG PET/CT imaging

Brain ¹⁸Fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET/CT scans were performed using either a Biograph mCT Flow system (Siemens Healthcare, 2 MBq/kg ¹⁸F-FDG) or a Gemini system (Philips, 3 MBq/kg). Images were reconstructed using an iterative algorithm and corrected for attenuation and scatter. Post-processing steps were implemented with an in-house pipeline in the Brainvisa environment (<http://brainvisa.info>). PET images were spatially normalized into the Montreal Neurological Institute (MNI) space with the Statistical Parametric Mapping (SPM12) software (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) and normalized in intensity using the whole brain to conduct volume-of-interest (VOI) analysis with the Automated Anatomical Labelling atlas. Individual regional metabolism was then compared to that of a local normal database of healthy controls acquired on the same device (n=19, 10 men, 44.6 ± 15.1 years old for Gemini PET/CT normal database, and n=55, 26 men, 45.8 ± 14.7 years old for Biograph mCT Flow normal database). Z-scores with a cut-off at ±1.5 were used to determine statistical significance in cortical and subcortical regions. Regions with morphological lesions such as vascular sequelae were secondarily excluded from VOI analysis. Additional individual voxel-wise analyses were conducted with SPM in the patients scanned with the Biograph mCT Flow system. Two-sample t-tests were conducted to identify cerebral glucose hypometabolism between each patient versus controls, with age and sex included as confounding variables. SPM(T) maps were generated with $p < 10^{-3}$ uncorrected. Results were displayed on the whole grey cortical matter and secondary extracted within a cortical grey matter mask.

Numerical data analysis

A Shapiro-Wilk normality test was performed for each numerical parameter. Normal data are presented as mean ± SD. Non-normal data are presented as median (min – max).

Data availability and access

Authors take full responsibility for the data, the analyses and interpretation, and the conduct of the research, have full access to all of the data, and have the right to publish any and all data, separate and apart from the guidance of any sponsor.

The data supporting this study's findings are available on request from the corresponding author.

Results

Clinical presentation

We included 18 patients (13 men, and five women) with the clinical criteria of LAS (Table 1). The mean age at the time of the anoxic event was 43 ± 15 years old. The mechanism of anoxia was a cardiorespiratory arrest (CRA) in most patients ($n=15$), a respiratory failure without cardiac arrest (CA) in two patients, and a circulatory failure without CA in one patient. Among the 15 patients who had CRA, four (#12, 16, 17, and 18) presented a previous witnessed respiratory failure and four (#2, 3, 7, and 9) had a previous potential respiratory failure. Among these 15 patients, the mean no-flow duration (available in eight patients) was 4.5 ± 5.4 minutes, and the median low-flow duration (available in 10 patients) was 9.5 min (5 – 45). The mean duration of postanoxic coma (available in 12 patients) was 21 ± 11 days.

Neurological features are provided in eTable 1. Positive myoclonic jerks affected the four limbs in all patients, the face-oral area in eight, and the trunk in eight. Myoclonus was mainly activated by action for all patients and was also triggered by somatosensory and/or auditory stimuli in 14 patients. Negative myoclonus, defined by a sudden and brief loss of tonus, was observed in eight patients. Eleven patients were evaluated with the UMRS. Mean scores were 78 ± 35 for ‘Myoclonus with action’ and 9 ± 6 for ‘Stimulus sensitivity’, and the median score was 4 (0 – 32) for ‘Myoclonus at rest’. The UMRS also showed subjective and objective impairment in daily tasks: mean scores of 34 ± 12 for ‘Myoclonus Patient Questionnaire’ and 13 ± 6 for ‘Functional Tests’. The neurological examination of patient #2 using the UMRS is provided in Video 1.

In addition to myoclonus, 11 patients presented seizures, with a variable frequency, ranging from very infrequent seizures (< 1 seizure per year) for five patients to more frequent ones for others (some periods with 1 seizure per month). Seizures were generalized tonic-clonic in nine of them (for some preceded by myoclonic jerks), generalized myoclonic seizures in four, and focal seizures in two. For eight patients, myoclonus decreased after seizures for a variable duration, from one day to two weeks depending on the patients.

Finally, cognitive impairment ($n=6$) especially dysexecutive syndrome ($n=5$), and motor weakness and pyramidal syndrome ($n=4$) were also noted.

At the last follow-up, all patients had polytherapy from two to seven ASM (Figure 1A). Levetiracetam, valproate, clonazepam, zonisamide, and perampanel showed better long-term retention rates (Figure 1B).

EEG-EMG recordings show central median ED associated with myoclonus

All patients except four (#10, 11, 16, and 17) showed ED, mainly spike-and-waves and polyspike-and-waves, either isolated or in brief bursts, mainly over the central median region (Figure 2A). This localization was objectively assessed by an amplitude peak analysis (Figure 2B and eFigure 1, n=9627 labeled ED). The ED displayed a maximal amplitude over the frontal and central median electrodes: 107 μ V for Fz (n=1 patient) and 65 ± 20 μ V for Cz (n=12 patients). The ratio of the ED amplitude between the median electrodes with maximal amplitude (Fz or Cz) to the homologous lateral electrodes (F3 and F4, or C3 and C4) was 1.9 ± 0.3 . In a subset of nine patients with one or two simultaneous EMG electrodes, we noted that the duration of myoclonic bursts was significantly and positively correlated to the duration of spike/polyspike components of the associated ED (global $\rho=0.58$, $p<0.001$, Figure 2C and D, and eFigure 2, n=3151 labeled EEG/EMG coupled events). Finally, non-rapid eye movement sleep was recorded in nine patients. It significantly increased the frequency of ED compared to wake periods (Figure 2A and E): 5.5 ± 5.4 ED per minute during wake, 12 ± 8.5 ED per minute during N1 ($p=0.004$, n=9 patients), 11 ± 8.8 ED per minute during N2 ($p=0.016$, n=7 patients), and 17.6 ± 0.02 ED per minute during N3 ($p=0.5$, n=2 patients).

PolyEMG and coupled corticomuscular analyses argue for the cortical origin of myoclonus

The results of polyEMG and coupled EEG-EMG recordings are summarized in Table 2. Analyses were performed in all patients except one (#9) who died a few months after the anoxic event. In all patients, polyEMG revealed biphasic myoclonic activities during action, with a maximum duration of 50 ms and a multifocal and synchronized topography. A high-frequency rhythmic pattern was seen in 13 patients, with a global frequency range from 10 to 40 Hz (Figure 3A). Myoclonus' second major activation mode was posture, with short-duration jerks recorded in all patients. Brief duration myoclonus was also recorded at rest in six patients and was elicited by somatosensory stimuli in six patients. Auditory stimuli did not elicit myoclonus during polyEMG. The evaluation of intermuscular burst latencies showed a mean biceps brachii – first interossei dorsalis delay of 9.8 ± 1 ms (n=8) and a mean vastus lateralis – tibialis anterior delay of 11.3 ± 4.5 ms (n=3) (Figure 3B). Negative myoclonus was observed in 15 patients, with a duration mainly ranging from 60 to 235 ms. Negative myoclonus was never isolated, as it always followed positive myoclonus (Figure 3A). Eight out of these 15 patients did not exhibit detectable negative myoclonus during the clinical exam (eTable 1). For all patients except three, the JLBA method revealed a cortical transient from the central electrodes preceding muscle jerks in a delay of -11.7 ± 0.4 ms for the deltoideus (n=2),

-12.2 ± 1.1 ms for the biceps brachii (n=2), -21.6 ms for the flexor carpi radialis (n=1), -22.4 ms for the extensor carpi radialis (n=1), -25.5 ± 1.2 ms for the first interossei dorsalis (n=3), and -31.9 ± 2.9 ms for the tibialis anterior (n=7) (Figure 3C). A long latency trans-cortical C-wave was recorded in four patients, with a latency of 39.2 ± 0.9 ms for the median nerve (n=2) and 96 ± 5.7 ms for the common fibular nerve (n=2) (Figure 3D).

Functional brain imaging found significant hypometabolism in the pericentral and supplementary motor areas

The first available brain MRI, performed in a median delay of 1 month (3 days – 32 years) after the anoxic event, was normal in eight patients, and showed atrophy (n=3), microvascular leukopathy or nonspecific FLAIR hypersignals (n=6), former/chronic brain lesions such as strokes (n=4), tumor (n=1) or bilateral subdural hematoma (n=1) in others. A longitudinal follow-up with a median duration of 1 year (0.3 – 12) in 11 patients did not allow for the identification of any specific lesion. Spectroscopy brain MRI (performed in a delay of 3.6 ± 3.5 years after the anoxic event) was available for five patients and was normal for four of them. In one patient, there was a moderate decrease of N-acetyl-aspartate (NAA) in the right thalamus and the left insular cortex.

Brain ¹⁸F-FDG PET/CT exams were acquired in a median delay of 2.8 years (0.8 – 23.8) after the anoxic event in ten patients (eight men, 49.7 ± 15.5 years old). PET images were acquired with Biograph mCT Flow PET/CT system (n=7, patients #11, 13-18) and PET/CT Gemini system (n=3, patients #2, 3, and 10). Individual VOI analyses revealed a significant hypometabolism in the motor cortex in 6/10 patients, with a metabolism decrease ranging from -1.5 to -6.3 SD in the precentral cortex, -1.6 to -4.8 SD in the supplementary motor area, and -1.5 to -6.5 SD in the paracentral lobule. Among patients with precentral hypometabolism, a bilateral decrease was observed in 83% of patients (5/6 patients). Additionally, 50% of patients presented with a metabolism decrease in the postcentral cortex (-1.5 to -3.3 SD), which was bilateral in all cases. Hypometabolism was also found in the inferior parietal lobule (6/10), superior parietal lobule (5/10), precuneus (5/10), middle frontal cortex (5/10), thalamus (5/10), caudate (5/10), and the superior frontal cortex (4/10).

Individual analyses were also conducted voxel-wise in the patients scanned with the Biograph mCT Flow system (n=6, five men, 57.6 ± 9.1 years old, after excluding patient #13 with postsurgical sequelae). Consistent with VOI analysis results, SPM(T) demonstrated significant hypometabolism in the perirolandic areas in three patients (#11, 15, and 17), mainly involving the upper part of these regions (Figure 4), the supplementary motor area and premotor cortex in four (#11, 14, 15, and 18), and the precuneus and superior and inferior parietal lobules in three

(#11, 14, and 16). Details are given in eTable 2. Of note, one patient (#14) had bilateral hypometabolism in the dorsolateral prefrontal cortex related to cortical atrophy.

Discussion

We explored the origin of myoclonus in LAS with multimodal approaches in the largest cohort ever reported. We provided evidence for a cortical generator of myoclonus.

First, we found ED in all patients except four, located mainly in the median central region. This localization has been previously reported.²⁵ The ED amplitude is twice as low in the lateral frontal and central regions. Their identification may be missed if middle-line electrodes are not recorded. Any patient suspected of LAS needs to benefit from an EEG that includes middle-line electrodes. Thus, spike-and-waves and polyspike-and-waves, sometimes of low amplitude, located in the median central region, also detectable in adjacent frontal and parietal regions, and associated with intention/action myoclonus recorded by an EMG electrode, may be considered as an EEG signature of LAS with cortical myoclonus. Narrow vertex spike-and-wave discharges on a continuous background EEG activity were reported as a possible precursor of LAS in a cohort of 401 patients who had CA, occurring a few hours after an anoxic event and able to predict the development of LAS.²⁶ Our quantitative analysis also showed a significant and positive correlation between durations of cortical and muscular events for the first time in this disorder. Furthermore, the polyEMG in our patients showed features highly suggestive of a cortical origin: (i) maximal duration of 50 ms, (ii) multifocal distribution, (iii) synchronous involvement of agonists and antagonists muscles with a high rhythmic frequency synchronization, and (iv) fast-descending pyramidal conduction along the corticospinal pathway. Finally, coupled EEG-EMG analyses with JLBA identified a low amplitude cortical transient in the central region preceding the jerks with a delay compatible with a pyramidal transfer in all patients except three. However, these three patients presented with typical multifocal action synchronized and brief myoclonic jerks with a long-latency transcortical C-wave in one (#15), and (poly)spike-and-waves over the vertex area in two (#12 and 15), supporting the cortical source of myoclonus. Finally, for three (#10, 11, and 16) of the patients with no noticeable ED, the JBLA method found a premyoclonic EEG transient and the C-wave was present for one (#16). The cortical origin of myoclonus in LAS has been proposed by other authors, such as Werhahn *et al.* who described EEG abnormalities in half of their 14 patients and a time-locked cortical correlate on back-averaging occurring during action myoclonus in all but one of their patients.¹⁴ They did not specify the presence of negative myoclonus on polygraphic recordings. In our cohort, negative myoclonus was identified during polyEMG, synchronously with positive jerks and voluntary contraction, as in the original description from Lance and Adams.^{1,27}

Brain MRI in our patients showed normal or non-specific findings: diffuse brain atrophy, leukoaraiosis, non-specific white matter (WM) FLAIR hypersignals, or strokes. These findings were consistent with those from previous case reports or little case series. In addition, serial brain imaging exams at various times either early after the anoxic event or later in the disease history of our patients did not allow for the identification of specific changes. Among the reported studies with iterative brain imaging, only two showed early transient abnormalities in various areas that disappeared on follow-up exams: restriction of diffusion (with normal T2-FLAIR sequences) in cerebellum and thalami,²⁸ and T2 and T2-FLAIR hypersignals in the lenticular nuclei and bilateral periventricular areas.²⁹ Spectroscopy MRI in our cohort showed normal results in four patients and a moderate decrease of NAA in the right thalamus and the left insular cortex in one, suggesting neuronal loss in these areas. Two studies on MR spectroscopy also found a mild to moderate NAA decrease in both hippocampi,³⁰ and a NAA/Creatine ratio decrease in the posterior cingulate gyrus cortex and the parietal white matter.³¹ Brain FDG-PET imaging has been reported in a total of 13 LAS patients so far. Heterogenous abnormal findings were reported with a large spectrum of decrease or increase of glucose metabolism profiles in supratentorial and infratentorial brain areas.^{15,18,30,32} However, Frucht *et al.*¹⁵ reported hypermetabolism in the bilateral VL, pontine tegmentum, mesencephalon, and medial temporal lobes, in seven patients scanned 11 years after symptom onset. From our population of 10 patients explored with a brain ¹⁸F-FDG-PET, we found a significant hypometabolism mainly located in the bilateral pericentral cortices and other premotor frontal areas with a first ROI analysis, confirmed with a second voxel-based analysis which showed a significant hypometabolism mainly in the precentral and postcentral cortices, and also the supplementary motor area and the precuneus. Some methodological and post-processing issues may explain these differences between our results and those from Frucht *et al.*: delay between anoxia and PET acquisition, calculation of metabolic rates, application of a cerebral atrophy correction, and type of analyses (comparison between groups versus individual analyses).

Based on (i) the neurophysiological characterization of cortical myoclonus from polyEMG and coupled EEG-EMG analyses, (ii) the main median central localization of ED on EEG supporting localized motor cortex hyperexcitability with a positive correlation between the durations of cortical and muscular events, and (iii) the ¹⁸F-FDG-PET hypometabolism in motor cortical regions and especially in the precentral cortex, we may hypothesize that the anatomical source of myoclonus in LAS is located in the motor cortex. This is in line with the histologic changes reported in some preclinical studies that identified loss of cell bodies and axonal degeneration in many cerebral regions relevant to motor function, especially a pronounced neuronal degeneration in the motor cortex of posthypoxic rats.^{33,34} In addition, we expect that the postcentral cortex may also be hyperexcitable, as

noted in some patients from (i) the polyEMG showing a stimulus sensitivity of myoclonus and the presence of a C-wave, and (ii) the ^{18}F -FDG-PET showing hypometabolism in the postcentral cortex.

The post-seizure myoclonus regression has already been reported in some forms of progressive myoclonic epilepsy.³⁵ It has also been reported once in a patient with LAS.⁶ In our cohort, 11 patients had seizures and eight of them reported a decrease of myoclonus after seizures. This post-seizure myoclonus reduction was objectively evaluated with the UMRS in one of our patients (#1).³⁶ The patient presented a decrease in all types of myoclonus, especially the action myoclonus score of UMRS: 97 before versus 19 after a generalized seizure. It encouraged us to propose non-pharmacological neuromodulation therapies. Due to the major alteration of her quality of life, related to diffuse and massive multi-daily positive and negative myoclonus, despite several ASM, and the significant improvement of myoclonus after spontaneous generalized seizures, we started electroconvulsive therapy (ECT) to reproduce generalized seizures. ECT was initially performed once a week, then was spaced to every 6 weeks. No major side effects were noted. She reported a major improvement of her myoclonus during a few days to a few weeks after each ECT, followed by a progressive reappearance of myoclonus, and we observed a significant decrease of UMRS, especially the ‘Myoclonus with action’ section: 28 ± 13 before ECT, 18 ± 9 a few hours after ECT, and 11 ± 5 the day after ECT.³⁶ She initially used a wheelchair. After the onset of ECT, she could stand and walk alone a few meters or with a cane for longer distances, and dress, wash, and eat alone, allowing a clear improvement in her quality of life and autonomy. To our knowledge, this is the first time ECT has been proposed as a therapeutic approach in LAS. The precise mechanism of the myoclonus decrease after spontaneous or ECT-induced seizures is unknown. However, in line with the most suggested hypotheses for the ‘anticonvulsive’ theory of ECT, recurrent ECT may increase tonic gamma-aminobutyric acid (GABA) inhibition after repeated seizures.^{37,38} In addition, clonazepam, known to facilitate GABAergic transmission, is efficient in humans with LAS and more broadly with cortical myoclonus and in rodent models of PHM.^{19,39} Preclinical studies pointed out the possible role of GABA_A antagonists in the genesis of myoclonus.⁴⁰ We cannot definitively exclude subcortical participation from thalamic or cerebellar structures in this cortical hyperexcitability that may be partly driven by abnormal inputs from other hyperexcitable regions.⁴¹ Nevertheless, we hypothesize that myoclonus in LAS might be related to a deficit of GABAergic interneurons in the sensorimotor cortex, and speculate that pure sensorimotor cortical lesions are sufficient to induce myoclonus in LAS. Interneurons are more vulnerable to oxygen deprivation than pyramidal neurons, leading to an altered excitation-inhibition balance.⁴² Using brain stimulation methods, abnormal GABA transmission and impaired intracortical inhibition have been suggested as a possible pathophysiological mechanism of cortical myoclonus, explaining primary motor cortex

hyperexcitability in progressive myoclonic epilepsies also characterized by action myoclonus.^{43,44} A decrease in intracortical GABA inhibition was similarly suggested in a LAS patient, using paired-pulse transcranial magnetic stimulation methods.⁴⁵ Some still functional GABAergic interneurons might thus be activated after spontaneous and ECT-induced seizures in patients with LAS, suppressing the pyramidal neurons' hyperexcitability in sensorimotor regions and transient suppression of myoclonus.

Finally, the causes and mechanisms leading to LAS in the patients of our cohort were heterogenous, including isolated hypoxic events and ischemic events related to cardiocirculatory arrest, as reported in the literature.⁴⁶ This may lead to heterogeneous biochemical consequences in the micro-environment of brain neurons, especially in energy depletion, ion homeostasis, cell membrane integrity, oxidative stress, excitotoxicity, and cell death pathways.⁴⁷ Nevertheless, these changes result in a very similar phenotype.

In conclusion, our study strongly suggests that myoclonus in patients with LAS originates from the motor cortex, is associated with central median ED correlated to myoclonus, and may be, almost in part, related to a dysfunction of GABAergic interneurons. Further research is needed to elucidate the cellular and molecular mechanisms of this disorder. Electroconvulsive therapy, by reinforcing residual GABA transmission, as observed after spontaneous seizures, may represent a novel therapeutic approach to enhance remaining inhibitory cortical neurons and networks in patients with LAS.

Funding

This work received support from the “Investissements d’avenir” program ANR-10-IAIHU-06 and Fondation Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (EPIRES – Marie Laure Merchandising). GV was supported by Fondation pour la Recherche Médicale (FRM; FDM202106013478).

Authors Contribution

GV and VN contributed to the conception and design of the study. All authors contributed to the acquisition and analysis of data. GV, EA, PB, AK, and VN contributed to drafting a significant portion of the manuscript or figures.

Potential Conflicts of Interest

Nothing to report.

Coinvestigators appendix table

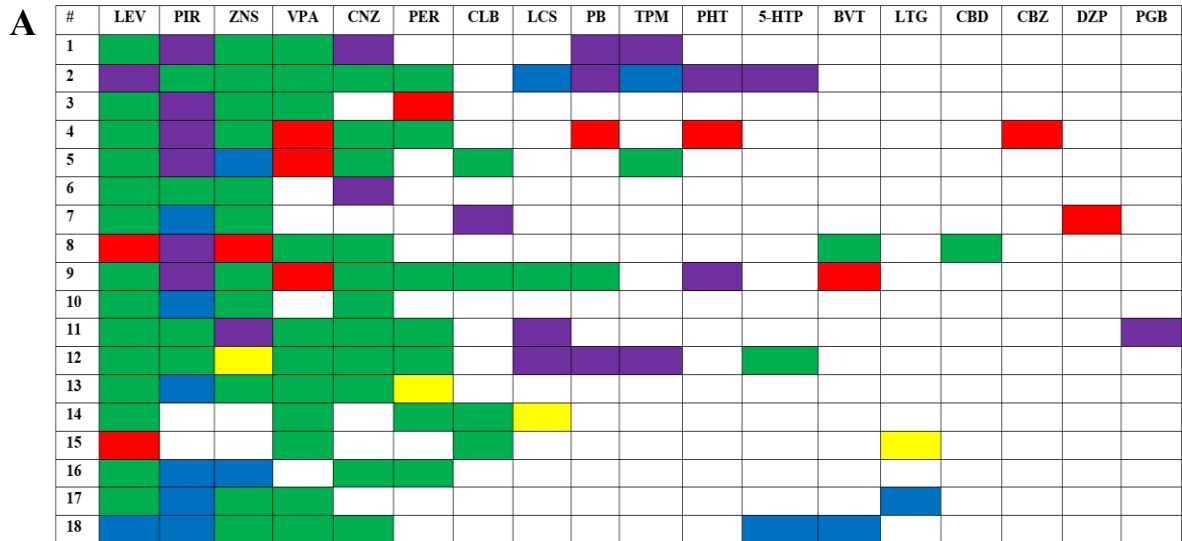
Name	Degrees	Location	Role	Contributions
Laurent Bailly	MD	AP-HP, Epilepsy Unit, Department of Neurology, Reference center of rare epilepsies, ERN-EpiCare, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France	Physician	Acquisition of clinical data
Louis Cousyn	MD, PhD			
Ana Gales	MD			
Bastien Herlin	MD			
Nicolas Mezouar	MD			
Yulia Worbe	MD, PhD	AP-HP, Neurophysiology of movement disorders Unit, Department of Neurophysiology Saint-Antoine and Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France		

References

1. Lance JW, Adams RD. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain*. 1963;86(1):111-136. doi: 10.1093/brain/86.1.111.
2. Freund B, Kaplan PW. Post-hypoxic myoclonus: Differentiating benign and malignant etiologies in diagnosis and prognosis. *Clin Neurophysiol Pract*. 2017;2:98-102. doi: 10.1016/j.cnp.2017.03.003.
3. Lance JW. Myoclonic jerks and falls: Aetiology, classification and treatment. *Med J Aust*. 1968;1(4):113-120. doi: 10.5694/j.1326-5377.1968.tb27517.x.
4. Castaigne P, Cambier J, Escourolle R, Cathala HP, Lecasble R. Observation anatomo-clinique d'un syndrome myoclonique post-anoxique. *Rev Neurol (Paris)*. 1964;111(1):60-73.
5. Castaigne P, Cambier J, Escourolle R. Les myoclonies d'intention et d'action. *Rev Neurol (Paris)*. 1968;119(1):107-120.
6. Lhermitte F, Talairach J, Buser P, *et al*. Myoclonies d'intention et d'action post-anoxiques. Etude stéréotaxique et destruction du noyau ventral latéral du thalamus. *Rev Neurol (Paris)*. 1971;124(1):5-19.
7. Tai KK, Truong DD. Post-hypoxic myoclonus induces Fos expression in the reticular thalamic nucleus and neurons in the brainstem. *Brain Res*. 2005;1059(2):122-128. doi: 10.1016/j.brainres.2005.08.027.
8. De Léan J, Richardson JC, Rewcastle NB. Pathological findings in a case of hypoxic myoclonus treated with 5-hydroxytryptophan and a decarboxylase inhibitor. *Adv Neurol*. 1986;43:215-223.
9. Masson M, Prier S, Henin D. Etude neuropathologique d'un cas de myoclonies d'intention et d'action post anoxiques. *Rev Neurol (Paris)*. 1975;135(12):923-924.
10. Merchant SHI, Vial-Undurraga F, Leodori G, Gerpen JA, Hallett M. Myoclonus: An electrophysiological diagnosis. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(5):489-499. doi: 10.1002/mdc3.12986.
11. Hallett M. Physiology of human posthypoxic myoclonus. *Mov Disord*. 2000;15(S1):8-13. doi: 10.1002/mds.870150703.
12. Gupta HV, Caviness JN. Post-hypoxic myoclonus: Current concepts, neurophysiology, and treatment. *Tremor Hyperkinetic Mov*. 2016;6(0):409. doi: 10.7916/D89C6XM4.
13. Chadwick D, Hallett M, Harris R, Jenner P, Reynolds EH, Marsden CD. Clinical, biochemical, and physiological features distinguishing myoclonus responsive to 5-hydroxytryptophan, tryptophan with a monoamine oxidase inhibitor, and clonazepam. *Brain*. 1977;100:455-487. doi: 10.1093/brain/100.3.455.
14. Werhahn KJ, Brown P, Thompson PD, Marsden CD. The clinical features and prognosis of chronic posthypoxic myoclonus. *Mov Disord*. 1997;12(2):216-220. doi: 10.1002/mds.870120212.
15. Frucht SJ, Trost M, Ma Y, Eidelberg D. The metabolic topography of posthypoxic myoclonus. *Neurology*. 2004;62(10):1879-1881. doi: 10.1212/01.wnl.0000125336.05001.23.
16. Aicua Rapun I, Novy J, Solari D, Oddo M, Rossetti AO. Early Lance–Adams syndrome after cardiac arrest: Prevalence, time to return to awareness, and outcome in a large cohort. *Resuscitation*. 2017;115:169-172. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.03.020.
17. Shaker H, Milan A, Alsallom F, Newey C, Hantus S, Punia V. Long-term electro-clinical profile of sudden cardiac arrest survivors. *Epilepsia Open*. 2021;6:559-568. doi: 10.1002/epi4.12516.

18. Scheibe F, Neumann WJ, Lange C, *et al.* Movement disorders after hypoxic brain injury following cardiac arrest in adults. *Eur J Neurol.* 2020;27(10):1937-1947. doi: 10.1111/ene.14326.
19. Pena AB, Caviness JN. Physiology-based treatment of myoclonus. *Neurotherapeutics.* 2020;17(4):1665-1680. doi: 10.1007/s13311-020-00922-6.
20. Frucht SJ, Leurgans SE, Hallett M, Fahn S. The Unified Myoclonus Rating Scale. In: *Myoclonus and Paroxysmal Dyskinesias, Advances in Neurology.* Lippincott Williams & Wilkins; 2002:361-376.
21. Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JM. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci.* 2011;2011:156869. doi: 10.1155/2011/156869.
22. Baudin P, Whitmarsh S, Cousyn L, *et al.* Kv1.1 channels inhibition in the rat motor cortex recapitulates seizures associated with anti-LGII encephalitis. *Prog Neurobiol.* 2022;213:102262. doi: 10.1016/j.pneurobio.2022.102262.
23. Frazzini V, Whitmarsh S, Lehongre K, *et al.* Human periventricular nodular heterotopia shows several interictal epileptic patterns and hyperexcitability of neuronal firing. *Front Neurol.* 2022;13:1022768. doi: 10.3389/fneur.2022.1022768.
24. Apartis E, Gaymard B, Verhaeghe S, Roze E, Vidailhet M, Lannuzel A. Predominant cortical dysfunction in Guadeloupean parkinsonism. *Brain.* 2008;131(Pt 10):2701-2709. doi: 10.1093/brain/awn219.
25. Freund B, Sutter R, Kaplan PW. Lance-Adams syndrome in the pretargeted temperature management era: A case report and systematic review. *Clin EEG Neurosci.* 2017;48(2):130-138. doi: 10.1177/1550059416643193.
26. Elmer J, Rittenberger JC, Faro J, *et al.* Clinically distinct electroencephalographic phenotypes of early myoclonus after cardiac arrest: EEG Phenotypes of PAMM. *Ann Neurol.* 2016;80(2):175-184. doi: 10.1002/ana.24697.
27. Lance JW, Adams RD. Negative myoclonus in posthypoxic patients: Historical note. *Mov Disord.* 2001;16(1):162-163. doi: 10.1002/1531-8257(200101)16:1<162::aid-mds1029>3.0.co;2-9.
28. Ferlazzo E, Gasparini S, Cianci V, Cherubini A, Aguglia U. Serial MRI findings in brain anoxia leading to Lance-Adams syndrome: a case report. *Neurol Sci.* 2013;34(11):2047-2050. doi: 10.1007/s10072-013-1356-2.
29. Accardo J, De Lisi D, Lazzarini P, Primavera A. Good functional outcome after prolonged postanoxic comatose myoclonic status epilepticus in a patient who had undergone bone marrow transplantation. *Case Rep Neurol Med.* 2013;2013:1-5. doi: 10.1155/2013/872127.
30. Zhang YX, Liu JR, Jiang B, *et al.* Lance-adams syndrome: a report of two cases. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2007;8(10):715-720. doi: 10.1631/jzus.2007.B0715.
31. Szczepańska A, Dziadkowiak E, Bładowska J, Kipiński L, Budrewicz S, Koszewicz M. The usefulness of quantitative EEG and advanced MR techniques in the monitoring and long-term prognosis of Lance-Adams syndrome. *Front Neurol.* 2019;10:214. doi: 10.3389/fneur.2019.00214.
32. Kim MJ, Park SH, Heo K, Chang JW, Kim JI, Chang WS. Functional neural changes after low-frequency bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation for post-hypoxic cortical myoclonus: Voxel-based subtraction analysis of serial positron emission. *Brain Sci.* 2020;10(10):730. doi: 10.3390/brainsci10100730.
33. Kanthasamy AG, Nguyen BQ, Truong DD. Animal model of posthypoxic myoclonus: II. Neurochemical, pathologic, and pharmacologic characterization. *Mov Disord.* 2000;15(S1):31-38. doi: 10.1002/mds.870150707.

34. Tai KK, Bhidayasiri R, Truong DD. Post-hypoxic animal model of myoclonus. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13(7):377-381. doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.07.001.
35. Lima PLGSB, Nobrega PR, Freua F, *et al*. Myoclonus improvement after seizures in progressive myoclonic epilepsy type 7: a case report. *BMC Neurol*. 2024;24(1):169. doi: 10.1186/s12883-024-03625-z.
36. Vellieux G, Apartis E, Degos V, Fossati P, Navarro V. Effectiveness of electroconvulsive therapy in Lance-Adams syndrome. *Brain Stimulat*. 2023;16(2):647-649. doi: 10.1016/j.brs.2023.03.004.
37. Seymour J. Commentary and update on the contribution of the GABA hypothesis to understanding the mechanism of action of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2021;37(1):4-9. doi: 10.1097/YCT.0000000000000711.
38. Farrant M, Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(3):215-229. doi: 10.1038/nrn1625.
39. Tai KK, Truong DD. Post-hypoxic myoclonus in rodents. In: *Movement Disorders*. Elsevier; 2015:681-688.
40. Matsumoto RR, Truong DD, Nguyen KD, *et al*. Involvement of GABA_A receptors in myoclonus. *Mov Disord*. 2000;15(S1):47-52. doi: 10.1002/mds.870150709.
41. Ganos C, Kassavetis P, Erro R, Edwards MJ, Rothwell J, Bhatia KP. The role of the cerebellum in the pathogenesis of cortical myoclonus. *Mov Disord*. 2014;29(4):437-443. doi: 10.1002/mds.25867.
42. Povysheva N, Nigam A, Brisbin AK, Johnson JW, Barrionuevo G. Oxygen–glucose deprivation differentially affects neocortical pyramidal neurons and parvalbumin-positive interneurons. *Neuroscience*. 2019;412:72-82. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.05.042.
43. Valzania F, Strafella AP, Tropeani A, Rubboli G, Nasseti SA, Tassinari CA. Facilitation of rhythmic events in progressive myoclonus epilepsy: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol*. 1999;110(1):152-157. doi: 10.1016/s0013-4694(98)00115-1.
44. Mazzoni P, Jain S. Myoclonus. In: *Neurobiology of disease*. Elsevier; 2007:305-317.
45. Song J, Kang W, Ohn SH, Jung KI, Bashir S, Yoo WK. An exploration of the neural network of Lance-Adams syndrome: A case report. *Brain Neurorehabil*. 2020;14(1):e1. doi: 10.12786/bn.2021.14.e1.
46. Frucht S, Fahn S. The clinical spectrum of posthypoxic myoclonus. *Mov Disord*. 2000;15(S1):2-7. doi: 10.1002/mds.870150702.
47. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev*. 1999;79(4):1431-1568. doi: 10.1152/physrev.1999.79.4.1431.



- Ongoing treatment at the last follow-up
- Treatment stopped because of lack of efficacy
- Treatment stopped because of tolerance issues
- Treatment stopped because of myoclonus increase
- Treatment stopped without any obvious reason found in medical records

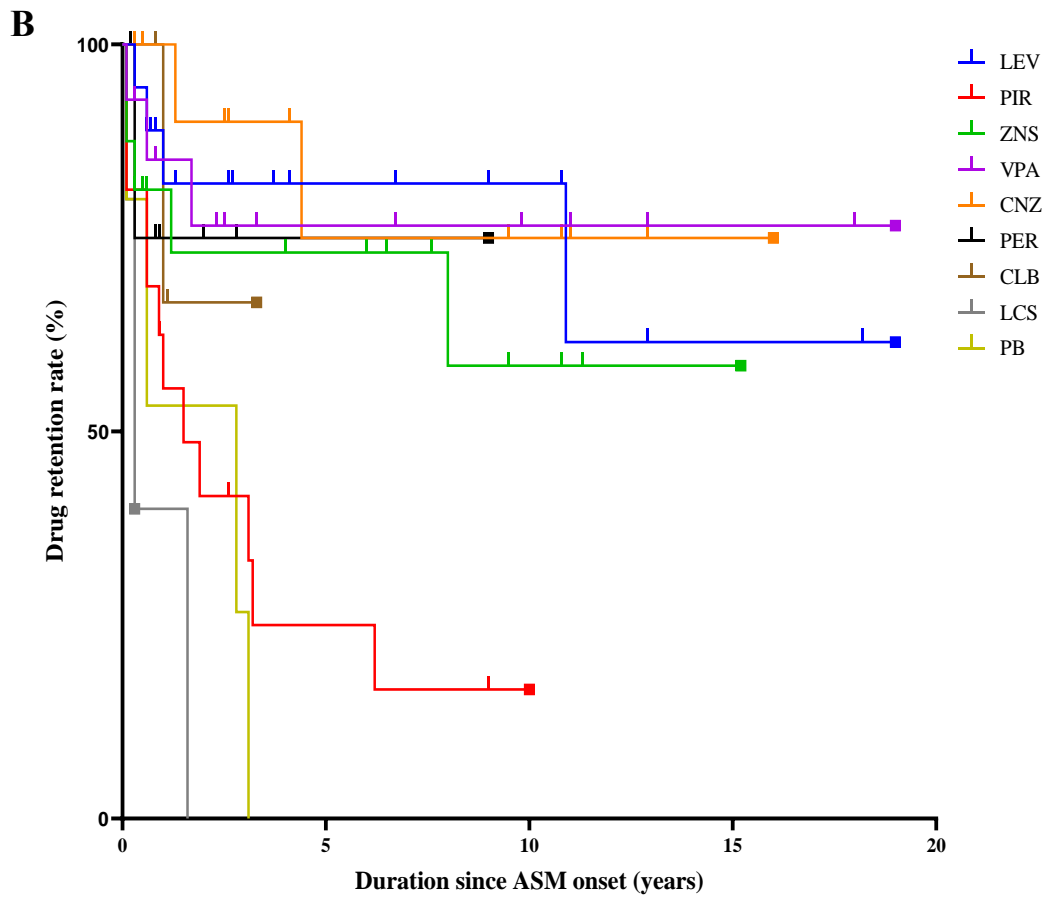


Figure 1. Long-term therapeutical use of ASM in our cohort of patients with LAS. A. Summarized data on the use of ASM. **B.** Drug retention graph of ASM. For the sake of clarity, only ASM used in at least five patients of our cohort are represented. Censored points are highlighted with plots on the graph. BVT: brivaracetam, CBD: cannabidiol, CBZ: carbamazepine, CLB: clobazam, CNZ: clonazepam, DZP: diazepam, LCS: lacosamide, LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigine, PB: phenobarbital, PER: perampanel, PGB: pregabalin, PHT: phenytoin, PIR: piracetam, TPM: topiramate, VPA: valproate, ZNS: zonisamide, 5-HTP: 5-hydroxytryptophane.

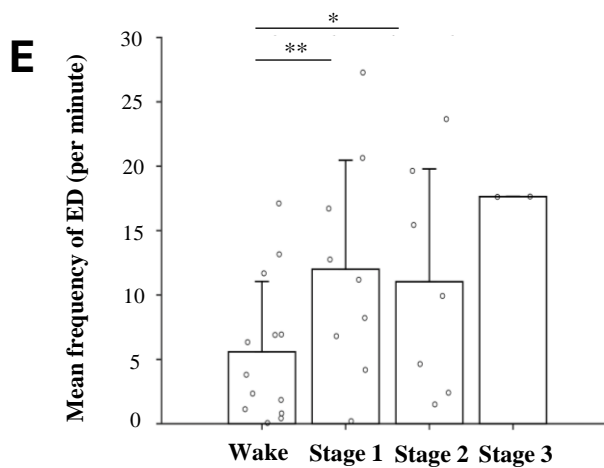
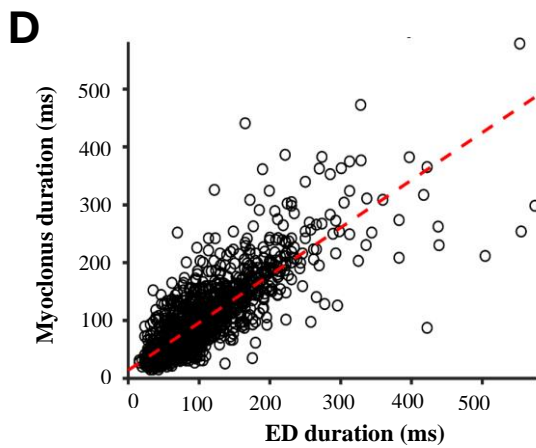
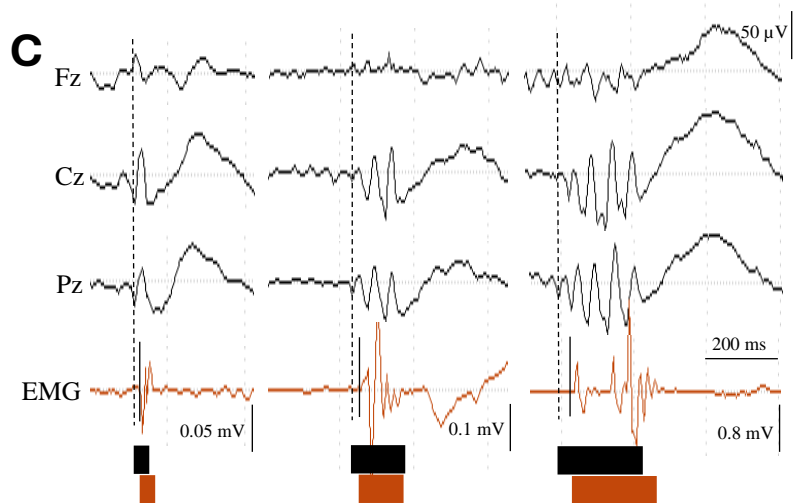
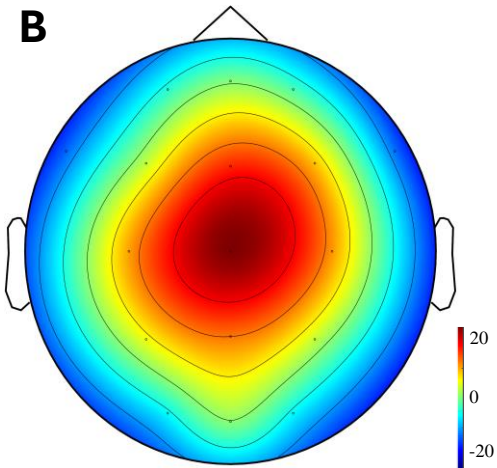
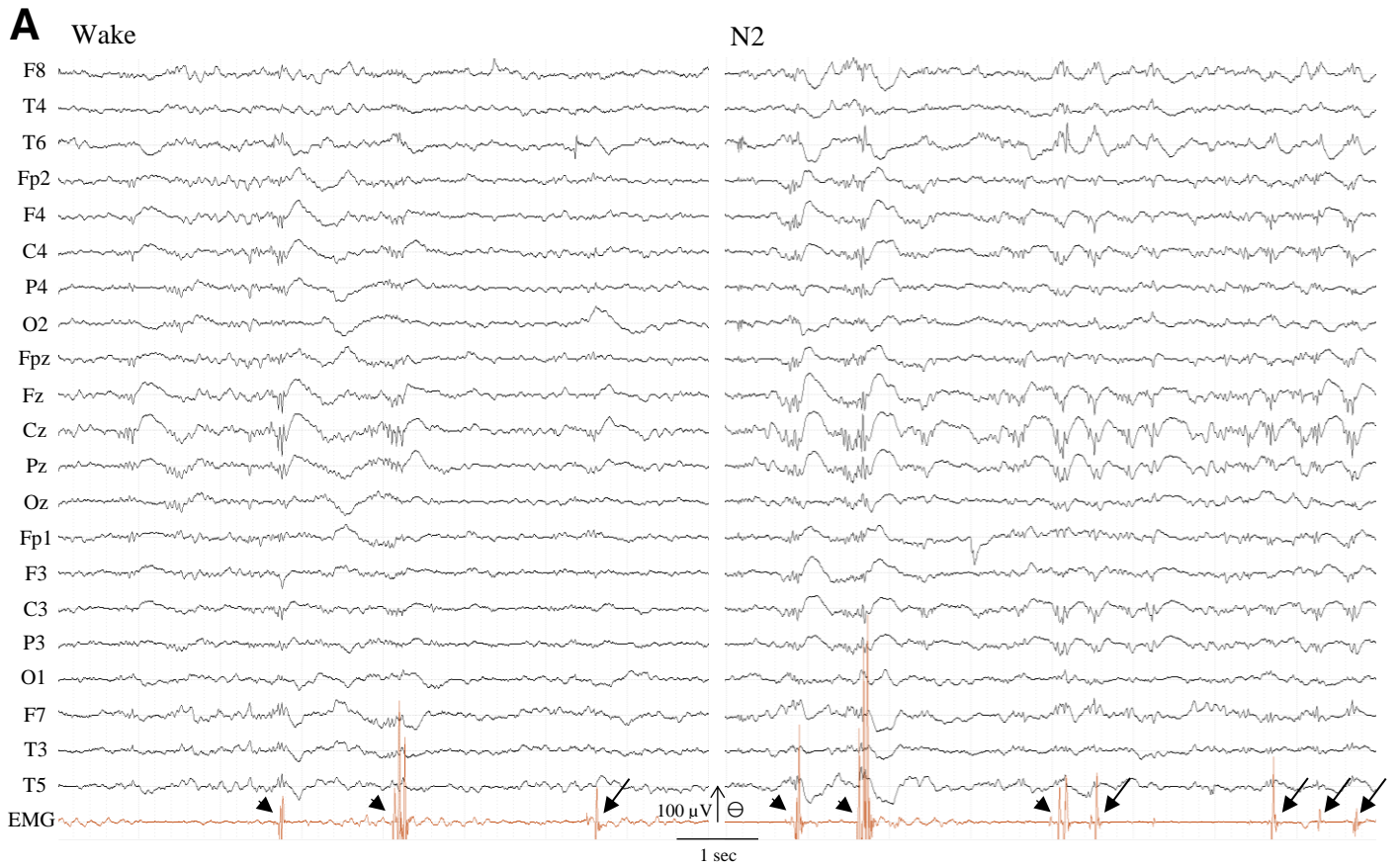


Figure 2. Characterization of the epileptiform discharges on EEG of patients with LAS. **A.** 21-electrode scalp EEG recording presented with an average reference montage, with an EMG electrode placed on the left upper limb in patient #2. Note the spike-and-waves and polyspike-and-waves with a maximal amplitude on the central median region, more abundant during the NREM-sleep stage 2 (right trace) than during the wake (left trace), and associated with elementary diphasic and short (< 50 ms) myoclonic activity (arrows) or with bursts of myoclonic activity (arrowheads). **B.** Amplitude analysis of the 2306 ED recorded during all the available EEG in patient #2. The maximum amplitude of ED is on the Cz electrode, with a mean of $109 \pm 36 \mu\text{V}$. The maps for the other patients of our cohort are provided in eFigure 1. **C.** EEG signal from the Fz, Cz, and Pz electrodes extracted from a 21-electrode scalp EEG presented with an average reference montage in patient #3. The EMG electrode is placed on the left lower limb. Note the correlation between the duration of the myoclonic activity (emphasized by a brown box, onset labeled with a continuous line) and the duration of the spike/polyspike component from spike-and-wave and polyspike-and-waves (emphasized by a black box, onset labeled with a dotted line). The amplitude scale in the upper right corner is for EEG (for the three traces). The amplitude scales for EMG are in the lower right corner of each trace. **D.** Significant positive correlation between the duration of myoclonus and the duration of the spike/polyspike component of ED in all the available EEG in patient #3, obtained with the labeling of 1447 EEG/EMG coupled events for this patient, $\rho=0.82$, $p<0.001$. The correlation plots for the other patients of our cohort are provided in eFigure 2. **E.** Significant increase in the frequency of ED during NREM-sleep stages 1 (12 ± 8.5 ED/minute, $p=0.004$, $n=9$ patients) and 2 (11 ± 8.8 ED/minute, $p=0.016$, $n=7$ patients) compared to wake (5.46 ± 5.43 ED/minute, $n=9$ patients).

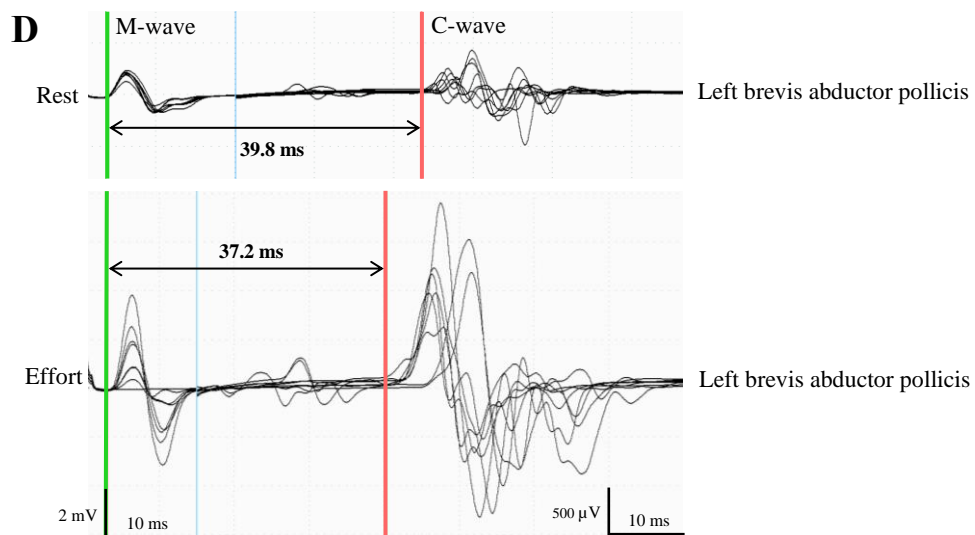
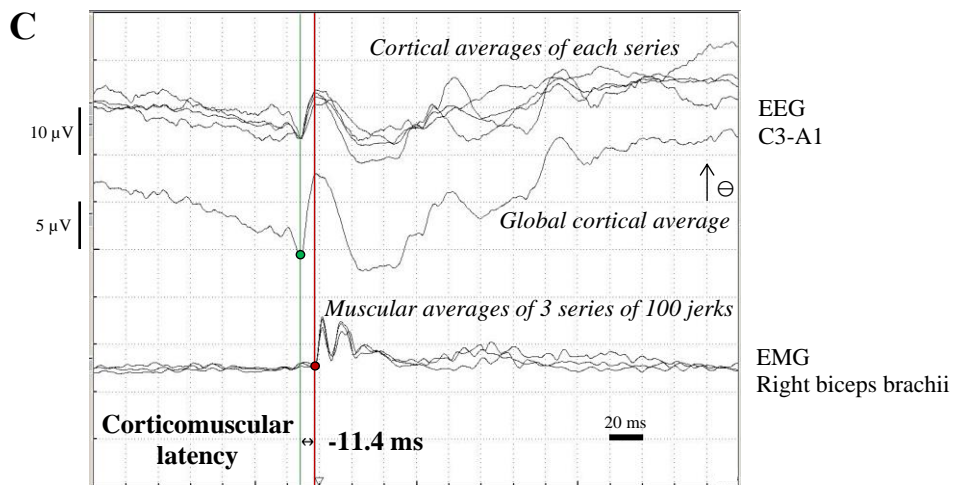
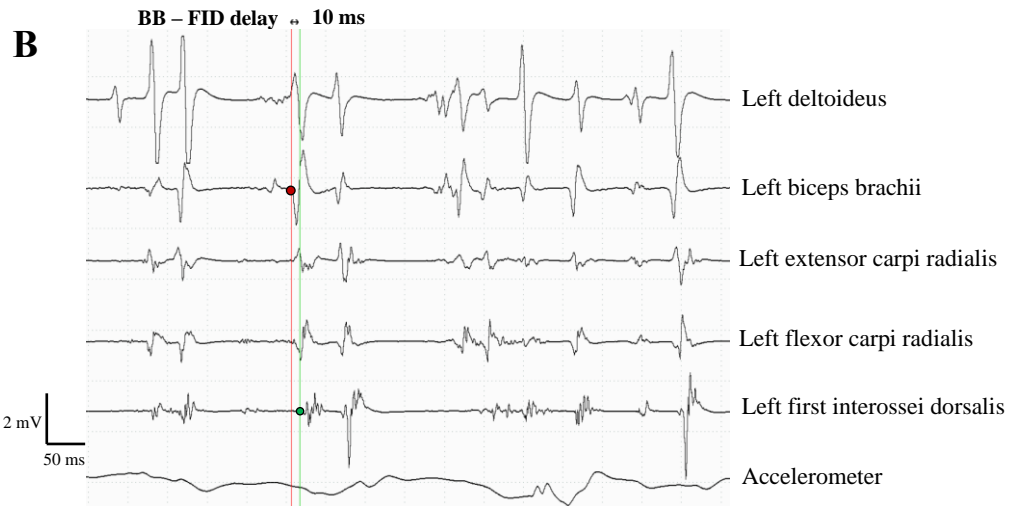
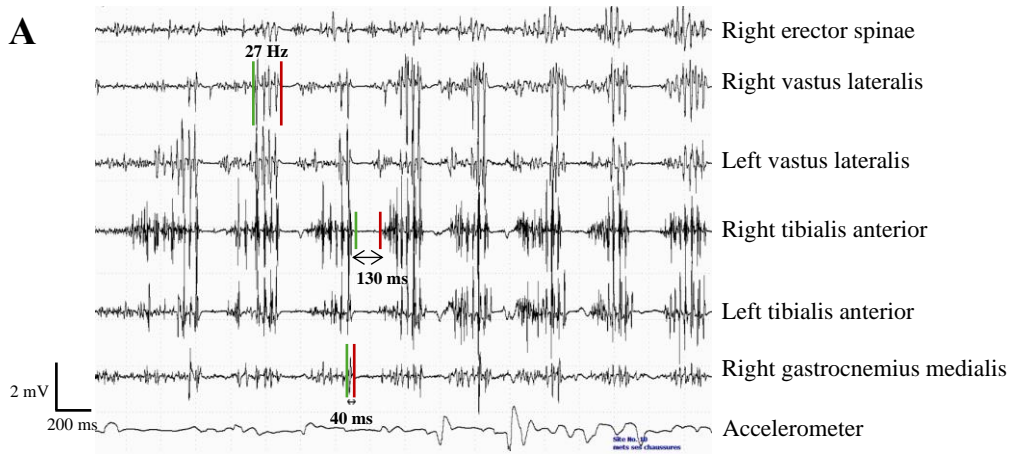


Figure 3. PolyEMG and coupled EEG-EMG analyses in patients with LAS. **A.** Muscular recordings of the trunk and lower limbs during action in patient #18. Note the multiple rhythmic bursts (27 Hz in the trace of the right vastus lateralis) composed of elementary biphasic positive myoclonic activity of short duration (40 ms in the trace of the right gastrocnemius medialis), associated with longer negative myoclonus (electrical silence of 130 ms in the trace of the right tibialis anterior). **B.** Muscular recordings of the left upper limb during posture in patient #16. The myoclonic activity propagates downward the corticospinal pathway, with a delay of 10 ms between the onset of myoclonus in the biceps brachii (red dot) and in the first interossei dorsalis (green dot). **C.** Simultaneous cortical (electrode C3) and muscular (right biceps brachii) recordings during posture in patient #2, with muscular averages of three series of 100 myoclonic jerks at the bottom and cortical averages corresponding to each series on top. The global cortical average is in the middle and shows a repeatable EEG potential (amplitude 9 μ V) preceding the myoclonic activity, with a delay of 11.4 ms between the onset of the premyoclonic potential (green dot) and the onset of the myoclonus (red dot). **D.** Muscular recordings of the left brevis abductor pollicis after the stimulation of the left median nerve in patient #16. Note the transcortical C-wave, with a delay between the onset of the M-wave (green line) and the onset of the C-wave (red line) of 39.8 ms and 37.2 ms during rest (top) and a minimal contraction (bottom) respectively.

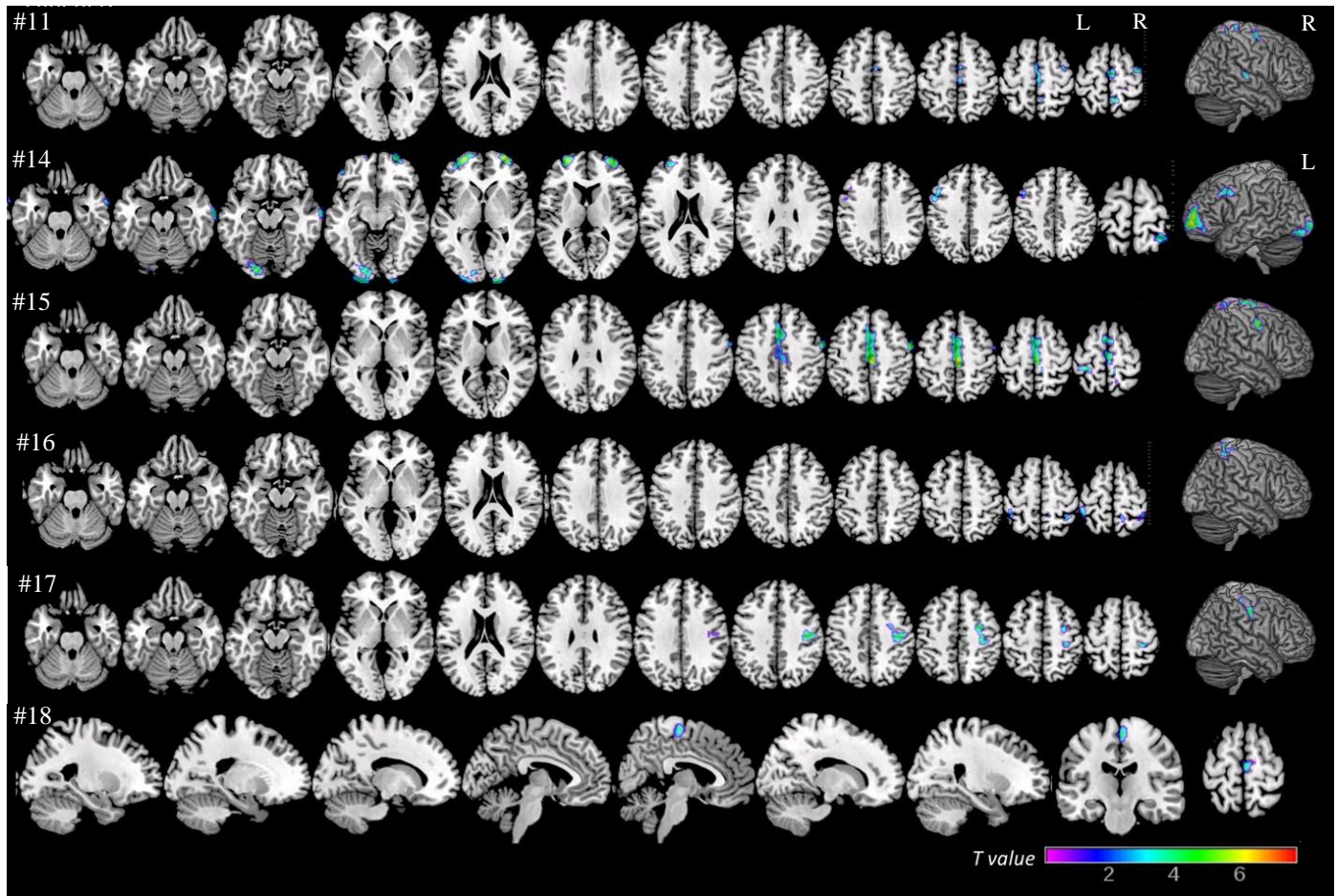


Figure 4. Individual brain metabolism changes on ^{18}F -FDG PET/CT imaging in patients with LAS: SPM results. The color scale shows regions with glucose hypometabolism in six patients vs 55 healthy controls. The SPM T-maps are projected onto a surface rendering and onto axial or sagittal views of the T1 weighted MR image available in SPM. Slices are shown using the neurological convention (the left side corresponds to the left hemisphere). Significant hypometabolism is mainly found in the precentral (patients #11, 15, and 17) and postcentral (patients #11 and 15) gyri, mainly involving the upper regions of the cortex, and in the supplementary motor area (patients #11, 15, and 18).

#	Mechanism of anoxia	Etiology of anoxia / leading event	First cardiac rhythm of CRA	NF, LF (min) of CRA	Postanoxic coma duration (d)
1	Respiratory failure, no CA	GCSE then VAP four days after surgery for fallopian tube ligation	-	-	20
2	CRA	Diving accident	NA	NA, NA	NA
3	CRA	Accidental drowning	NA	8, 45	23
4	CRA	Myocardial infarction	NA	7, 10	NA
5	CRA	Septic shock due to an infected subcapsular right kidney hematoma	Extreme bradycardia	0, 5	8
6	CRA	Drug-induced hypokalemia	VT then VF	NA, NA	NA
7	CRA	Hanging	Non-shockable	NA, 5	10
8	Circulatory failure, no CA	Hemorrhagic shock after a traffic accident	-	-	NA
9	CRA	Voluntary drowning	Asystole	15, 25	48
10	CRA	Cardiac arrhythmia due to a long QT syndrome or a seizure	VF	NA, 20	10
11	Respiratory failure, no CA	Voluntary drug intoxication	-	-	NA
12	Respiratory failure then CRA	Compressive cervical hematoma after thyroid surgery	Extreme bradycardia	NA, NA	NA
13	CRA	CRA of unknown etiology four hours after a right adrenalectomy	Extreme bradycardia	1, 9	27
14	CRA	CRA of unknown etiology during the anesthetic procedure for left superficial femoral artery angioplasty	Non-shockable	0, 5	17
15	CRA	CRA of unknown etiology during running	Asystole	5, 22	15
16	Respiratory failure then CRA	Post-extubation laryngeal edema	Non-shockable	0, 5	17
17	Respiratory failure then CRA	Compressive cervical hematoma after a subclavian vein catheterization	NA	NA	30
18	Respiratory failure then CRA	Thoracic trauma after a domestic accident	NA	NA	30

Table 1. Hypoxic leading events experienced by the patients with LAS. Patients' numbers were randomly assigned. CA: cardiac arrest, CRA: cardiorespiratory arrest, d: days, F: female, GCSE: generalized convulsive status epilepticus, LF: low-flow, M: male, min: minutes, NA: not available, NF: no-flow, VAP: ventilator-associated pneumonia, VF: ventricular fibrillation, VT: ventricular tachycardia, y: years.

#	Positive myoclonus						Intermuscular burst latency (ms)	Negative myoclonus		JLBA premyoclonic EEG potential		C-wave at rest	
	Rest	Posture		Action		Stimuli		Duration, ms	Latency, ms		Investigated muscle	Latency, ms	Investigated nerve
	Duration, ms	Duration, ms	Rhythmicity Frequency, Hz	Duration, ms	Rhythmicity Frequency, Hz	Duration, ms			Amplitude, μ V				
1	36-48 (LL)	36-48 (LL)	Mostly isolated, sometimes doublets/triplets	36-48 (LL)	Rhythmic, 16-30 (LL)	Absent (LL)	VL – TA: 7	100-170 (LL)	-32 18	TA	Absent	CFN	
2	25-44 (UL, LL)	25-30 (UL, LL)	Mostly isolated, sometimes doublets/triplets	25-48 (UL, LL)	Mostly isolated, sometimes doublets/triplets	Absent (UL, LL)	BB – FID: 11 BB – TA: 23 BB left – right: 5 BB – FID: 9	107-235 (UL, LL)	-11.4 9	-24.4 11	BB FID	Absent	UN
3	30-40 (UL) 20-30 (LL)	30-40 (UL, LL)	Rhythmic, 10-22 (UL, LL)	25-45 (UL, LL)	Rhythmic, 20-30 (UL, LL)	30-40 (UL, LL)	BB – FID: 9	130-170 (UL, LL)	-26.7 6	FID	Absent	MN	
4	Absent (UL) 35 (LL)	25-50 (UL) 50 (LL)	Isolated (UL, LL)	Absent (UL) 24-50 (LL)	Isolated (LL)	Absent (UL, LL)	BB – FID: 9 VL – GM: 12	68-84 (UL) 100-130 (LL)	-30 14	TA	Absent	TN	
5	Absent (UL, LL)	25-40 (UL) 20-48 (LL)	Rhythmic, 20-30 (UL) Rhythmic, 35 (LL)	24-34 (UL) 20-48 (LL)	Rhythmic, 20-30 (UL) Rhythmic, 35 (LL)	Absent (UL, LL)	BB – FID: 10	112-170 (UL) 115-150 (LL)	-22.4 4	ECR	Absent	MN	
6	Absent (UL) 50 (LL)	40 (UL) 26-42 (LL)	Isolated (UL) Rhythmic, 20-22 (LL)	28-40 (UL) 50 (LL)	Rhythmic, 20 (UL) Rhythmic, 10 (LL)	Absent (UL, LL)	BB – FID: 10	100-170 (UL)	-25.4 10	FID	Absent	MN	
7	Absent (UL)	30 (UL)	Rhythmic, 20 (UL)	30 (UL)	Rhythmic, 20 (UL)	Absent (UL)	BB – FID: 8	70-140 (UL)	-13 3	BB	38.5	MN	
8	Absent (UL, LL)	45 (UL) Absent (LL)	Isolated (UL)	26-44 (UL)	Irregular doublets (UL)	26 (UL, LL)	BB – ECR: synchronous	Absent (UL, LL)	-21.6 9	FCR	Absent	MN	
9	NA ^a												
10	Absent (LL)	20-32 (LL)	Rhythmic, 35 (LL)	20-32 (LL)	Rhythmic, 35-40 (LL)	20-30 (LL)	VL – GM: 15	Absent (LL)	-31 9.7	TA	NA ^b		
11	Absent (LL)	40-45 (LL)	Rhythmic, 20 (LL)	40-45 (LL)	Rhythmic, 20 (LL)	Absent (LL)	ES – EDB: 31	80 (LL)	-32 9	TA	Absent	CFN	
12	Absent (UL)	26-49 (UL)	Rhythmic, 15-20 (UL)	30-41 (UL)	Rhythmic, 15-20 (UL)	NA	BB – FID: 11	104-222 (UL)	Absent		ECR	Absent	RN
13	Absent (LL)	20-35 (LL)	Rhythmic, 20-30 (LL)	30-46 (LL)	Rhythmic, 21 (LL)	Absent (LL)	VL – TA: 11	70-150 (LL)	-37 4.5	TA	NA ^c		
14	Absent (UL, LL)	20-50 (UL) 36-42 (LL)	Rhythmic, 15-20 (UL, LL)	36-42 (UL, LL)	Rhythmic, 15-20 (UL, LL)	Absent (UL, LL)	D - ECR: 9	60-80 (UL) 150 (LL)	-12 12	D	Absent	MN	
15	Absent (LL)	46 (LL)	Rhythmic, 21 (LL)	40 (LL)	Rhythmic, 10-30 (LL)	66 (LL)	VL – TA: 16	60-68 (LL)	Absent		TA	92	CFN
16	Absent (UL, LL)	32-62 (UL) Absent (LL)	Rhythmic, 8 (UL)	30-50 (UL, LL)	Rhythmic, 15-40 (UL)	30-40 (UL, LL)	BB – FID: 10	90-100 (UL)	-11.4 6	-27.6 16	D TA	39.8	MN
17	36 (UL) Absent (LL)	26-50 (UL) Absent (LL)	Isolated (UL)	30 (UL) 50 (LL)	Isolated (UL, LL)	Absent (UL, LL)	D – FID: 16	30-36 (UL)	Absent		ECR	Absent	MN
18	Absent (LL)	32-40 (LL)	Rhythmic, 20-30 (LL)	32-40 (LL)	Rhythmic, 20-30 (LL)	28-34 (LL)	VL right – left: 9 TA right – left: 11	80-130 (LL)	-33.6 9	TA	100	CFN	

Table 2. Detailed results of polyEMG and coupled EEG-EMG analyses in patients with LAS.

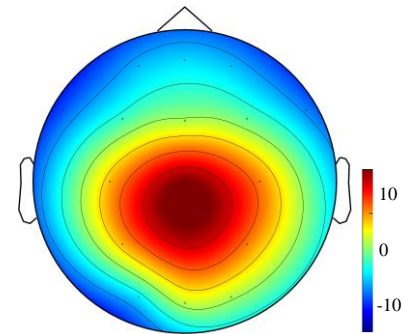
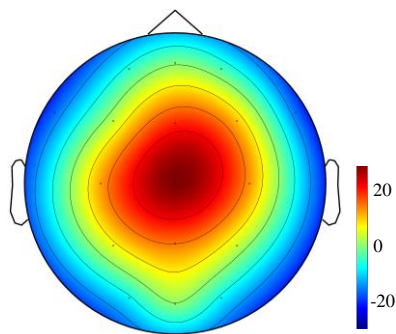
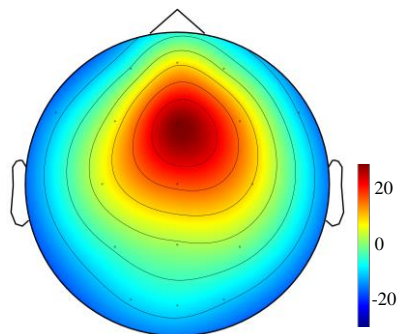
BB: biceps brachii, CFN: common fibular nerve, D: deltoideus, ECR: extensor carpi radialis, EDB: extensor digitorum brevis, ES: erector spinae, FCR: flexor carpi radialis, FID: first interossei dorsalis, GM: gastrocnemius medialis, JLBA: jerk-locked back averaging, LL: lower limbs, MN: median nerve, NA: not available, RN: radial nerve, TA: tibialis anterior, TN: tibial nerve, UL: upper limbs, UN: ulnar nerve, VL: vastus lateralis.

^a PolyEMG/EEG-EMG recordings were not performed with this patient because he died a few months after the brain anoxic event, and we did not have the time to fully explore his myoclonic jerks.

^b Peripheral nerve stimulations were not performed with this patient due to the presence of an implantable cardioverter defibrillator.

^c Peripheral nerve stimulations were not performed with this patient due to distal amyotrophy.

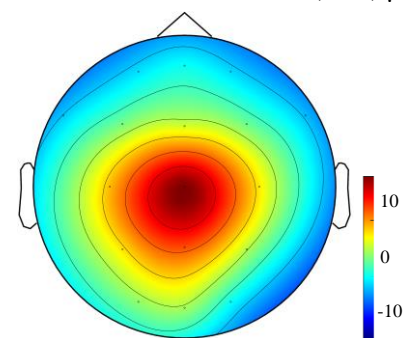
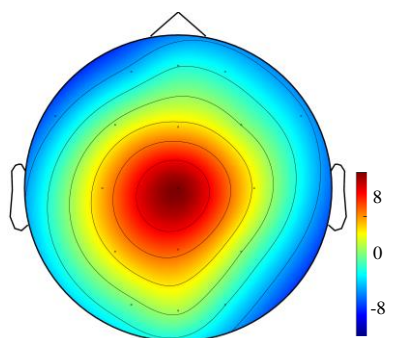
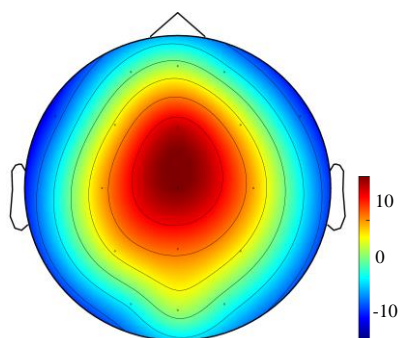
Patient #1 : n=2131, Fz, 107 (\pm 37) μ V **Patient #2** : n=2306, Cz, 109 (\pm 36) μ V **Patient #3** : n=2369, Cz, 63 (\pm 29) μ V



Patient #4 : n=1288, Cz, 59 (\pm 15) μ V

Patient #5 : n=64, Cz, 50 (\pm 15) μ V

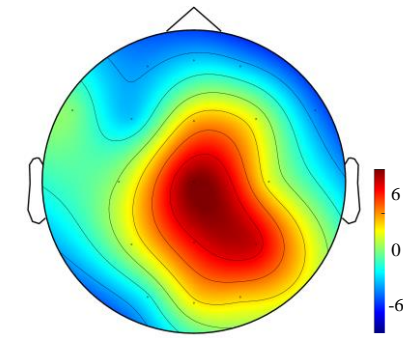
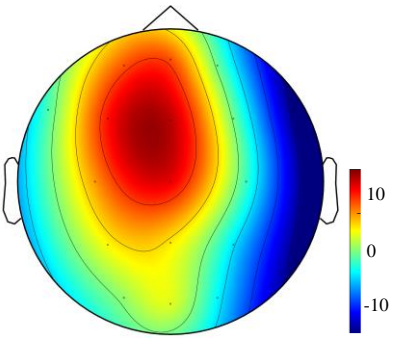
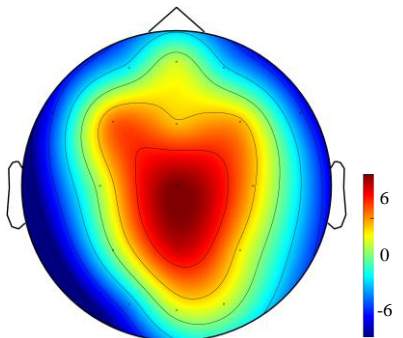
Patient #7 : n=347, Cz, 78 (\pm 22) μ V



Patient #8 : n=203, Cz, 60 (\pm 16) μ V

Patient #9 : n=337, Cz, 85 (\pm 20) μ V

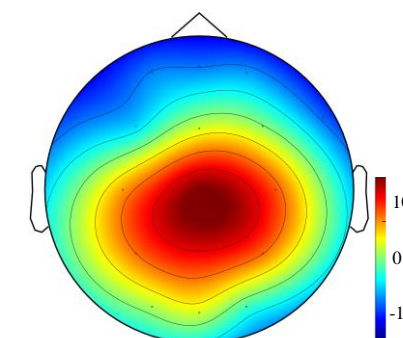
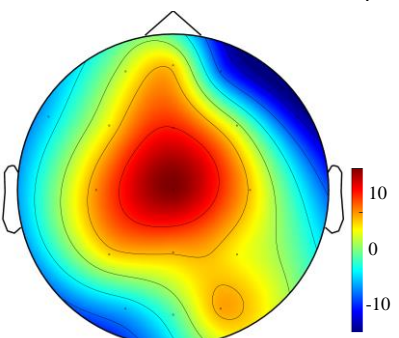
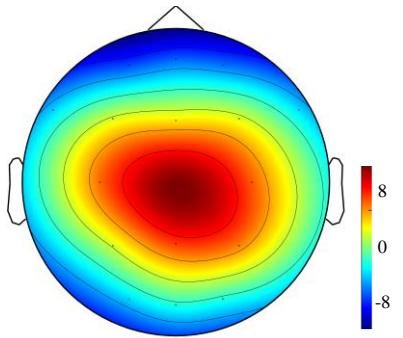
Patient #12 : n=60, Cz, 43 (\pm 9) μ V



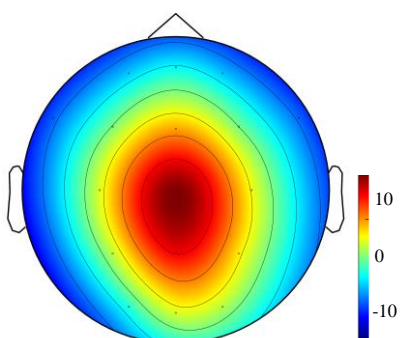
Patient #13 : n=362, Cz, 81 (\pm 30) μ V

Patient #14 : n=61, Cz, 65 (\pm 10) μ V

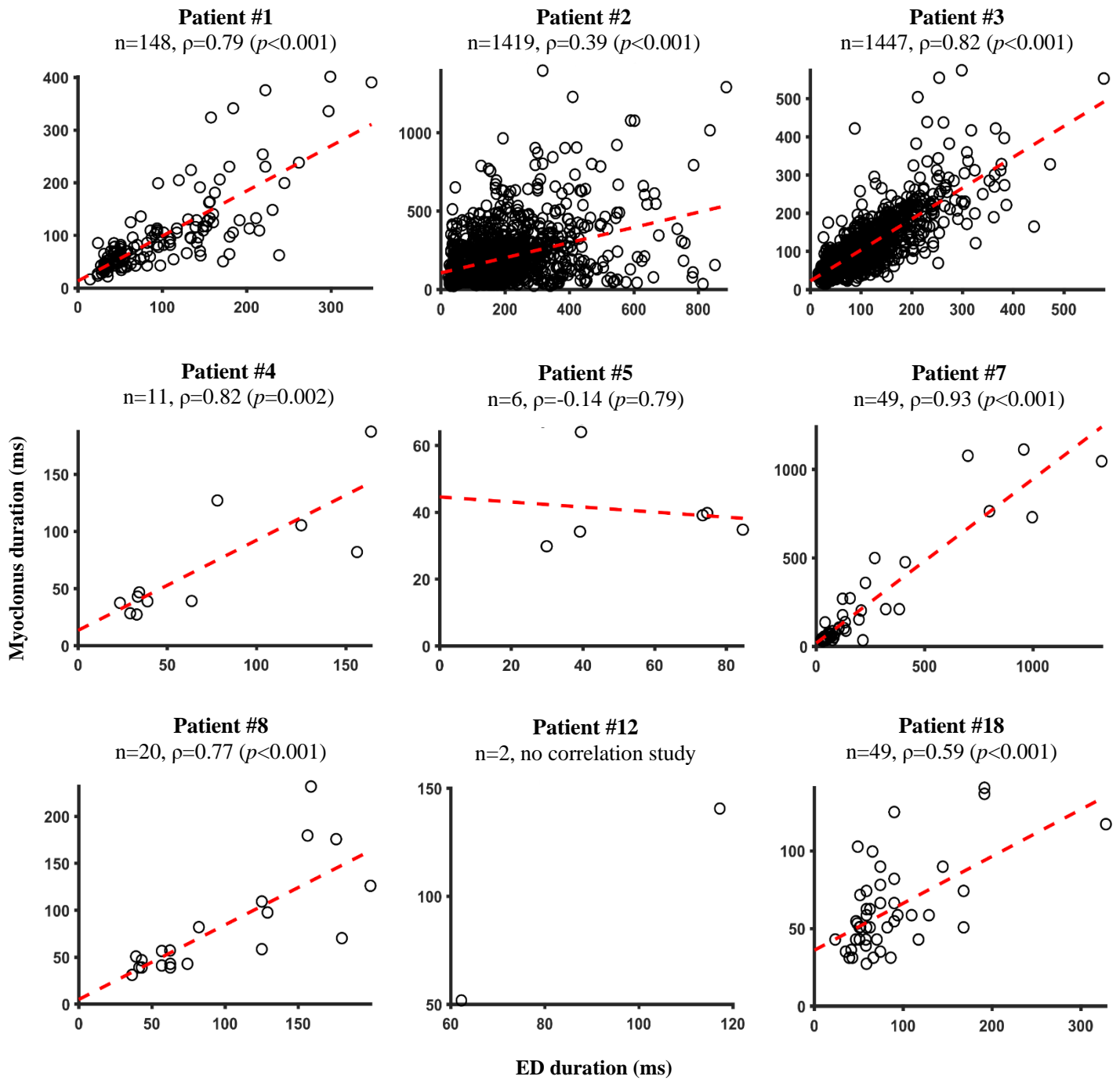
Patient #15 : n=13, Cz, 41 (\pm 12) μ V



Patient #18 : n=86, Cz, 49 (\pm 14) μ V



eFigure 1. Quantitative analysis of ED amplitude. For each patient, the number of labeled ED, the electrode where the ED amplitude is maximal, and the mean amplitude (\pm SD) of ED on this electrode are provided.



eFigure 2. Coupled EEG-EMG findings: correlation study between the duration of myoclonus and the duration of the spike/polyspike component of ED. For each patient, the number of labeled EEG/EMG coupled events and the correlation coefficient ρ (with its p value) are provided.

#	Myoclonus				Negative myoclonus	Seizures	Other abnormal neurological features
	Onset delay after the hypoxic event	Positive myoclonus Topography	Activation modes other than action	Evolution after seizures			
1	At awakening	Four limbs, predominant on distal UL and proximal LL Eyelids, perioral, palate Abdomen	Rest Posture Somatosensory stimuli Emotions	Strong decrease for one week	UL and LL	GTCS preceded by wide, diffuse, rhythmic, and synchronous myoclonic jerks	Right mild motor and sensitive deficits and ataxia Dysexecutive syndrome
2	At awakening	Four limbs, predominant on UL Eyelids, perioral, palate Abdomen	Rest Posture Somatosensory and auditory stimuli Emotions	Strong decrease for one week	UL and LL	GTCS	Mild tetraparesis
3	A few days after awakening	Four limbs Trunk	Somatosensory and auditory stimuli Rest Posture	Strong decrease for three days	-	GTCS, for some preceded by right myoclonic jerks FS with right myoclonic jerks	-
4	Two days after sedatives weaning	Four limbs, predominant on the right and distal UL and proximal LL Tongue, palate	Rest Posture Somatosensory and auditory stimuli Emotions	Strong decrease from three days to two weeks	UL and LL	GTCS, for some preceded by diffuse myoclonic jerks GMS	Extrapyramidal syndrome
5	At awakening	Four limbs, predominant on the right Face-oral area	Somatosensory and auditory stimuli Posture Emotions	Strong decrease for two days	-	GTCS GMS	Mild right hemiparesis
6	During ICU stay	Four limbs, predominant on UL Perioral area Trunk	Posture Rest	-	-	-	-
7	During ICU stay	Four limbs, predominant on the right Palate	Posture Somatosensory and auditory stimuli Emotions	No change	UL and LL	GTCS	-
8	At awakening	Four limbs, predominant on the left UL and the right LL	Posture Rest Somatosensory and auditory stimuli	Strong decrease for ten days	UL and LL	GTCS	-
9	During ICU stay	Four limbs	Somatosensory stimuli Rest	Decrease during a few days	-	GTCS and GCSE FS and FSE with left myoclonic jerks	-
10	At awakening	Four limbs, predominant on LL	Somatosensory stimuli Posture	No change	-	GTCS	Generalized dystonia, predominant on the left Left ataxia Pyramidal syndrome on four limbs
11	At sedatives weaning	Four limbs	Posture	-	-	-	Orthostatic tremor Dysexecutive syndrome
12	A few hours after the anoxic event	Four limbs, predominant on the right Perioral area, palate Trunk	Somatosensory and auditory stimuli Rest	No change	-	GMS	Moderate tetraparesis Axial hypotonia with dystonia Pyramidal syndrome on left limbs
13	One day after the anoxic event	Four limbs, predominant on the left and LL Trunk	Posture Somatosensory stimuli	-	UL and LL	-	Dysexecutive syndrome, language, and memory impairment, attention deficit
14	At sedatives weaning	Four limbs	Posture	-	-	-	Dysexecutive syndrome
15	A few hours after the anoxic event	Four limbs, predominant on LL Trunk	Somatosensory stimuli Posture	Strong decrease for one day	-	GMS	Dysexecutive syndrome, memory impairment, attention deficit Pyramidal syndrome
16	One day after the anoxic event	Four limbs, predominant on the left	Posture Somatosensory stimuli	-	-	-	Pyramidal syndrome
17	13 years after the anoxic event	Four limbs, predominant on the left and UL Face-oral area	Rest	-	LL	-	Major cerebellar syndrome with ataxia and dysarthria Dysexecutive syndrome
18	Not available	Four limbs, predominant over LL Trunk	Somatosensory stimuli Posture	-	LL	-	-

eTable 1. Neurological features of the patients with LAS. FS: focal seizures, FSE: focal status epilepticus, GCSE: generalized convulsive status epilepticus, GMS: generalized myoclonic seizures, GTCS: generalized tonic-clonic seizures, ICU: intensive care unit, LL: lower limbs, UL: upper limbs.

Cluster size	p value	T score	MNI space			Talairach atlas			Anatomic location		
			x	y	z	x	y	z	BA	R/L	Labels
Controls minus patient #11											
103	<0.001	4.7	10	-50	68	10	-45	-65	5	R	Precuneus
258	<0.001	4.4	6	-12	66	6	-9	61	6	R	Supplementary motor area
73	<0.001	4.2	40	-8	64	40	-5	59	4	R	Precentral gyrus
55	<0.001	3.9	14	-36	76	14	-31	72	3	R	Postcentral gyrus
Controls minus patient #14											
491	<0.001	6.1	30	62	2	30	60	-1	10	R	Superior frontal gyrus
726	<0.001	5.8	-26	60	-2	-26	58	-5	10	L	Superior frontal gyrus
116	<0.001	3.3	-46	16	42	-46	17	38	9	L	Middle frontal gyrus
69	<0.001	3.7	30	-48	70	30	-43	67	5	R	Superior parietal lobule
Controls minus patient #15											
113	<0.001	7.9	8	-38	68	8	-34	64	4	R	Paracentral lobule
1767	<0.001	6.9	4	-24	54	4	-21	51	6	R	Supplementary motor area
115	<0.001	5.6	58	-2	46	57	0	42	4	R	Precentral gyrus
165	<0.001	4.8	-30	-34	68	-30	-30	64	3	L	Postcentral gyrus
Controls minus patient #16											
165	<0.001	6.1	10	-50	68	10	-45	65	5	R	Precuneus
183	<0.001	5.2	34	-82	42	34	-78	43	7	R	Inferior parietal lobule
78	<0.001	4.2	-42	-42	64	-42	-38	60	5	L	Superior parietal lobule
Controls minus patient #17											
497	<0.001	4.6	44	-18	42	44	-16	39	4	R	Precentral gyrus
Controls minus patient #18											
137	<0.001	3.7	2	-20	62	2	-17	58	6	R	Supplementary motor area

eTable 2. Individual voxel-wise analyses vs controls: SPM results. Results of individual voxel-wise analyses vs 55 healthy volunteers. Significant hypometabolism were extracted from the SPM(T) maps after applying a grey matter mask on the neocortex ($p=0.001$). MNI and Talairach coordinates are expressed in mm relative to the anterior commissure. BA: Brodmann area, L: left, MNI: Montreal Neurological Institute, R: right.

Multimodal assessment of the origin of myoclonus in Lance–Adams syndrome

Geoffroy Vellieux, et al.

Video 1

Here you will find some of the most relevant myoclonic symptoms during the neurological examination of patient #2 using the Unified Myoclonus Rating Scale

Section 2 – Myoclonus at rest

Upper part of the body

Section 2 – Myoclonus at rest

Lower part of the body

Section 3 – Stimulus sensitivity

Clap hands unexpectedly

Section 3 – Stimulus sensitivity

Tap patient's nose with patient's eyes closed

Section 3 – Stimulus sensitivity

Reflexes : right and left biceps and knee jerks

Section 4 – Myoclonus with action

Close eyelids

Section 4 – Myoclonus with action

Neck

Section 4 – Myoclonus with action

Trunk

Section 4 – Myoclonus with action

Right and left arms

Section 4 – Myoclonus with action

Right and left legs

Section 4 – Myoclonus with action

Arising

Section 4 – Myoclonus with action

Standing

Section 4 – Myoclonus with action

Walking

Section 5 – Functional tests

Right hand spiral

Video 1. Neurological examination of patient #2 using the UMRS.

Lien en attente au moment de l'écriture de ce manuscrit.

II. Effets de la sismothérapie chez une patiente atteinte d'un syndrome de Lance-Adams pharmacorésistant

“Effectiveness of electroconvulsivotherapy in Lance-Adams syndrome”.

Travail publié dans *Brain Stimulation*, 2023.

1. Contexte

Une des patientes de la cohorte décrite précédemment a fait l'objet d'une intervention thérapeutique innovante dans le cadre du LAS et jamais rapportée dans la littérature. Elle présentait des myoclonies positives et négatives à l'origine d'un handicap majeur, résistantes à de multiples traitements pharmacologiques. Elle était dépendante pour de nombreux gestes de la vie quotidienne et utilisait un fauteuil roulant pour ses déplacements. L'ensemble des explorations électrophysiologiques ont démontré l'origine corticale de ses myoclonies. Elle rapportait également de rares crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques de survenue spontanée, au décours desquelles les myoclonies régressaient de façon très importante pendant une période pouvant aller jusqu'à deux semaines, ce qui a pu être objectivé lors de l'un de ses séjours dans le service.

2. Méthodologie

Compte-tenu du handicap majeur en rapport avec les myoclonies, de l'impasse thérapeutique sur le plan pharmacologique, et de la nette amélioration (bien que transitoire) des myoclonies en post-critique, cette patiente a bénéficié de sismothérapies itératives afin de reproduire des crises généralisées, après accord du comité d'éthique local.

3. Résultats

Ces sismothérapies ont montré une efficacité clinique significative, attestée par une évaluation objective répétée par le score de myoclonies UMRS. A court terme, les myoclonies diminuaient pendant les jours qui suivaient chaque sismothérapie. A long terme, son état de base pré-sismothérapie s'est amélioré. Au moment de la publication de l'étude, la patiente avait bénéficié de 84 séances de sismothérapie sur une durée de 7 ans, sans effets secondaires majeurs.

Bien que cette approche thérapeutique doive être évaluée chez d'autres patients, cette étude permet de proposer la sismothérapie comme technique de neuromodulation non invasive

alternative pour les patients non améliorés par les traitements pharmacologiques habituellement utilisés dans le LAS.



Effectiveness of electroconvulsive therapy in Lance-Adams syndrome



Keywords:

Lance-Adams syndrome
 Posthypoxic myoclonus
 Cortical myoclonus
 EEG
 Electroconvulsive therapy
 Neuromodulation

Dear Editor,

Chronic posthypoxic myoclonus, or Lance-Adams syndrome (LAS), is a severely disabling consequence of anoxia [1]. The leading symptoms of LAS are multifocal or sometimes generalized action/intention myoclonic jerks. LAS occurs days or weeks after a brain hypoxic event from various cardiac and/or respiratory origins. Its treatment relies on antiseizure medications (ASM) but without a clear efficacy. We report the striking features of a patient with LAS, refractory to many ASM, who presented generalized seizures leading to transient decrease of myoclonus. This patient benefited from repeated electroconvulsive therapy (ECT) to reproduce generalized seizures and to decrease her myoclonus, with a functional testing follow-up using the Unified Myoclonus Rating Scale (UMRS) [2]. A written consent was signed by the patient for publication of her data.

We managed a woman with LAS for 15 years in our Epilepsy Unit. At the age of 38, she underwent a surgery for fallopian tube ligation. She presented a postoperative generalized status epilepticus complicated by a ventilator-associated pneumonia. After awakening in the intensive care unit, she displayed mainly action/intention and also tactile and auditory stimuli-sensitive positive myoclonus, over oral-face area, trunk, and limbs, mostly multifocal but also generalized. Moreover, she had lower limbs negative myoclonus which caused falls and fractures. Early brain MRI was normal, and subsequent ones showed a mild brain atrophy. Standard biologic tests were normal. Iterative standard EEG showed (poly)spikes-and-waves over frontal and central median areas (Supplementary material 1). Surface polymyographic recordings of myoclonus showed, at rest, intermittent myoclonic jerks, sometimes in doublets or triplets, with a duration from 36 to 48 ms (Supplementary material 2). During action and orthostatism, jerks' amplitude and frequency increased whereas their duration was in the same range. We also recorded synchronous negative myoclonus as electrical silences just after positive myoclonic jerks. We finally performed EEG jerk-locked back averaging that showed a premyoclonic cortical potential over the central median electrode.

The diagnosis of LAS was made. She received multiple ASM at effective dose: levetiracetam, valproate, zonisamide, topiramate, phenobarbital, and clonazepam. Despite these treatments, she still had multi-daily diffuse positive and negative myoclonic jerks interfering with all daily tasks, severely impairing her quality of life, and compelling her to use a wheelchair because she was unable to stand and walk.

During her follow-up, she reported few spontaneous generalized seizures and systematically noted at home that myoclonus decreased during the days following seizures and that she was able to stand and walk alone for short distances. We confirmed this improvement after a seizure at hospital (Supplementary material 3). We observed a decrease of all types of myoclonus, as measured by UMRS, especially the action myoclonus score: 97 before seizure vs 19 after seizure (Fig. 1A).

Because of the major alteration of her quality of life due to myoclonus, the absence of efficacy of ASM, and the improvement of myoclonus after spontaneous generalized seizures, and after the advice of our regional ethical committee, we started electroconvulsive therapy (ECT) to reproduce generalized seizures (Supplementary material 4 and 5). ECT were performed under anesthesia with etomidate (mean dosage: 17 mg) and/or propofol (mean dosage: 75 mg), and curarization with suxamethonium (mean dosage: 45 mg). For the ECT procedure, the stimulation electrodes were placed over bilateral temporal area, then a dose titration was performed to determine the seizure threshold at initial treatment, and finally a stimulus dosing of 1.5 times the seizure threshold was delivered for subsequent treatments. The stimulation protocol parameters were as follows: pulse duration 0.5 msec, frequency 40–50 Hz, stimulation duration 7–8 sec, delivered current 800–900 mA. The mean durations of electrical and clinical ECT-induced seizures were 58 and 40 sec respectively. ECT was initially performed once a week, then was spaced to every 6 weeks. No major side effects were noted. After each ECT, we noticed a decrease of myoclonus allowing a major improvement of her quality of life and autonomy. She was able to stand and walk a few meters alone or with a cane for longer distances, and to wash and eat alone. This short-term improvement was statistically significant on action myoclonus, was maximal the day after the ECT and lasted from a few days to two weeks (Fig. 1B). During the first year of ECT, the mean score of UMRS action myoclonus was 28 (± 13) between three and one day before the ECT, 18 (± 9) a few hours after the ECT, 11 (± 5) the day after the ECT, and 27 (± 11) between twelve and fifteen days after the ECT. EEG also improved after ECT. After seven years and a total of 84 ECT (in June 2022), her baseline status also improved, especially action myoclonus and autonomy for daily tasks (Fig. 1C). The mean score of UMRS action myoclonus was 33 (± 11) during the first month (ECT performed once a week), 28 (± 13) during

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.03.004>

1935-861X/© 2023 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

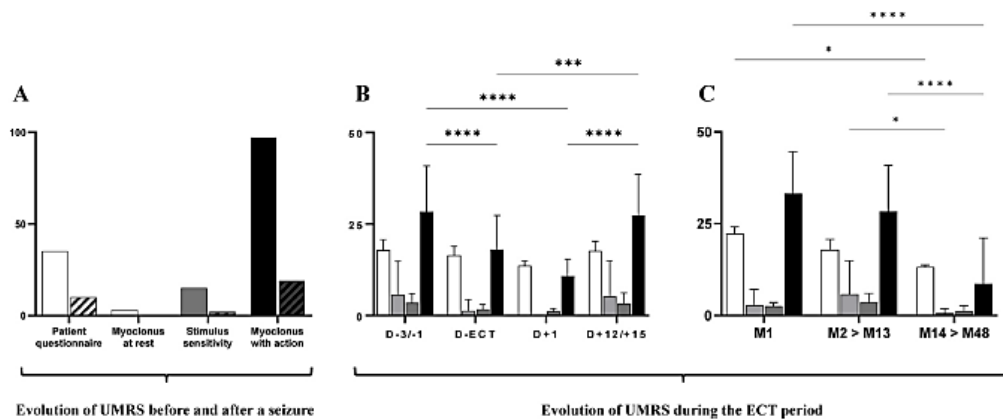


Fig. 1. Effects of seizure (A) and ECT at short- (B) and long-term (C) on the Unified Myoclonus Rating Scale.

(A) Evaluation of Patient questionnaire (degree of dependence in daily tasks, white), Myoclonus at rest (light grey), Stimulus-induced myoclonus (dark grey) and Myoclonus with action (black) sections of UMRS before (no hatch) and after (hatched) a seizure that occurred while the patient was in hospital. The decrease in UMRS was especially dramatic for the Myoclonus with action section. (B) Means (\pm SD) of Patient questionnaire (white), Myoclonus at rest (light grey), Stimulus-induced myoclonus (dark grey) and Myoclonus with action (black) sections of UMRS during the first year of ECT (23 ECT, performed every two weeks). D-3/-1: measures obtained between three and one day before the ECT; D-ECT: measures obtained a few hours after the ECT; D+1: measures obtained the day after the ECT; D+12/+15: measures obtained between twelve and fifteen days after the ECT. A significant decrease was only observed for the Myoclonus with action section, whereas only a trend to decrease was observed for other types of myoclonus. (C) Means (\pm SD) of Patient questionnaire (white), Myoclonus at rest (light grey), Stimulus-induced myoclonus (dark grey) and Myoclonus with action (black) sections of UMRS of D-3/-1 measures obtained during the first month of ECT (M1, 4 ECT, performed once a week), then the first year (M2 > M13, 23 ECT, performed every two weeks), then the next four years (M14 > M48, 31 ECT, performed every 4–6 weeks). A significant decrease was especially observed for the Myoclonus with action section. *: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$, ****: $p < 0.0001$.

the first year (ECT performed every two weeks), and 9 (\pm 12) during the next four years (ECT performed every four to six weeks).

To our knowledge, this is the first report of myoclonus improvement after spontaneous generalized seizures and ECT-induced seizures in LAS. The mechanism of action of ECT is poorly understood. γ -aminobutyric acid (GABA) enhancement is one of the most suggested hypotheses for the anticonvulsive theory of ECT. Increase of seizure threshold and decrease of seizure duration in patients receiving recurrent ECT may be related to an increase in the tonic GABA inhibition after repeated seizures [3–5]. The precise pathophysiology of myoclonus in LAS remains obscure and which neurons or networks are critically injured to generate myoclonus in this disease is not clearly understood since the first report by Lance and Adams in 1963 [6]. Chronic posthypoxic myoclonus may originate in cortical structures, subcortical ones, or both [1,7]. In our patient, the mainly focal distribution of myoclonic jerks that especially occurred during action/intention, the interictal epileptic activities over central electrodes on scalp EEG, the short duration of myoclonus <50 ms on polygraphic EMG recordings, and the premyoclonic EEG potential on EEG-jerk locked back averaging argued for the cortical origin of myoclonus [8]. In cortical myoclonus, abnormal GABA transmission and impaired intracortical inhibition have been suggested as a possible mechanism, in particular in primary motor cortex, explaining motor cortical hyperexcitability [9]. Electroconvulsive therapy, by reinforcing GABA transmission, as observed after spontaneous seizures, may thus represent a novel way to enhance inhibitory cortical networks in LAS. Our results obviously need to be confirmed in other patients. ECT was also suggested as therapeutic option for super-refractory status epilepticus [10]. The improvement of myoclonus after spontaneous generalized seizures and after ECT-induced generalized seizures may pave the way for further clinical and preclinical research on the still unknown pathophysiological mechanisms of LAS.

Supplementary material are available at the open access repository Zenodo (<https://doi.org/10.5281/zenodo.7620808>).

Funding source

This work received support from the “Investissements d’avenir” program ANR-10-IAIHU-06 and Fondation Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (EPIRES – Marie Laure Merchandising). GV was supported by Fondation pour la Recherche Médicale (FRM; FDM202106013478).

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

None.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.03.004>.

References

- [1] Gupta HV, Caviness JN. Post-hypoxic myoclonus: current concepts, neurophysiology, and treatment Tremor Other Hyperkinet Mov 2016;6:409. <https://doi.org/10.7916/D89C6XM4>.
- [2] Frucht SJ, Leurgans SU, Hallett M, Fahn S. The unified myoclonus rating Scale. Adv Neurol 2002;89:361–76.

- [3] Hermida AP, Glass OM, Shafi H, McDonald WM. Electroconvulsive therapy in depression : current practice and future direction. *Psychiatr Clin* 2018;41(3): 341–53. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.001>.
- [4] Seymour J. Commentary and update on the contribution of the GABA hypothesis to understanding the mechanism of action of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2021;37(1):4–9. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000711>.
- [5] Farrant M, Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(3):215–29. <https://doi.org/10.1038/nrn1625>.
- [6] Lance JW, Adams RD. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 1963;86:111–36. <https://doi.org/10.1093/brain/86.1.111>.
- [7] Hallett M. Physiology of human posthypoxic myoclonus. *Mov Disord* 2000;15(Suppl 1):8–13. <https://doi.org/10.1002/mds.870150703>.
- [8] Apartis E, Vercueil L. To jerk or not to jerk: a clinical pathophysiology of myoclonus. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172(8–9):465–76. [10.1016/j.neuro.2016.07.013](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.07.013).
- [9] Mazzoni P, Jain S. Myoclonus. In: Gilman Sid, editor. *Neurobiology of disease*. Academic Press; 2007. p. 305–17. <https://doi.org/10.1016/B978-012088592-3/50032-3>.
- [10] Bayrlee A, Ganeshalingam N, Kurczewski L, Brophy GM. Treatment of super-refractory status epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15(10):66. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0589-2>.

Geoffroy Vellieux

Paris Brain Institute, ICM, Inserm, CNRS, Sorbonne Université, F-75013, Paris, France

AP-HP, Epilepsy Unit, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

Emmanuelle Apartis

Paris Brain Institute, ICM, Inserm, CNRS, Sorbonne Université, F-75013, Paris, France

AP-HP, Neurophysiology Department, Saint-Antoine Hospital, Paris, France

Vincent Degos

AP-HP, Neurosurgical Intensive Care Unit, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

Clinical Research Group 29, Sorbonne Université, Paris, France

Philippe Fossati

Paris Brain Institute, ICM, Inserm, CNRS, Sorbonne Université, F-75013, Paris, France

AP-HP, Psychiatry Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

Vincent Navarro*

Paris Brain Institute, ICM, Inserm, CNRS, Sorbonne Université, F-75013, Paris, France

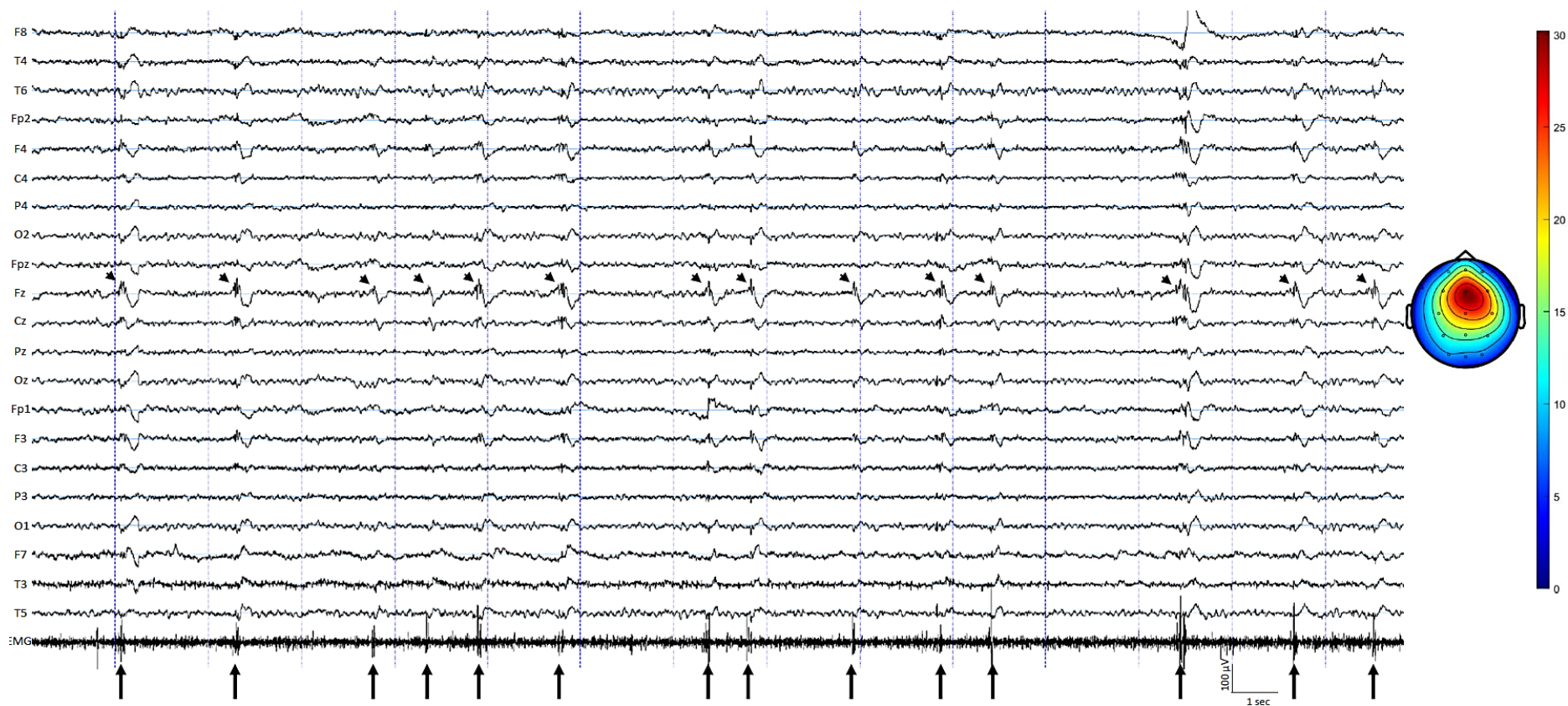
AP-HP, Epilepsy Unit, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

* Corresponding author. AP-HP, Epilepsy Unit, Pitié-Salpêtrière Hospital, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013, Paris, France. E-mail address: vincent.navarro@aphp.fr (V. Navarro).

20 January 2023

Available online 17 March 2023

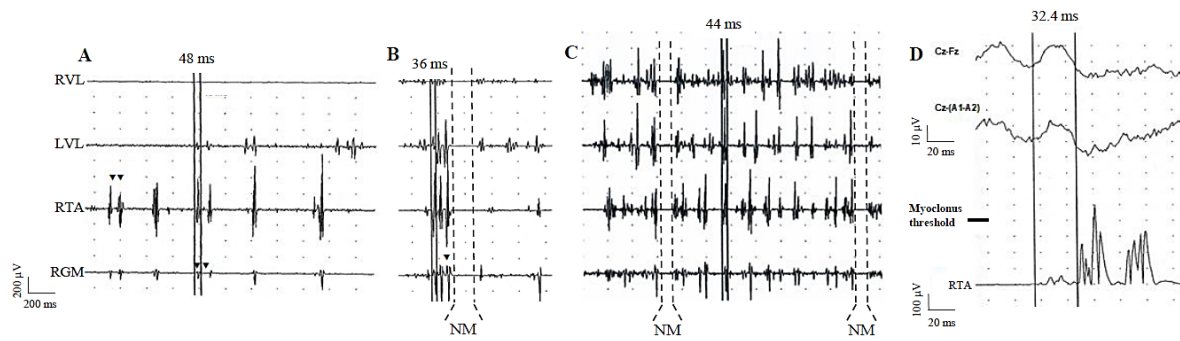
Supplementary material 1



Standard EEG recording.

Common average reference montage with 21 scalp electrodes and high pass 0.5 Hz, low pass 70 Hz, notch filter 50 Hz. EMG electrode (signal at the bottom) is placed on the right lower limb and EMG signal is band-pass filtered at 20-200 Hz. Note the polyspike-waves (arrowheads) located over frontal electrodes mainly median (Fz) and EMG bursts (arrows) associated with each interictal epileptic activity. On the right, a 2D-map of EEG amplitude topography of interictal epileptic activities (scale bar in μV).

Supplementary material 2



Polygraphic lower limbs EMG recording (A, B, and C) and EEG-EMG polygraphic recording with EEG jerk-locked back averaging (D). (A) During rest, note the doublet myoclonic jerks (arrowheads) and the short myoclonus duration of 48 ms (continuous lines). (B) During right leg extension, note the triplets myoclonic jerks (arrowheads) and the short myoclonus duration of 36 ms (continuous lines). (C) During orthostatism, note the increase in frequency and amplitude of the myoclonic jerks and the short myoclonus duration of 44 ms (continuous lines). In (B) and (C), synchronous negative myoclonus are emphasized by discontinuous lines with 'NM' marker and have a longer duration > 100 ms. (D) EEG jerk-locked back-averaging of 113 myoclonic jerks on the right *tibialis anterior* muscle during orthostatism. Note the premyoclonic cortical potential over the central median electrode with a delay of 32.4 ms before jerks. The amplitude threshold for myoclonus detection was set at 400 μV. LVL: left *vastus lateralis*, RGM: right *gastrocnemius medialis*, RTA: right *tibialis anterior*, RVL: right *vastus lateralis*

Effectiveness of electroconvulsive therapy in Lance-Adams syndrome

G. Vellieux, E. Apartis, V. Degos, P. Fossati, V. Navarro

Section 1

Clinical evaluation at baseline status (before a seizure)

*Note the negative myoclonus on lower limbs preventing the patient
to stand alone and to walk.*

*Note also the positive myoclonic jerks on lower limbs when the patient
tries to place her feet on the wheelchair*

Section 2

Clinical evaluation after a generalized seizure

*Note the dramatic improvement of lower limbs myoclonus
allowing the patient to walk*

La vidéo *Supplementary material 3* est disponible à l'adresse suivante :

<https://zenodo.org/records/7620808>

Supplementary material 4

Electroconvulsive therapy protocol

Equipment

- ⇒ MECTA SpECTrum 5000Q ECT Device

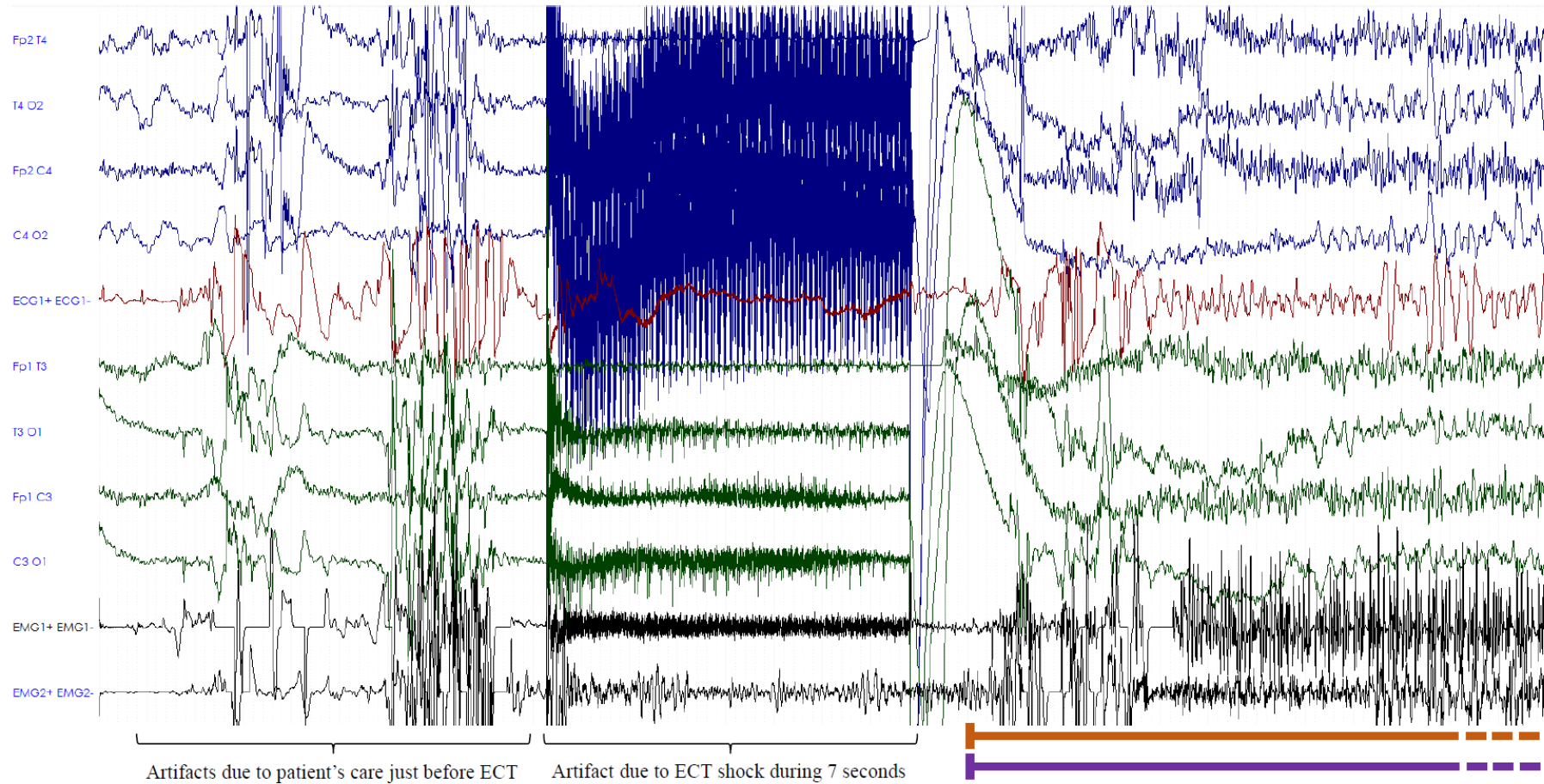
Drugs used for anesthesia and curarization under cardiorespiratory monitoring

- ⇒ Etomidate and/or propofol
- ⇒ Suxamethonium

Stimulations protocol

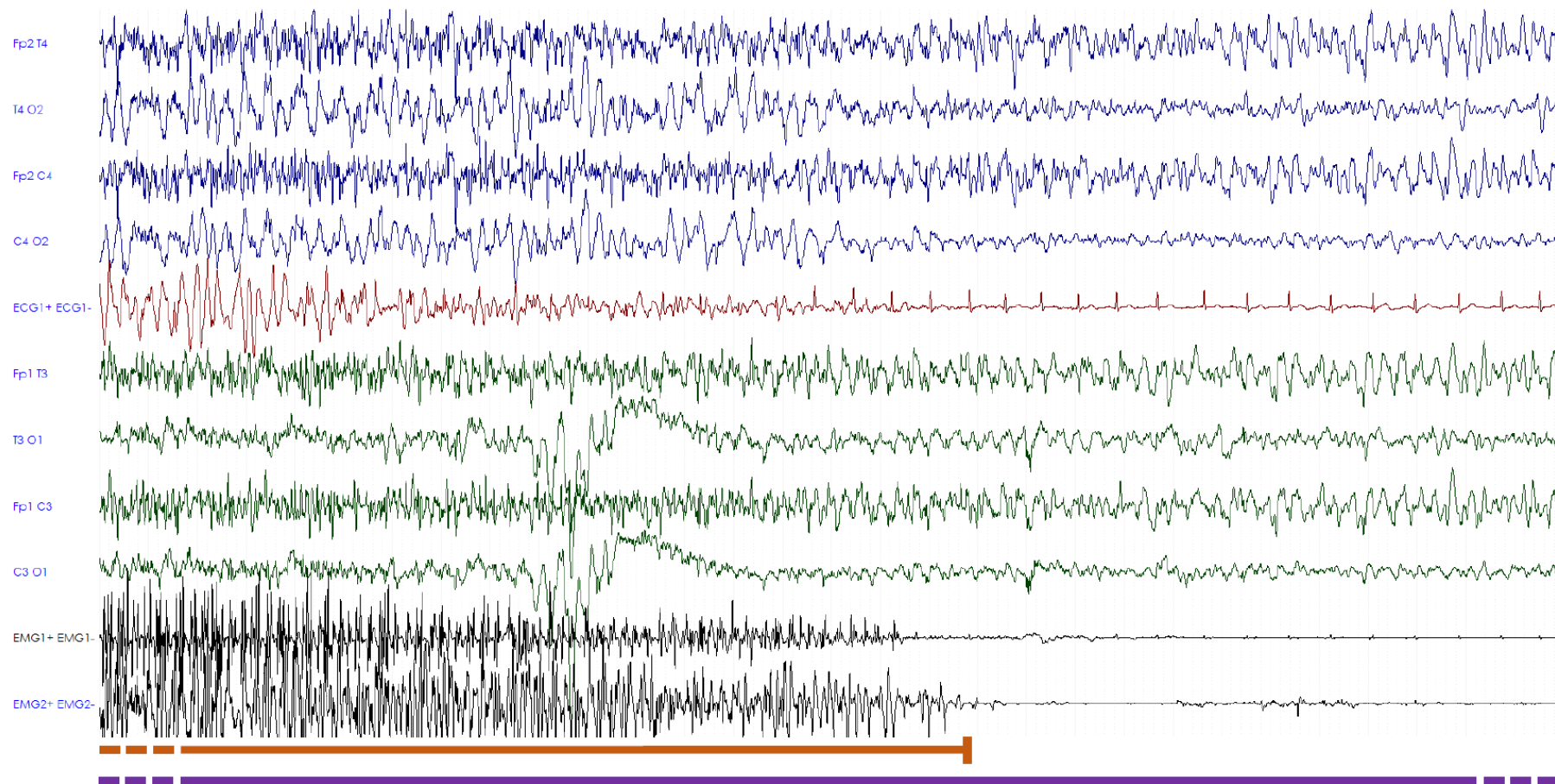
- ⇒ Pulse duration : 0.5 msec
- ⇒ Frequency : 40-50 Hz
- ⇒ Stimulation duration : 7-8 sec
- ⇒ Delivered current : 800-900 mA
- ⇒ ECT procedure
 - Bilateral temporal electrode placement
 - Dose titration to determine the seizure threshold at initial treatment
 - Stimulus dosing at subsequent treatments of 1.5 times the seizure threshold

Supplementary material 5 - A



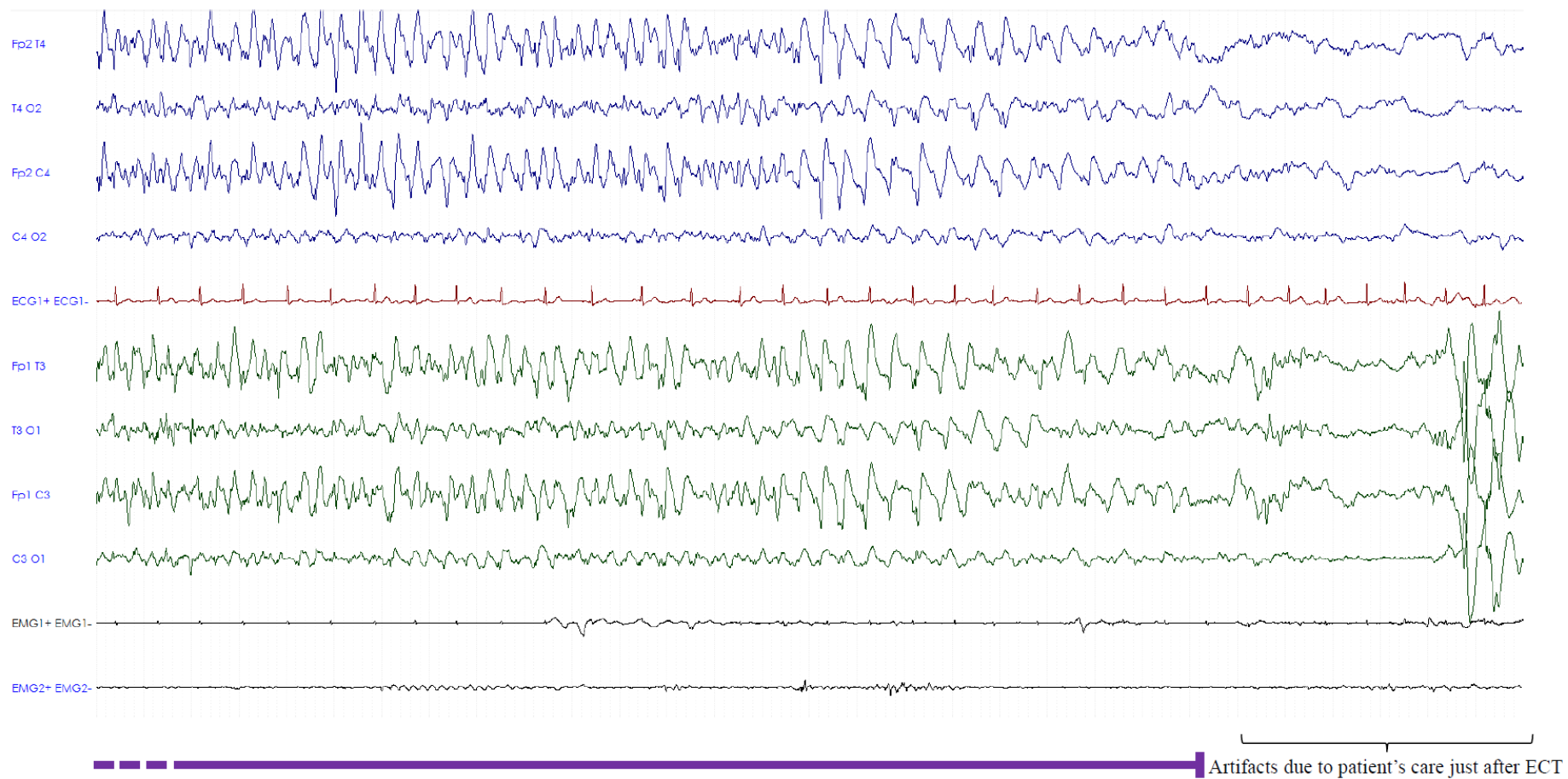
EEG-EMG monitoring during the first electroconvulsive therapy. EEG signal is recorded with 8 scalp electrodes, band-pass filter 0.53-70 Hz, notch 50 Hz, scale 100 μ V/cm. EMG signal is recorded with 2 surface electrodes, EMG1 is on the left upper limb and EMG2 is on the right lower limb, band-pass filter 10-200 Hz, scale 500 μ V/cm. Clinical seizure is underlined with orange bar and EEG seizure is underlined with violet bar. The patient received curare to decrease the movement associated to the seizure, but some movements are still detectable based on EMG.

Supplementary material 5 - B



EEG-EMG monitoring during the first electroconvulsive therapy. Clinical seizure (orange bar) ends after 30 seconds while EEG seizure (violet bar) goes on.

Supplementary material 5 - C



EEG-EMG monitoring during the first electroconvulsive therapy. EEG seizure (violet bar) ends after 65 seconds.

III. Revue systématique de la littérature

“Lance-Adams syndrome or chronic posthypoxic myoclonus: a systematic literature review”.

Etude soumise au moment de l’écriture de ce manuscrit.

1. Contexte

Les données rapportées sur les patients atteints d’un LAS sont issues dans la grande majorité des publications de *case reports* ou de courtes séries de cas. Quelques revues ont été publiées, les dernières datant de 2016-2017. Cependant, les données paraissent hétérogènes et peu exhaustives. Il me paraissait indispensable de reprendre l’ensemble des données de la littérature pour synthétiser les connaissances cliniques accumulées depuis la description initiale de cette pathologie, donner des messages clairs aux cliniciens prenant en charge des patients atteints de LAS et essayer d’avancer dans la réflexion physiopathologique sur ce syndrome à l’aide des données des patients.

2. Méthodologie

J’ai réalisé une recherche de la littérature depuis 1963 (date de la publication originale) jusqu’à septembre 2024 sur la base de données Pubmed. J’ai suivi les recommandations PRISMA pour la recherche, l’exclusion et l’inclusion d’études dans la revue. J’ai recueilli de façon systématique toutes les données cliniques, biologiques, histopathologiques, neurophysiologiques, neuroradiologiques et thérapeutiques des patients inclus.

3. Résultats

Un total de 272 patients, rapportés dans 153 études différentes, a été inclus. Cette revue insiste sur le fait que les myoclonies dans le LAS sont très majoritairement d’origine corticale et propose de différencier deux formes cliniques. D’une part, les patients avec des myoclonies post-anoxiques d’action multifocales dont les caractéristiques électrophysiologiques montrent un profil cortical et sans autre symptôme majeur représentent la forme principale de LAS, en lien probablement avec une atteinte post-anoxique corticale assez focale, restreinte au cortex moteur, que l’on pourrait qualifier de « syndrome de Lance-Adams pur ». D’autre part, les

patients avec des myoclonies post-anoxiques associées à d'autres symptômes neurologiques importants (syndrome pyramidal, syndrome extrapyramidal, syndrome cérébelleux, troubles cognitifs invalidants, etc.) représentent une forme plus minoritaire de la pathologie, pouvant alors apparaître en lien avec des lésions cérébrales post-anoxiques plus diffuses, touchant le cortex moteur et d'autres structures corticales et sous-corticales. Des explorations précises des patients peuvent permettre de différencier ces deux formes. Les patients avec un LAS pur souffrant d'un handicap majeur lié à leurs myoclonies en échec thérapeutique pharmacologique pourraient bénéficier de techniques de neuromodulation prometteuses, comme la sismothérapie, afin de faire régresser les myoclonies et diminuer leur handicap.

Title

Lance-Adams syndrome or chronic posthypoxic myoclonus: a systematic literature review

Authors

Geoffroy Vellieux MD^{1,2}, Emmanuelle Apartis MD PhD^{1,3}, Vincent Navarro MD PhD^{1,2,4}

Affiliations

¹ Paris Brain Institute ICM, Inserm, CNRS, Sorbonne Université, F-75013, Paris, France

² AP-HP, EEG Unit, Department of Neurophysiology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

³ AP-HP, Neurophysiology of Movement Disorders Unit, Department of Neurophysiology, Saint-Antoine and Pitié-Salpêtrière Hospitals, Paris, France

⁴ AP-HP, Epilepsy Unit, Department of Neurology, Reference center of rare epilepsies, ERN-EpiCare, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

Authors identifiers

Geoffroy Vellieux : ORCID 0000-0003-2871-0816

Emmanuelle Apartis : ORCID 0009-0002-8787-3076

Vincent Navarro : ORCID 0000-0003-0077-8114

Corresponding author contact

Pr. Vincent Navarro

AP-HP, Epilepsy Unit, Department of Neurology, Reference center of rare epilepsies, ERN-EpiCare, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

vincent.navarro@aphp.fr

+33(0)142161811

Word count

5000

Running title

Comprehensive review of Lance-Adams syndrome

Financial disclosure/Conflict of interest

The authors have nothing to declare concerning the research related to this manuscript.

Funding sources

This work received support from the “Investissements d’avenir” program ANR-10-IAIHU-06 and Fondation Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (EPIRES – Marie Laure Merchandising). GV was supported by Fondation pour la Recherche Médicale (FRM; FDM202106013478).

Key Words

Myoclonus, Lance-Adams syndrome, posthypoxic myoclonus, cardiorespiratory arrest, motor cortex

Abstract

Lance-Adams syndrome (LAS), or chronic posthypoxic myoclonus, is a disabling chronic myoclonic disorder occurring in survivors of brain hypoxic events. Using a systematic methodology for literature search and data acquisition, we extensively reviewed all published cases of LAS since the first original patients were described by JW Lance and RD Adams in 1963. We analyzed the available data of 272 patients extracted from the 153 included studies to summarize the natural history of LAS, outline the full spectrum of this disorder, and deepen our understanding of its underlying mechanisms. Two-thirds of patients suffered from a respiratory hypoxic leading event. The main causes of anoxia were peri-surgery and anesthetic accidents, asthma attacks/bronchospasm, primitive cardiac disorders, and intoxications/drug overdoses. Many patients exhibited a 'pure' LAS, characterized by multifocal action-induced myoclonic jerks predominant to distal limbs. Morphologic brain imaging did not show any specific abnormalities. Neurophysiological evaluations, including electroencephalographic (EEG) recordings, polymyography of myoclonus, and jerk-locked back averaging of myoclonus revealed features of cortical myoclonus in the majority of patients. Both EEG, showing interictal epileptiform discharges on the frontal and central median regions, and brain metabolism imaging, showing hypometabolism on the pericentral regions, indicated that myoclonus in LAS originates within the motor cortex. Some antiseizure medications have shown some effectiveness and certain neuromodulation techniques have promising effects.

Introduction

Chronic posthypoxic myoclonus (PHM) is a severe disorder in survivors of brain hypoxic events. The first patients were described in detail by JW Lance and RD Adams in 1963.^{1,2} They reported four patients who developed myoclonic jerks particularly initiated by intention and voluntary movements after a postanoxic coma. They gave the term ‘intention or action myoclonus’ to this syndrome, as a result of hypoxic encephalopathy. Since then, many other reports have been published under the eponymous Lance-Adams syndrome (LAS). Nowadays, LAS is defined only by clinical features, as a multifocal or generalized, intention/action or stimulus-induced myoclonus occurring after an anoxic insult when patients regain consciousness.^{3,4}

The current literature on LAS mainly consists of case reports or little case series. Many data have been reported covering various fields of this disorder. Besides their interest in helping physicians to manage patients, data on LAS may help better understand its pathophysiological mechanisms, especially the myoclonus generator's cortical and/or subcortical localization.

We aimed to systematically collect data available on patients with LAS to draw the natural history of this disorder, summarize the whole spectrum of this disabling chronic disorder, and gain deeper insights into its underlying mechanisms.

Methodology

We searched for studies published from 1963 to 2024/09/01. This review adhered to the PRISMA guidelines.⁵ We conducted a literature search on the PubMed database using the terms ‘Lance-Adams syndrome’ (search n°1), ‘posthypoxic myoclonus’ (search n°2), ‘postanoxic myoclonus’ (search n°3), ‘post-hypoxic myoclonus’ (search n°4), ‘post-anoxic myoclonus’ (search n°5), ‘post hypoxic myoclonus’ (search n°6), and ‘post anoxic myoclonus’ (search n°7). We removed duplicate articles and studies published in another language than English or French. We screened the titles and abstracts for articles relevant to our review. We excluded studies reporting perinatal anoxia or pediatric patients, and preclinical data or animal models. We did not include the studies for which we could not retrieve the full text. After the full-text screening of retrieved reports, we excluded articles reporting patients with insufficient data to

support a diagnosis of LAS, articles reporting patients with acute PHM/status myoclonus/myoclonus status epilepticus (SE) who did not develop a chronic state of myoclonus suitable with LAS or patients with early death, articles dealing with PHM without reports of originally described patients with LAS, articles reporting large cohorts of patients including patients with LAS but without individual precise data about these patients, and articles dealing with another topic than LAS. Finally, we screened the reference lists of eligible reports and reviews addressing PHM,^{3,4,6,7} and included relevant articles that were missed by our Pubmed searches and that fitted with our inclusion criteria.

For each included study, comprehensive data were extracted regarding (i) characteristics of the anoxic leading event, (ii) clinical features, especially characteristics of myoclonus and other neurological symptoms, (iii) biological data, including blood and cerebrospinal fluid (CSF), (iv) anatomopathological findings with post-mortem human explorations, (v) neurophysiological characteristics, especially electroencephalogram (EEG) recordings, polygraphic electromyographic (EMG) recordings of myoclonus, EEG-EMG coupled analyses such as EEG jerk-locked back averaging (JLBA), somatosensory evoked potentials (SSEP), and long latency reflexes (LLR), (vi) brain imaging findings, including morphologic magnetic resonance imaging (MRI) and functional explorations such as positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), functional MRI (fMRI), and magnetic resonance spectroscopy (MRS), and (vii) pharmacological and non-pharmacological treatments. Data were collected systematically using the same customized spreadsheet for each patient. We were careful not to include duplicate data of patients reported in different studies. A Shapiro-Wilk normality test was performed for each numerical parameter. Normal data are presented as mean \pm standard deviation and non-normal data as median (min – max).

Selected studies

The PRISMA flow diagram is in Figure 1. All articles identified, screened, excluded, and included in this review are available in Supplementary Table 1. We initially identified 687 articles. We removed 388 articles because they were duplicate records or not published in English or French. After screening the remaining 299 records, we obtained 114 eligible reports, and added 38 other studies from reference lists and our cohort study (*in press*). Thus, we included 153 studies, mostly case reports, for a total of 272 patients. The number of patients

who benefited from careful and extended explorations was small. We identified many missing or imprecise data, so we will most often report the number of patients with precise data available for the variable under study. For example, for the sex of the 272 patients included in this review, the data was available (DA) in 247 and further reported as ‘DA 247/272’. Sex was distributed in 57% of men (141 out of 247) and 43% of women (106 out of 247).

General characteristics of the anoxic leading event

Mechanisms and etiologies – *LAS is mainly associated with acute hypoxic respiratory events*

The anoxic event leading to LAS occurred at 43 (15 – 83) years old (DA 249/272). A respiratory arrest/failure without cardiac arrest (CA) was reported in 24% and a CA following a previous respiratory arrest/failure was reported in 41% (DA 192/272, Fig. 2A). Thus two-thirds of patients with LAS suffered from a primary hypoxic respiratory event, leading or not to CA. The causes of the anoxic event were various (DA 216/272, Fig. 2B). The leading etiology was more contextual than mechanistic: peri-surgery/anesthetic accidents were found in 25% of patients, in most cases without a specific mechanism, but rarely reported as associated with intubation/extubation issues, upper airway compression, cardiac tamponade, coronary artery trauma, or laryngitis/laryngeal edema. The second main cause was asthma attack/bronchospasm, found in 17% of patients, rarely associated with pneumothorax, allergic/anaphylactic reaction, pneumonia/bronchitis, or laryngitis/laryngeal edema. Primitive cardiac disorders were the third main cause, in 13% of patients, mainly myocardial infarction, and occasionally arrhythmia, myocarditis, cardiomyopathy, and myocardial stress test. Intoxications and drug overdoses were reported in 10% of patients. Less frequently, we found hanging/strangulation (4%), drowning or diving/snorkeling accidents (4%), thoracic and neck trauma (3%), pulmonary embolism (3%), and choking with a foreign body or mucus plug (2%). No-flow and low-flow periods were very barely reported among patients with CA. However, among all patients included, the total duration of the anoxic event was 15 (1 – 85) minutes (DA 90/272). The postanoxic coma had a duration of 9 (0 – 48) days (DA 130/272).

Clinical features

Characteristics of myoclonus during the acute phase of patients who will further develop LAS – *Spontaneous and reflex generalized myoclonus may appear during coma and convert to action-induced multifocal or generalized myoclonus after regaining consciousness*

The onset delay of myoclonus was 3 (0.2 – 90) days after the anoxic event (DA 121/272, irrespective of two patients reporting a starting point of myoclonus many years after anoxia^{8,9}). Myoclonus appeared during coma in 38% and after regaining consciousness/sedatives weaning in 62% (DA 105/272). Among the patients with myoclonus during coma, jerks were stimuli-induced in 36%, spontaneous in 32%, and both spontaneous and stimuli-induced in 32% (DA 25/40). However, after these patients regained consciousness, jerks were mainly present during action in all (DA 40/40). Moreover, jerks during coma were generalized in 79% and multifocal in 21% (DA 29/40). However, after these patients regained consciousness, jerks were multifocal in 37%, generalized in 37%, and both generalized and multifocal in 26% (DA 35/40). LAS is classically associated with myoclonus after regaining consciousness. However, these data suggest that a few patients who will develop LAS may previously show generalized spontaneous and reflex myoclonus during coma, changing to multifocal action myoclonus predominant to the limbs thereafter. The diagnosis of LAS is nevertheless challenging in comatose patients. Some authors define as “acute” or “early” PHM any patient with myoclonus’ onset during the first hours or days after the anoxic event. The prognosis is heterogeneous among these patients. Some “acute/early” PHM can be related to myoclonus SE, mainly characterized by generalized myoclonus and “malignant” generalized EEG patterns. These are related to severe anoxic-ischemic brain injuries and are usually associated with a poor outcome.¹⁰ However, other patients with “acute/early” PHM may then develop LAS, for some defined as “chronic” PHM, portending a far better prognosis, even if they present with generalized myoclonus in the acute postanoxic period. Moreover, sedatives may delay the myoclonus onset considering that some patients presented their first myoclonic jerks just after the sedatives weaning. Thus, the distinction between “acute/early” and “chronic” PHM to predict the neurological outcome, only defined by the onset of myoclonus, may be confusing for some patients. The use of some neurophysiological biomarkers, particularly the EEG pattern (described in the below dedicated section), may help intensivists in the neurological prognostication of patients with myoclonus during coma who may be labeled as “acute/early” PHM.^{11,12} The early onset of PHM does not invariably predict a poor outcome.^{13,14} The early

identification of patients who might survive and progress to LAS may thus prevent discontinuation of ventilatory support and withdrawal of life-sustaining therapies due to inaccurate prognostication.

Characteristics of myoclonus during the chronic phase – *The main feature of LAS is action-induced multifocal myoclonic jerks predominant to distal limbs associated with lower limbs negative myoclonus*

We studied the features of myoclonus far from the ICU period, in the chronic phase, strictly corresponding to the definition of Lance-Adams syndrome. The data about myoclonus' localization and activation mode presented thereafter are non-mutually exclusive. The myoclonus was mainly multifocal, affecting the upper and lower limbs in 88% (DA 190 and 181/272 respectively). The orofacial area and the trunk were less affected, in 63% and 54% (DA 141 and 131/272 respectively). Finally, the jerks were generalized in 59% (DA 137/272). Among patients with myoclonus affecting the limbs, jerks were more frequent over distal (69%) than proximal (31%) limbs (DA 29/272). A right-left asymmetry was noted in a few. The myoclonus was elicited by action in all patients (DA 211/272). This action myoclonus represented the most common clinical feature of LAS and the main cause of daily disability, strongly impairing the quality of life of patients. Action myoclonus dramatically increased with the precision of the motor tasks, as reported in Lance and Adams' eloquent clinical description, making everyday tasks, such as bringing a cup to the mouth, grasping a small object, and dressing extremely difficult.¹ Moreover, stimuli elicited myoclonus in 81% (DA 146/272). Somatosensory stimuli were the main activation mode of reflex myoclonus, found in 72%, followed by auditory stimuli in 52%, and visual stimuli in 13% (DA 105, 90, and 56/118 respectively). Myoclonus was present during rest in 47% (DA 154/272) and was also elicited by stress, anxiety, and emotional or surprising contexts in a few patients.

Negative myoclonus was reported only in 11% of patients included in this review, including the archetypal cases of Lance and Adams, mainly affecting lower limbs.¹⁵ However, in our recent study of 18 patients, negative myoclonus was found in 44% of them during the clinical exam and in 88% using polymyography of myoclonus.⁹ These postural lapses, occurring while standing or walking, contribute significantly to functional impairment, especially regarding their traumatic consequences and the induced apprehension of walking with the risk of falling, resulting in some patients being confined to wheelchairs.

Other neurological symptoms – *Cerebellar-labeled symptoms, cognitive impairments, and seizures are the main accompanying symptoms*

The main associated symptoms were cerebellar, reported in 55% (DA 110/272). They mainly consisted of walking and gait disturbance in 93% and hypermetric movements in 25% of them. However, myoclonus can disrupt movements so much that it seems very difficult to detect a cerebellar disturbance. In a large cohort of 18 patients extensively examined, we only identified one patient with a definite cerebellar syndrome,⁹ questioning the presence of such syndrome in previous reports. Secondly, cognitive deficits were also reported in 50% (DA 120/272). They mainly consisted of memory impairment in 33%, attention deficit in 18%, dysexecutive syndrome in 15%, and language impairment in 12% of patients with cognitive impairments. The presence or absence of seizures was reported in some patients (DA 140/272). Among the 57 patients with seizures, semiology was reported in 45 of them. Patients had only generalized seizures in 89%, focal seizures in 7%, and both generalized and focal seizures in 4%. Nine patients strikingly showed myoclonus decrease after spontaneous generalized seizures.^{9,16,17} In a few patients, other motor symptoms were reported such as pyramidal syndrome, extrapyramidal syndrome, motor deficit, or movement disorders other than myoclonus. Finally, disorders of consciousness were very rarely reported.

Biological findings

Blood explorations – *LAS is not associated with any specific blood abnormalities*

Blood sample results were available in 29 patients and were normal in most patients. It rarely showed abnormalities related to the etiology of anoxia or usual metabolic abnormalities in critically ill patients. The neuron-specific enolase between one to three days after the anoxic event was 27.2 (5.7 – 115) ng/ml (DA 18/272).

CSF explorations – *CSF compounds related to serotonin metabolism may show some defects*

The CSF features, obtained within a wide acquisition delay among patients, were found in 26 patients. Standard cellular and biochemical analyses identified normal results in seven, and hypoproteinorachia and hyperproteinorachia in one each (DA 9/272). Before any serotonergic therapy, the tryptophan (precursor of serotonin) dosage was normal in all the tested patients and the 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA, main metabolite of serotonin) dosage was either normal in around half of the tested patients or decreased/undetectable in the others (DA 19/272).

These low CSF levels of serotonin metabolites, associated with the partial positive response to some serotonergic treatment described in the dedicated section, may suggest the contribution of serotonergic neurons' damage or dysfunction in LAS.

Anatomopathological findings

Post-mortem human explorations – *LAS is not associated with any obvious histopathological abnormalities*

We only found two studies reporting post-mortem histology of patients with LAS that did not show similar results. One found severe widespread neuronal loss and astrocytic gliosis in basal ganglia, especially the subthalamus nucleus (STN) and the ventrolateral (VL) nucleus of the thalamus, and in the pontine reticular formation, and discrete lesions in the frontal cortex.¹⁸ The other study only showed limited lesions in the parieto-occipital cortex, putamen, and caudate nucleus.¹⁹

Neurophysiological characteristics

EEG during the acute phase – *Early EEG may show poor prognosis patterns or even central midline interictal epileptiform discharges*

At least one EEG performed during the ICU period (“early EEG”) was reported in 56/272 patients. The mean delay of early EEG acquisition was 2.0 (0.5 – 10) days (DA 50/56). The background activity was slowed in 59%, masked by a SE in 17%, normal in 15%, with burst-suppression (BS) patterns in 7%, and with alpha coma pattern in 2% of patients (DA 41/56). Interictal epileptiform discharges (IED) were found in 63% (DA 40/46), after the exclusion of those with SE and BS. These IED were localized in the central midline region in 80%, were generalized in 16%, and recorded in the bilateral frontal regions in 4% (DA 25/25). Among patients without SE and BS and with myoclonus during EEG, jerks were always associated with IED in 70% (DA 10/12). These findings suggest that EEG may provide valuable information precociously after anoxia as the typical central midline localization of IED may appear early in the natural history of patients with LAS, making it a precious tool for early prognostication.^{20,21} Moreover, it suggests that, although very rare, some patients with initially poor prognosis EEG patterns, such as BS or alpha coma, may survive and develop LAS.

EEG during the chronic phase – *LAS is associated with frontal and central median interictal epileptiform discharges*

At least one EEG was performed far from the acute period (“late EEG”) in 146/272 patients, with a wide acquisition delay among patients. Overall, the midline electrodes were included in the EEG montage in 39% of patients whereas they were not included in 6%. This information was lacking in the remaining 55% of patients. We found that IED were present in 54% of patients (DA 136/146). The IED were recorded over the frontal-central midline electrodes (Fz and Cz) and to a lesser extent frontal and central suprasylvian electrodes (F3, F4, C3, and C4), anatomically located on the motor cortical areas (Fig. 3A), or were generalized with central predominance in 82% (DA 60/73). A quantitative analysis of the IED amplitude peak confirmed this localization and showed a significant and positive correlation between the durations of IED and myoclonic jerks.⁹ For the other 46% of patients without reported IED, the midline electrodes’ recording was lacking in 75% of them. The IED have probably been missed in these patients, especially if they are of low amplitude. We thus strongly recommend including midline electrodes, especially Fz, Cz, and Pz, during the EEG recording of patients with myoclonus after anoxia to provide the most accurate diagnosis. In the majority of recordings, IED were spikes and spike-and-waves. Polyspikes and polyspikes-and-waves were also present but less common. Interestingly, sleep revealed midline IED that were absent during wake in one patient,²² and increased the frequency of IED compared to wake in others.⁹ On the contrary, sleep reduced IED in one patient.²³ Among the 14 patients without any IED on the early EEG, IED were identified in two of the three patients who had a late EEG.^{24,25}

Intracranial EEG stereotactic study was performed in one patient and recorded various cortical and subcortical areas.¹⁶ In the motor cortical area, a spike preceded each spontaneous myoclonic jerk of the feet, the face, or the tongue. The motor cortical spikes were followed, and never preceded, by spikes in the VL nucleus of the thalamus. The motor cortex stimulation triggered a myoclonic jerk in the corresponding muscular territory in a delay similar to the latency between the spontaneous spikes and jerks. Moreover, the motor cortex stimulation triggered a spike in the VL. Finally, the stimulation of the VL did not modify the cortical activity and did not determine myoclonus.

Polymyography of myoclonus – *LAS is mainly associated with short-duration muscular jerks and longer electrical silences*

Polymyography was performed only in 56/272 patients with most of the time very little available data. The main information that could be extracted from polymyography was the

duration of myoclonic jerks available in 27 patients. It extended from 20 to 200 ms during action (DA 22/27), 10 to 50 ms during rest (DA 9/27), and 20 to 400 ms in response to stimuli (DA 11/27), but was < 50 ms in most cases (Fig. 3B). The topographic muscular activation pattern was rarely reported. In most of the patients, a down-descending pattern suitable with corticospinal conduction was observed,^{9,26} whereas few showed an up-ascending pattern of myoclonus.²⁶⁻²⁹ Electromyographic electrical silences, corresponding to the clinical negative myoclonus as the cessation of muscular activity, were recorded in 25 patients and lasted from 30 to 500 ms (Fig. 3B), always following positive myoclonus,⁹ and simultaneous with the slow waves of the EEG spike-and-waves.³⁰

Coupled EEG-EMG analyses with JBLA – Myoclonic jerks in LAS are associated with a premyoclonic cortical potential

Coupled EEG-EMG analyses with the JLBA method were reported only in 49/272 patients. A time-locked premyoclonic potential over the contralateral or median sensorimotor cortical area was found in 90% of patients (DA 49/49) (Fig. 3C). Interestingly, 93% of the patients with no IED on the late EEG showed a time-locked premyoclonic cortical potential (DA 14/63).

The absence of identification of a premyoclonic potential does not mean that myoclonus is not of cortical origin. First, the cortical event amplitude may be too low to be registered considering the EEG background activity.³¹ Second, when cortical myoclonus occurs rhythmically, the JLBA method may fail to detect any significant cortical activation before the jerks or may dramatically attenuate its amplitude or modify its shape, thereby reducing the sensitivity and specificity of the technique.³²

Evoked potentials findings – LAS is sometimes associated with giant SSEP and exaggerated LLR

Results of SSEP and LLR studies were available only in 29 and 15 patients respectively and showed giant SSEP in 28% and an exaggerated transcortical long-loop reflex in 27% (Fig. 3D). The major bias of these findings is the concomitant use in many patients of one or more antiseizure medications (ASM) which can decrease cortical hyperexcitability and modify functional explorations of cortical excitability.³³

Finally, one patient was explored with paired-pulse transcranial magnetic stimulation.³⁴ It showed a decrease in the amplitude of short intracortical inhibition and an increase in the amplitude of long intracortical inhibition and intracortical facilitation, raising the role of a decreased intracortical GABA inhibition in cortical pathology.

Myoclonus generator's localization – *LAS is mainly associated with cortical myoclonus*

The myoclonus generator's localization was rarely assessed by the authors of the studies included in this work (DA 64/272). It was cortical in 80%, cortical and subcortical in 9%, subcortical reticular in 8%, and associated with another mechanism in 3%, according to authors.

Brain imaging findings

Morphologic MRI – *LAS is not associated with any specific morphologic abnormalities*

Findings from morphologic brain MRI were available in 111/272 patients. The MRI was performed during the acute period (“early MRI”) in 41 patients with a delay of 6 (0 – 26) days after the anoxic event (DA 29/41). It was described as normal/with no acute lesions in 59% and abnormal/with acute lesions in 41% of cases. Among the 17 patients with an abnormal early MRI, imaging found, in a non-mutually exclusive way, mainly signal abnormalities related to hypoxic lesions in DWI and/or T2/T2-FLAIR and/or T1 in basal ganglia in 59% (in the striatum, lenticular nucleus, putamen, globus pallidus, or without anatomical details), thalami in 29% (in pulvinar or without anatomical details), cortex in 24% (in frontal, perirolandic, parietal, insular, or occipital areas) and cerebellum in 6%.

A morphologic brain MRI was performed far from the acute period (“late MRI”) in 60/111 patients, with a wide acquisition delay among patients. It was described as normal in 33% and abnormal in 67% of cases. Among the 40 patients with an abnormal late MRI, imaging found, in a non-mutually exclusive way, mainly atrophy in 53% of cases (diffuse in almost all cases) and various signal abnormalities in 28% of patients. In most cases, hyper/hypointensities were located in subcortical structures: basal ganglia, white matter (WM) with various localizations (including the pyramidal tract), and brainstem. Cortical structures were more rarely affected. Finally, 25% of patients also had strokes, lacuna, or nonspecific microvascular ischemic changes. We found very few patients who benefited from iterative brain MRI that revealed different evolutionary profiles: no signs of hypoxic encephalopathy,^{9,35,36} regression of cerebellar and thalamic hyperintensities,³⁷ emergence of hyperintensities in subcortical structures,³⁸⁻⁴⁰ persistence of basal ganglia hyperintensities with appearance of atrophy,³⁸ or emergence/increase of brain atrophy.^{17,41}

Functional explorations – *Heterogeneous brain metabolic patterns are found in LAS but motor and pericentral hypometabolism seems predominant*

Functional brain imaging was performed in 27/272 patients. The 22 PET exams were performed in a wide range of delays after the anoxic event, from 51 days to 25 years. Results were abnormal for all and showed various patterns of hypo and hypermetabolism. An increase in glucose metabolism was found in bilateral medial temporal lobes, pontine tegmentum, mesencephalon, and VL nucleus of the thalamus in a series of seven patients.⁴² Moreover, a decrease in glucose metabolism was found in a few other patients in different cortical and subcortical regions, making it difficult to highlight a hypometabolism pattern in LAS. However, our recent cohort study including PET data in ten patients showed a significant and common pattern of hypometabolism in the motor and pericentral areas using volume-of-interest and voxel-wise analyses.⁹ Five SPECT exams were performed from 20 to 330 days after the anoxic event. One exam was normal, and the others showed various patterns of hypo- and hyperperfusion in various brain cortical areas, basal ganglia, and cerebellum, but without any common pattern.

A fMRI was performed in two patients: increase in BOLD effect of bilateral cortical areas, particularly the legs' motor cortex, more robustly enhanced with action for one,⁴³ and increased functional connectivity between motor and supplementary motor cortex to various parietal and temporal cortical areas compared to controls for the other.²⁵

Magnetic resonance spectroscopy was reported in seven patients showing normal results,⁹ or various patterns of spectroscopic changes: mild to moderate reduction of N-acetyl-aspartate (NAA) in both hippocampi,⁴⁴ decrease of the NAA/creatine ratio in the posterior cingulate gyrus and the parietal WM,⁴¹ or moderate decrease of NAA in the right thalamus and the left insular cortex.⁹

Finally, one patient was explored using diffusion tensor imaging.³⁴ It showed a decrease in the fractional anisotropy and an increase in the mean diffusivity (MD) in the pediculopontine nucleus, and an increase in the MD of the right red nucleus, thalamus, and left STN compared to controls.

Treatment

Pharmacological interventions – *Benzodiazepines and some ASM decrease myoclonus*

Many pharmacological treatments, mainly ASM, have been tried in patients with LAS. No large randomized controlled treatment trials are available. Therapeutic effects were always reported in descriptive terms giving only an approximation of the drugs' effectiveness. Thus, we must be cautious concerning the precision of the data extracted from the included studies. Details concerning the use and positive effect on myoclonus of the most prescribed treatments are provided in Figure 4. The three most commonly used drugs, in more than a hundred patients each, were clonazepam, valproate, and levetiracetam, each with a positive effect ratio (among the patients with available efficacy data) of 76%, 58%, and 69%. Piracetam improved almost half of the patients. We also identified reports suggesting high positive effect ratios of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) (75%), the immediate precursor of serotonin (5-HT), from studies mainly published in the 70s and 80s, and oxybate (100%), the sodium salt of gamma-hydroxybutyrate which is a derivative of gamma-aminobutyric acid, from studies published during the 2000s and 2010s. Patients whose myoclonus decreased with oxybate were also alcohol-responsive. More recently, a positive effect on myoclonus was reported with perampanel and lacosamide, in 91% and 64% of patients. However, these later findings rely on the reports of a small number of patients.

Some drugs worsened myoclonus in a few patients: haloperidol, levopromazine, chlorpromazine, dihydroergotamine, tryptophan, 5-HTP, methysergide, valproate, and lamotrigine. We did not find any reports mentioning the worsening of myoclonus with sodium-channel blockers like carbamazepine or phenytoin, whereas it is a common finding in our opinion.

Besides their clinical positive effects, clonazepam,^{26,30,45,46} diazepam,⁴⁶ levetiracetam,⁴⁷ valproate,⁴⁸ and 5-HTP^{49,50} were reported to reduce IED and even normalize EEG recordings in a few patients. In one case, levetiracetam was also reported to suppress the jerk-locked cortical responses on JBLA.⁵¹ Moreover, in very few patients, some authors reported that the therapy with 5-HTP induced an increase in the CSF levels of 5-HTP, 5-HT, or 5-HIAA,^{49,50,52,53} the therapy with valproate an increase/normalization of the CSF 5-HIAA level,⁵⁴ and the therapy with both 5-HTP and valproate an increase in the CSF levels of tryptophan and 5-HIAA.⁵⁵

In addition, we did not identify enough findings on drug tolerance and long-term retention, except our work which showed that levetiracetam, valproate, clonazepam, zonisamide, and perampanel had better long-term retention rates than those of other drugs.⁹

Nevertheless, many patients with LAS continue to present severe myoclonus and disability despite the combination of ASM.

Non-pharmacological interventions – *Some invasive or non-invasive neuromodulation techniques may improve patients with LAS*

Non-pharmacological approaches were reported in medication-refractory patients. Two patients, including the one who benefited from a stereotactic study previously described, had unilateral destruction of the VL nucleus of the thalamus that did not show any clear efficacy.^{16,56} Ten patients, reported in as many case reports from different teams, benefited from deep brain stimulation (DBS), all with bilateral globus pallidus internus (GPi) stimulation,⁵⁷⁻⁶⁴ except one with unilateral GPi stimulation,⁶⁵ and one with bilateral STN stimulation.⁶⁶ According to the authors, three had cortical myoclonus, one had cortical and subcortical myoclonus, and one had non-cortical myoclonus. The assumed localization of the myoclonus generator for the five others was not specified. The DBS showed a decrease, even suppression, of myoclonus in seven of these patients, according to the Unified Myoclonus Rating Scale,⁶⁷ especially the action myoclonus section, assessed before and after implantation. This clinical improvement allowed a reduction in ASM therapy in some cases. In two other patients, DBS was ineffective. For the last one, the result of DBS was not reported. Interestingly, one of the patients who showed an improvement of myoclonus with bilateral GPi DBS had frequent generalized IED on the EEG recorded before DBS. The EEG performed five years after the DBS implantation did not show any IED (with stimulation off).⁶⁴

Finally, we recently reported the major improvement of cortical action myoclonus in a patient with refractory LAS using iterative electroconvulsiotherapy, to reproduce spontaneous generalized seizures that also led to myoclonus decrease.¹⁷ It may represent a promising treatment that should be further evaluated in some selected patients with LAS.

Conclusion

Our review described the specific clinical and neurophysiological features of Lance-Adams syndrome, together with non-specific imaging and biological findings, and stressed the different therapeutical options. Most patients with LAS suffered from a primary hypoxic event. Some

patients with LAS experienced myoclonus very soon after anoxia, before awakening, with a semiology quite different as myoclonus was more likely to be generalized and stimuli-induced during the coma period than after awakening. Early EEG recordings during coma might already show the LAS characteristic pattern of frontal/central midline epileptiform discharges which may help intensivists refrain from withdrawing life-sustaining therapies for patients with myoclonus after anoxia.

Myoclonus of patients with LAS mainly consists of action-induced multifocal myoclonic jerks predominant to distal limbs and face and has overwhelmingly the features of cortical myoclonus. The localization of EEG epileptiform discharges and brain imaging metabolic patterns suggest that this cortical myoclonus originates within the motor cortex. Thus, we may conclude that the chronic posthypoxic multifocal action-induced myoclonus with electrophysiological features of a cortical generator is the main form of LAS and is related to a restricted and focal hyperexcitability of the motor cortex. This condition may be referred to as “pure Lance-Adams syndrome”. Moreover, some patients may present, in addition to posthypoxic myoclonus, other symptoms (i.e. pyramidal, extrapyramidal, or definite cerebellar syndrome, disorders of consciousness, cognitive deficit, or others) related to broader brain posthypoxic lesions. This condition may be called “Lance-Adams syndrome plus” (Fig. 5). Thorough clinical, electrophysiological, and neuroradiological explorations may help differentiate between these two conditions. Patients with pure LAS, who remain severely disabled despite adjusted ASM, may benefit from promising neuromodulation techniques that can have a significant effect on myoclonus-related disability.

Data Availability Statement

The data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Authors' roles

GV contributed to the design of the study, execution of the literature searches, acquisition and analysis of the data, writing of the manuscript, and conception of the figures. EA contributed to the critical review and editing of the manuscript and figures. VN contributed to the design of the study and the critical review and editing of the manuscript and figures.

Financial disclosures for the previous 12 months

GV has no financial disclosures to report.

EA has no financial disclosures to report.

VN reports personal fees from UCB Pharma, Eisai, Jazz, Angelini Pharma, and Neuraxpharm, outside the submitted work.

References

1. Lance JW, Adams RD. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain*. 1963;86(1):111-136. doi:10.1093/brain/86.1.111
2. Wijdicks EFM. Looking back at the Lance–Adams syndrome: uncommon and unlike. *Neurocrit Care* 2024;41(2):695-699. doi:10.1007/s12028-021-01437-4
3. Gupta HV, Caviness JN. Post-hypoxic myoclonus: current concepts, neurophysiology, and treatment. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 2016;6:409. doi:10.7916/D89C6XM4
4. Freund B, Kaplan PW. Post-hypoxic myoclonus: differentiating benign and malignant etiologies in diagnosis and prognosis. *Clin Neurophysiol Pract* 2017;2:98-102. doi:10.1016/j.cnp.2017.03.003
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
6. Frucht S, Fahn S. The clinical spectrum of posthypoxic myoclonus. *Mov Disord* 2000;15(S1):2-7. doi:10.1002/mds.870150702
7. Hallett M. Physiology of human posthypoxic myoclonus. *Mov Disord* 2000;15(S1):8-13. doi:10.1002/mds.870150703
8. Krauss GL, Bergin A, Kramer RE, Cho YW, Reich SG. Suppression of post-hypoxic and post-encephalitic myoclonus with levetiracetam. *Neurology* 2001;56(3):411-412. doi:10.1212/wnl.56.3.411
9. Vellieux G, Apartis E, Baudin P, et al. Multimodal assessment of the origin of myoclonus in Lance-Adams syndrome. *In press*.
10. Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67(2):203-210. doi:10.1212/01.wnl.0000227183.21314.cd

11. Aicua Rapun I, Novy J, Solari D, Oddo M, Rossetti AO. Early Lance–Adams syndrome after cardiac arrest: prevalence, time to return to awareness, and outcome in a large cohort. *Resuscitation* 2017;115:169-172. doi:10.1016/j.resuscitation.2017.03.020
12. Sandroni C, D'Arrigo S, Nolan JP. Prognostication after cardiac arrest. *Crit Care* 2018;22(1):150. doi:10.1186/s13054-018-2060-7
13. Freund BE, Kaplan PW. Neurophysiological and clinical correlates of acute posthypoxic myoclonus. *J Clin Neurophysiol* 2023;40(2):117-122. doi:10.1097/WNP.0000000000000937
14. Nutma S, Ruijter BJ, Beishuizen A, et al. Myoclonus in comatose patients with electrographic status epilepticus after cardiac arrest: corresponding EEG patterns, effects of treatment and outcomes. *Resuscitation* 2023;186:109745. doi:10.1016/j.resuscitation.2023.109745
15. Lance JW, Adams RD. Negative myoclonus in posthypoxic patients: historical note. *Mov Disord* 2001;16(1):162-163. doi:10.1002/1531-8257(200101)16:1<162::AID-MDS1029>3.0.CO;2-9
16. Lhermitte F, Talairach J, Buser P, et al. Postanoxic-action and intention myoclonus. Stereotaxic study and destruction of the lateral ventral nucleus of the thalamus. *Rev Neurol (Paris)* 1971;124(1):5-20
17. Vellieux G, Apartis E, Degos V, Fossati P, Navarro V. Effectiveness of electroconvulsive therapy in Lance-Adams syndrome. *Brain Stimul* 2023;16(2):647-649. doi:10.1016/j.brs.2023.03.004
18. Castaigne P, Cambier J, Escourolle R, Cathala HP, Lecasble R. Observation anatomo-clinique d'un syndrome myoclonique post-anoxique. *Rev Neurol (Paris)* 1964;111(1): 60-73
19. Masson M, Prier S, Henin D. Etude neuropathologique d'un cas de myoclonies d'intention et d'action post anoxiques. *Rev Neurol (Paris)* 1975;135(12):923-924.

20. Elmer J, Rittenberger JC, Faro J, et al. Clinically distinct electroencephalographic phenotypes of early myoclonus after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2016;80(2):175-184. doi:10.1002/ana.24697
21. Dhakar MB, Sivaraju A, Maciel CB, et al. Electro-clinical characteristics and prognostic significance of post anoxic myoclonus. *Resuscitation* 2018;131:114-120. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.06.030
22. Polygraphic study of dyssynergia cerebellaris myoclonica (Ramsay-Hunt syndrome) and of the intention myoclonus (Lance-Adams syndrome) during sleep. *Eur Neurol* 1973;9(2):105-20. doi:10.1159/000114217
23. Zheng J, Storad Z, Al-Chalabi M, et al. Lance-Adams syndrome: case series and literature review. *Clin Neurophysiol Pract* 2023;8:187-193. doi:10.1016/j.cnp.2023.08.002
24. Fau S, Garrel S, Perret J. Post-anoxic myoclonus and similar myoclonic syndromes. Search for a common denominator. *Encephale* 1969;58(2):158-178
25. Park KM, Han YH, Kim TH, et al. Increased functional connectivity between motor and sensory cortex in a patient with Lance–Adams syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;139:241-243. doi:10.1016/j.clineuro.2015.10.021
26. Chadwick D, Hallett M, Harris R, Jenner P, Reynolds EH, Marsden CD. Clinical, biochemical, and physiological features distinguishing myoclonus responsive to 5-hydroxytryptophan, tryptophan with a monoamine oxidase inhibitor, and clonazepam. *Brain* 1977;100(3):455-487. doi:10.1093/brain/100.3.455
27. Hallett M, Chadwick D, Adam J, Marsden CD. Reticular reflex myoclonus: a physiological type of human post-hypoxic myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40(3):253-264. doi:10.1136/jnnp.40.3.253

28. Brown P, Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. A case of postanoxic encephalopathy with cortical action and brainstem reticular reflex myoclonus. *Mov Disord* 1991;6(2):139-144. doi:10.1002/mds.870060209
29. Werhahn KJ, Brown P, Thompson PD, Marsden CD. The clinical features and prognosis of chronic posthypoxic myoclonus. *Mov Disord* 1997;12(2):216-220. doi:10.1002/mds.870120212
30. Boudouresques J, Roger J, Khalil R, et al. 2 cases of the Lance and Adams syndrome. Therapeutic action of RO-05-4023. *Rev Neurol (Paris)* 1971;125(4):306-309.
31. Cassim F, Houdayer E. Neurophysiology of myoclonus. *Neurophysiol Clin* 2006;36(5-6):281-291. doi:10.1016/j.neucli.2006.10.001
32. Apartis E, Vercueil L. To jerk or not to jerk: a clinical pathophysiology of myoclonus. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172(8-9):465-476. doi:10.1016/j.neurol.2016.07.013
33. Lanzone J, Boscarino M, Ricci L, et al. The effects of antiepileptic drugs on high-frequency oscillations in somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2020;131(8):1917-1924. doi:10.1016/j.clinph.2020.05.022
34. Song J, Kang W, Ohn SH, Jung KI, Bashir S, Yoo WK. An exploration of the neural network of Lance-Adams syndrome: a case report. *Brain Neurorehabil* 2020;14(1):e1. doi:10.12786/bn.2021.14.e1
35. Katsuki M, Narita N, Yasuda I, Tominaga T. Lance-Adams syndrome treated by perampanel in the acute term. *Cureus* 2021;13(3):e13761. doi:10.7759/cureus.13761
36. Angeles-Sistac D, Izura-Gomez M, Barguilla-Arribas A, Sierra-Marcos A, Moran-Chorro I. Lance-Adams syndrome in the intensive care unit: a case report. *Cureus* 2024;16(4):e58241. doi:10.7759/cureus.58241

37. Ferlazzo E, Gasparini S, Cianci V, Cherubini A, Aguglia U. Serial MRI findings in brain anoxia leading to Lance–Adams syndrome: a case report. *Neurol Sci* 2013;34(11):2047-2050. doi:10.1007/s10072-013-1356-2
38. Scheibe F, Neumann WJ, Lange C, et al. Movement disorders after hypoxic brain injury following cardiac arrest in adults. *Eur J Neurol* 2020;27(10):1937-1947. doi:10.1111/ene.14326
39. Ghosh R, Maity A, Biswas U, Das S, Benito-León J. Lance-Adams syndrome: an unusual complication of snakebite envenomation. *Toxicon* 2022;209:50-55. doi:10.1016/j.toxicon.2022.02.008
40. Krishnaiengar SR, Cruz-Saavedra L, Lavu VS, Bautista RE. Lance Adams syndrome in the setting of COVID-19 pneumonia. *Cureus* 2024;16(5):e60621. doi:10.7759/cureus.60621
41. Szczepańska A, Dziadkowiak E, Bladowska J, Kipiński L, Budrewicz S, Koszewicz M. The usefulness of quantitative EEG and advanced MR techniques in the monitoring and long-term prognosis of Lance-Adams syndrome. *Front Neurol* 2019;10:214. doi:10.3389/fneur.2019.00214
42. Frucht SJ, Trost M, Ma Y, Eidelberg D. The metabolic topography of posthypoxic myoclonus. *Neurology* 2004;62(10):1879-1881. doi:10.1212/01.WNL.0000125336.05001.23
43. Huang HC, Chen JC, Lu MK, Chen JM, Tsai CH. Post-hypoxic cortical myoclonus mimicking spinal myoclonus - electrophysiological and functional MRI manifestations. *Eur J Neurol*. 2011;18(1):e4-e5. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03186.x
44. Zhang YX, Liu JR, Jiang B, et al. Lance-adams syndrome: a report of two cases. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007;8(10):715-720. doi:10.1631/jzus.2007.B0715
45. Witte OW, Niedermeyer E, Arendt G, Freund HJ. Post-hypoxic action (intention) myoclonus: a clinico-electroencephalographic study. *J Neurol* 1988;235(4):214-218. doi:10.1007/BF00314349

46. Coletti A, Mandelli A, Minoli G, Tredici G. Post-anoxic action myoclonus (Lance-Adams syndrome) treated with levodopa and GABAergic drugs. *J Neurol* 1980;223(1):67-70. doi:10.1007/BF00313141
47. Bozic K, Gebauer-Bukurov K, Sakalas L, Divjak I, Jesic A. Improvement of post-hypoxic action myoclonus with levetiracetam add-on therapy: a case report. *Vojnosanit Pregl* 2014;71(5):515-519.
48. Bruni J, Willmore LJ, Wilder BJ. Treatment of postanoxic intention myoclonus with valproic acid. *Can J Neurol Sci* 1979;6(1):39-42. doi:10.1017/S0317167100119341
49. Lhermitte F, Marteau R, Degos CF. Pharmacological analysis of a new case of intention and action myoclonia. *Rev Neurol (Paris)* 1972;126(2):107-114
50. Carroll WM, Walsh PJ. Functional independence in post-anoxic myoclonus: contribution of L-5-HTP sodium valproate and clonazepam. *BMJ* 1978;2(6152):1612. doi:10.1136/bmj.2.6152.1612
51. Schauer R, Singer M, Saltuari L, Kofler M. Suppression of cortical myoclonus by levetiracetam. *Mov Disord* 2002;17(2):411-415. doi:10.1002/mds.10027
52. Guilleminault C, Tharp BR, Cousin D. HVA and 5HIAA CSF measurements and 5HTP trials in some patients with involuntary movements. *J Neurol Sci* 1973;18(4):435-441. doi:10.1016/0022-510X(73)90137-8
53. Beretta E, Regli F, Crousaz G, Steck AJ. Postanoxic myoclonus. Treatment of a case with 5-hydroxytryptophane and a decarboxylase inhibitor. *J Neurol* 1981;225(1):57-62. doi:10.1007/BF00313462
54. Fahn S. Post-anoxic action myoclonus: improvement with valproic acid. *NEJM* 1978;299(6):313-314. doi: 10.1056/nejm197808102990621
55. Gimenez-Roldan S, Mateo D, Muradas V, De Yebenes JG. Clinical, biochemical, and pharmacological observation in a patient with postasphyxic myoclonus: association to serotonin

hyperactivity. *Clin Neuropharmacol* 1988;11(2):151-160. doi: 10.1097/00002826-198804000-00006

56. Magnussen I, Dupont E, Engbaek F, de Fine Olivarius B. Post-hypoxic intention myoclonus treated with 5-hydroxytryptophan and an extracerebral decarboxylase inhibitor. *Acta Neurol Scand* 1978;57(4):289-294. doi:10.1111/j.1600-0404.1978.tb04502.x

57. Asahi T, Kashiwazaki D, Dougu N, et al. Alleviation of myoclonus after bilateral pallidal deep brain stimulation for Lance–Adams syndrome. *J Neurol* 2015;262(6):1581-1583. doi:10.1007/s00415-015-7748-x

58. Ramdhani RA, Frucht SJ, Kopell BH. Improvement of post-hypoxic myoclonus with bilateral pallidal deep brain stimulation: a case report and review of the literature. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2017;7:461. doi:10.7916/D8NZ8DXP

59. Riboldi GM, Frucht SJ. Increasing evidence for the use of sodium oxybate in multi-drug resistant Lance–Adams syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2019;9. doi:10.7916/d8-rnsh-c024

60. Gao F, Ostrem JL, Wang DD. Treatment of post-hypoxic myoclonus using pallidal deep brain stimulation placed using interventional MRI methods. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2020;10:42. doi:10.5334/tohm.544

61. Kamel WA, Al-Hashel JY, Abdulsalam AJ, Arabi M. Perampanel in refractory post-hypoxic myoclonus: see the difference! *Acta Neurol Belg* 2020;120(3):741-742. doi: 10.1007/s13760-019-01259-4

62. Frucht SJ, Riboldi GM. Alcohol-responsive hyperkinetic movement disorder-a mechanistic hypothesis. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2020;10:47. doi:10.5334/tohm.560

63. Mure H, Toyoda N, Morigaki R, Fujita K, Takagi Y. Clinical outcome and intraoperative neurophysiology of the Lance-Adams syndrome treated with bilateral deep brain stimulation of

the globus pallidus internus: a case report and review of the literature. *Stereotact Funct Neurosurg* 2020;98(6):399-403. doi:10.1159/000509318

64. Kim MJ, Park SH, Heo K, Chang JW, Kim JI, Chang WS. Functional neural changes after low-frequency bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation for post-hypoxic cortical myoclonus: voxel-based subtraction analysis of serial positron emission. *Brain Sci* 2020;10(10):730. doi:10.3390/brainsci10100730

65. Yamada K, Sakurama T, Soyama N, Kuratsu JI. Gpi pallidal stimulation for Lance-Adams syndrome. *Neurology* 2011;76(14):1270-1272. doi:10.1212/WNL.0b013e31821482f4

66. Tharp E, Hafeez MU, Gavvala J, et al. Treatment of refractory post-hypoxic myoclonus and focal epilepsy with subthalamic nuclei deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord* 2024;127:107056. doi:10.1016/j.parkreldis.2024.107056

67. Frucht SJ, Leurgans SE, Hallett M, Fahn S. The Unified Myoclonus Rating Scale. *Adv Neurol* 2002;89:361-376

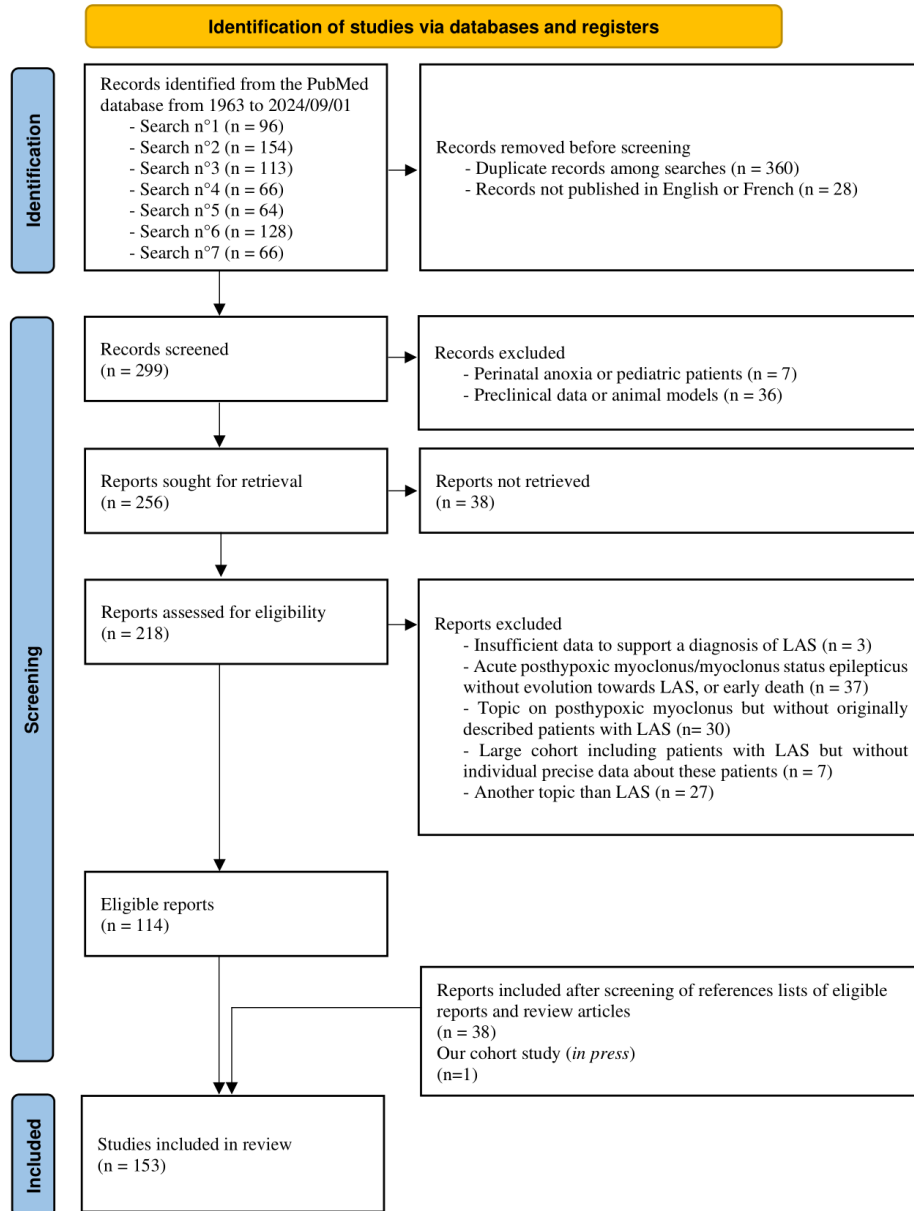


FIG 1. PRISMA flowchart.

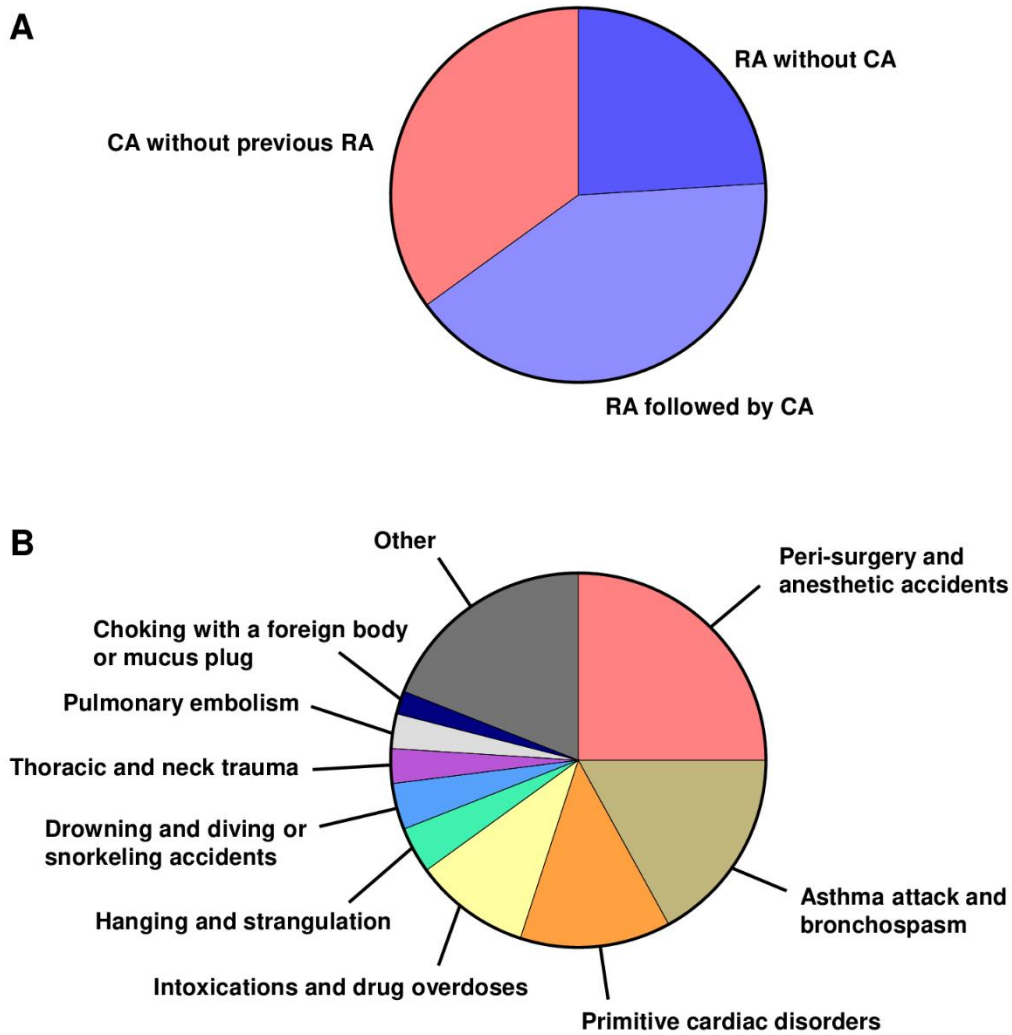


FIG 2. (A) Mechanisms of anoxia in 192/272 patients. (B) Etiologies of the leading anoxic event in 216/272 patients. CA, cardiac arrest; RA, respiratory arrest.

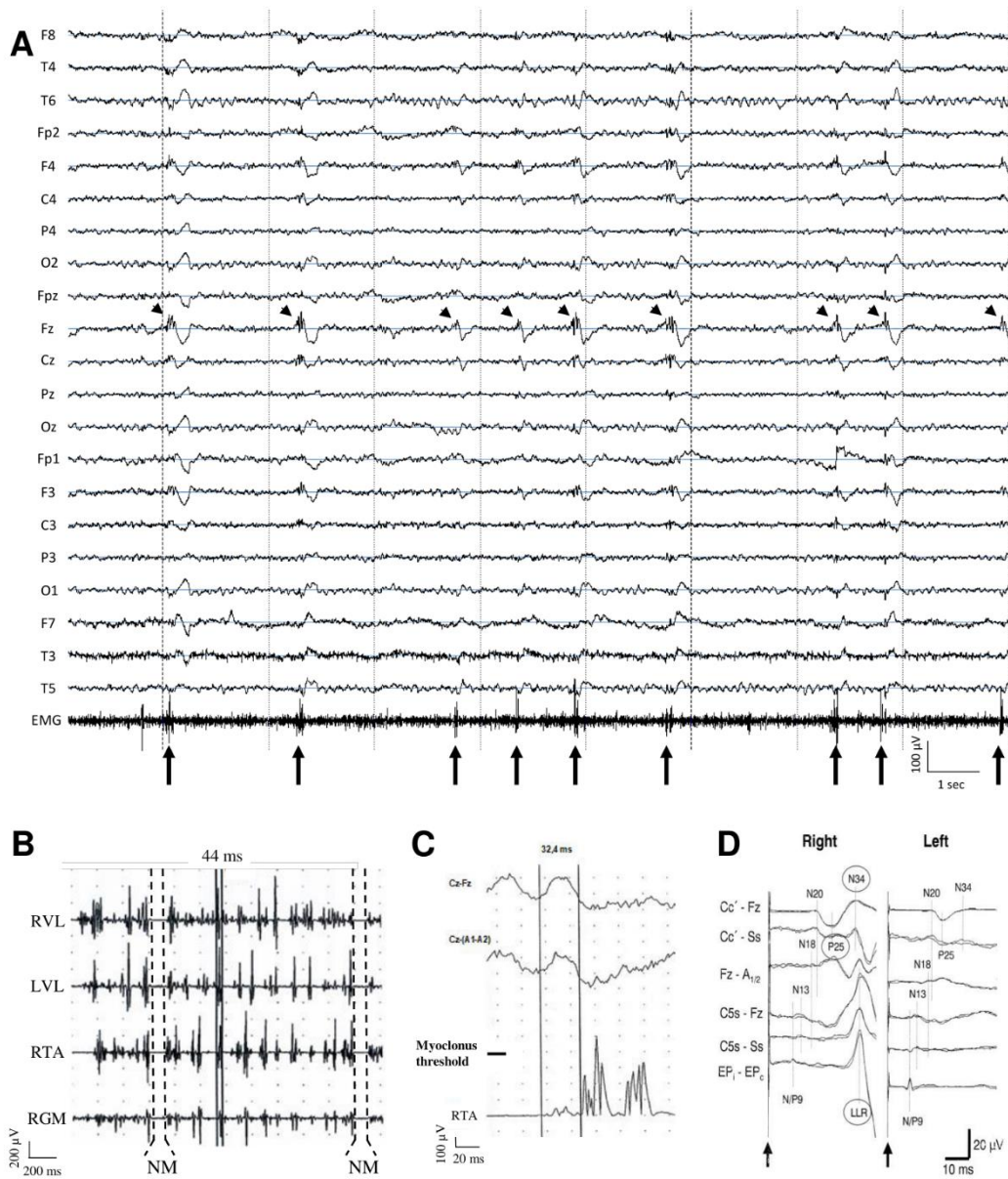


FIG 3. (A) Scalp EEG (common average reference montage). Interictal epileptiform discharges, here spike-and-waves and polyspikes-and-waves (arrowheads), are located on the fronto-central regions with a predominance on the midline and are associated with myoclonic bursts (arrows). (B) Polygraphic lower limbs EMG recording. Traces from up to bottom represent recordings over the right vastus lateralis (RVL), left vastus lateralis (LVL), right tibialis anterior (RTA), and right gastrocnemius medialis (RGM). During orthostatism, short-duration muscular jerks (positive myoclonus, duration of 44 ms in the example highlighted with continuous lines) are associated with electrical silences (negative myoclonus (NM), duration > 100 ms in the example highlighted with discontinuous lines). (C) EEG jerk-locked back averaging (113 myoclonic jerks recorded over the right tibialis anterior muscle) in the same

patient shows a premyoclonic cortical potential on the central median electrode with a delay of -32.4 ms. Figures 3A, 3B, and 3C are published in Vellieux *et al.*, 2023, and reused with permission (Copyright Elsevier).¹⁷ (D) Somatosensory evoked potentials (two series of 250 responses are superimposed) following right (left column) and left (right column) nerve stimulation at the wrist. Traces from below to above represent recordings over the brachial plexus (N/P9; EP2–EP1; EP1–EP2), fifth cervical vertebra with a suprasternal and a frontal reference (N13; C5s–Ss; C5s–Fz), frontal cortex with a linked ear reference (N18; Fz–A1/2), and the hand area of the contralateral sensory cortex with a noncephalic (suprasternal) and a frontal reference (N20, P25, N34; C3'–Ss; C4'–Ss; C3'–Fz; C4'–Fz). The arrows indicate stimulus onset. Following right median nerve stimulation (left column): (i) in the upper three traces, the cortical responses P25 and N34 are enlarged, and (ii) in the lower three traces, a long-loop reflex is recorded. This figure is published in Schauer *et al.*, 2002, and reused with permission (Copyright John Wiley and Sons).⁵¹

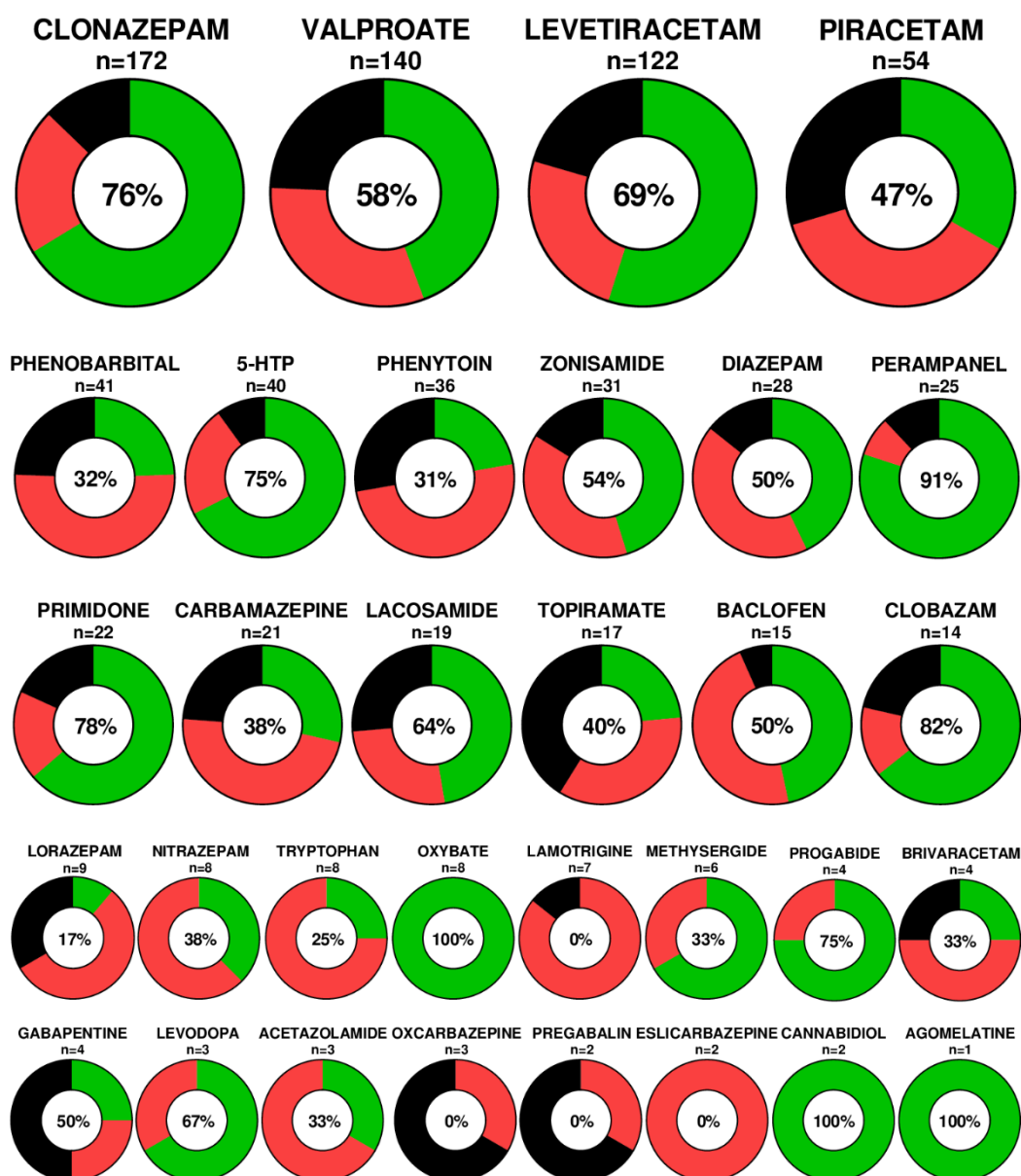


FIG 4. Summary of the effects of reported pharmacological interventions. The green part represents the proportion of patients who showed at least mild efficacy, the red part represents the proportion of patients with no efficacy, and the black part represents the proportion of patients with no available efficacy data. The number of patients in whom the treatment was tried (n) and the positive effect ratio ($[\text{green}/\text{green}+\text{red}]$, %) are presented for each molecule. The first line represents molecules used in at least 50 patients (large circles), the middle lines represent molecules used in 10-50 patients (medium-sized circles), and the bottom lines represent molecules used in less than 10 patients (small circles).

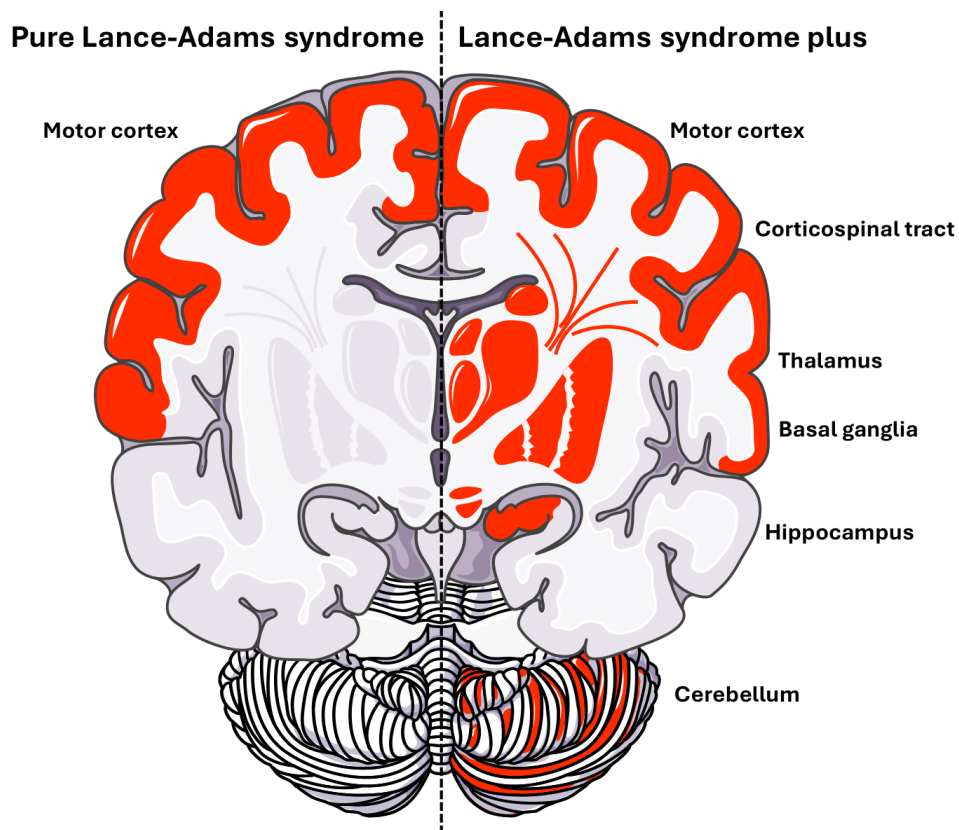


FIG 5. On the left side, pure Lance-Adams syndrome is related to restricted and focal posthypoxic hyperexcitability of the motor cortex with no or minimal other brain lesions. It leads to action or reflex, multifocal or generalized, myoclonus predominant to distal limbs and face, with no or minimal other neurological symptoms. On the right side, Lance-Adams syndrome plus is related to widespread significant brain posthypoxic lesions, including the motor cortex and other cortical and subcortical structures such as the corticospinal tract, thalamus, basal ganglia, hippocampus, or cerebellum. It leads to action myoclonus associated with significant and disabling other neurological symptoms, such as pyramidal syndrome, extrapyramidal syndrome, other movement disorders, memory impairment, or cerebellar ataxia.

Supplementary table

Supp table 1. List of all the identified, screened, excluded and included articles in this review. The reason for exclusion through the identification and screening process is explained for each excluded article.

Lien en attente au moment de l'écriture de ce manuscrit.

IV. Développement d'un modèle animal de myoclonies post-anoxiques

“Towards new animal models of pure hypoxic Lance-Adams syndrome”.

Etude en cours de rédaction au moment de l'écriture de ce manuscrit.

1. Contexte

Des modèles animaux de myoclonies post-anoxiques ont déjà été publiés, secondaires à un arrêt cardiaque induit par voie soit pharmacologique soit mécanique. Ces modèles présentent certaines limites : mortalité élevée, protocole chirurgical invasif, utilisation de l'ischémie cérébrale globale plutôt que de l'hypoxie/anoxie, et phénotypage uniquement après stimulations auditives. Le développement d'un nouveau modèle de myoclonies post-anoxiques se rapprochant au plus proche des mécanismes physiopathologiques et du phénotype de LAS paraît indispensable afin d'étudier les mécanismes sous-jacents à cette pathologie, notamment rechercher la ou les populations neuronales ou réseaux à l'origine des myoclonies dans le LAS.

2. Méthodologie

Après rédaction de deux demandes d'autorisation de projets utilisant des animaux à des fins scientifiques (APAFiS) et accord du comité d'éthique en expérimentation animale, nous avons réalisé deux types d'expérimentations d'hypoxie/anoxie sur des rats Sprague-Dawley jeunes adultes monitorés pour les paramètres cardiorespiratoires de base. D'une part, nous avons réalisé de l'hypoxie dans une cage dédiée (remplacement progressif de l'air ambiant par de l'azote dans la cage) sur des rats sédatés par kétamine/xylazine sans support respiratoire. D'autre part, nous avons réalisé de l'anoxie soit continue (remplacement brutal de l'oxygène par de l'azote dans le circuit ventilatoire) soit intermittente (alternance de périodes de ventilation en azote et de périodes de ventilation en oxygène) sur des rats sédatés par isoflurane et intubés-ventilés. Les animaux ont été évalués avant et après la procédure d'hypoxie/anoxie pour évaluer la survenue de myoclonies d'une part spontanées et lors des mouvements exploratoires et d'autre part induites par stimuli auditifs, en comparaison à des animaux contrôles.

3. Résultats

Les rats (n=105) étaient âgés de $6,6 \pm 1$ semaines et pesaient 269 ± 55 grammes le jour de l'expérimentation. La première approche (n=19 rats vs 4 contrôles) a été réalisée sur des rats sédatisés, monitorés et placés en chambre hypoxique. Le taux de survie a été de 74%. Chez les survivants, la durée d'hypoxie a été de 25 ± 20 min et la pression partielle en oxygène minimale dans la cage a été de $7,2 \pm 0,8\%$. La deuxième approche (n=68 rats vs 6 contrôles) a été réalisée sur des rats sédatisés, monitorés et intubés-ventilés. Avec la procédure d'anoxie continue (n=38), le taux de survie immédiat a été de 61% et la durée d'anoxie a été de $5,6 \pm 1,9$ min pour les survivants. Avec la procédure d'anoxie intermittente (n=30), le taux de survie a été de 50% et la durée cumulée d'anoxie a été de $15 \pm 3,5$ min pour les survivants. Aucune de ces approches (hypoxie sur rats non intubés et anoxie continue ou intermittente sur rats intubés) n'a permis de générer un phénotype myoclonique se rapprochant du LAS humain.

Title

Towards new animal models of pure hypoxic Lance-Adams syndrome

Authors

Geoffroy Vellieux^{1,2}, Delphine Roussel¹, Nathalie Mougnot³, Vincent Navarro^{1,2,4}

Affiliations

¹ Paris Brain Institute – Institut du Cerveau – ICM, Inserm, CNRS, Sorbonne Université, Pitié-Salpêtrière Hospital, F-75013, Paris, France

² AP-HP, EEG Unit, Department of Neurophysiology, Pitié-Salpêtrière Hospital, F-75013, Paris, France

³ UMS28, Phénotypage du Petit Animal, Inserm, Sorbonne University, F-75013, Paris, France

⁴ AP-HP, Epilepsy Unit, Department of Neurology, Reference Center of rare epilepsies, ERN-EpiCare, Pitié-Salpêtrière Hospital, F-75013, Paris, France

Corresponding author contact

Pr. Vincent Navarro

AP-HP, Epilepsy Unit, Department of Neurology, Reference center of rare epilepsies, ERN-EpiCare, Pitié-Salpêtrière Hospital, F-75013, Paris, France

vincent.navarro@aphp.fr

+33(0)142161811

ORCID 0000-0003-0077-8114

Keywords

Animal model, posthypoxic myoclonus, hypoxia, anoxia, Lance-Adams syndrome

Abstract

Background and Objectives. Lance-Adams syndrome is a severe and disabling posthypoxic myoclonus in humans. Its underlying mechanisms are still unknown. We aimed to develop a new animal model of Lance-Adams syndrome.

Methods. We performed our procedures on young male Sprague-Dawley rats monitored for basic cardiorespiratory parameters. The first group of animals was sedated and submitted to hypoxia in a dedicated cage where oxygen was replaced with nitrogen. The second group was sedated, intubated, ventilated, and submitted to anoxia with the replacement of oxygen by nitrogen in the ventilatory circuit, either continuously or intermittently. Rats benefited from cardiopulmonary resuscitation. Each rat was evaluated daily for spontaneous, wandering-induced, and auditory stimuli-induced myoclonic jerks, for the latter using a quantitative myoclonus score.

Results. In the hypoxia non-intubated rats (n=19), the duration of hypoxia and minimal partial pressure of oxygen in the cage were 25 ± 20 min and 7.2 ± 0.8 % for the surviving animals (n=14/19). In the continuous anoxia intubated rats (n=38), the duration of anoxia was 5.6 ± 1.9 min for the surviving animals (n=23/38). In the intermittent anoxia intubated rats (n=30), the total duration of anoxia was 15 ± 3.5 min in the surviving animals (n=15/30). The immediate mortality rates were 26%, 39%, and 50% for these three procedures which did not allow for generating a myoclonic phenotype.

Discussion. Some refinements of hypoxic/anoxic procedures are still needed to develop an animal model of posthypoxic myoclonus that would be a precious tool to understand better the pathophysiology of Lance-Adams syndrome.

Introduction

Lance-Adams syndrome (LAS) or chronic posthypoxic myoclonus (PHM) is a severe and disabling neurological condition occurring in human survivors of brain anoxia.¹ It is caused by brain damage resulting from prolonged and deep oxygen deprivation related to various etiologies such as peri-surgery/anesthetic accidents, asthma attacks, myocardial infarction, or intoxication and drug overdoses. The main symptom of LAS is myoclonus, i.e. sudden, brief, and involuntary movements caused by muscular contractions (positive myoclonus) or inhibitions of contractions (negative myoclonus). These jerks typically occur during actions and motions, in response to external stimuli such as sounds, or more rarely spontaneously at rest.^{2,3} Physicians caring for patients suffering from LAS face many unmet medical needs. First, LAS is defined only by clinical criteria with no sensitive and specific validated diagnostic biomarkers. Second, the treatments currently available are limited and not effective enough, leaving many patients severely disabled. Third, the underlying pathophysiological mechanisms of LAS are unknown, especially the neuronal generator of myoclonus. We recently showed that myoclonus in patients with LAS originates from the cortex, especially the motor cortex.⁴ Identifying the neuroanatomical substrate of myoclonus in LAS may lead to determining a brain target allowing diagnostic and therapeutic advances. An animal model, generated by a mechanism similar to that in humans and mimicking the human phenotype of LAS, would help answer many of these questions. It would particularly participate in elucidating the mechanisms of LAS and facilitate the search for effective therapeutic interventions.

Two animal models of PHM secondary to cardiac arrest (CA) were reported, based on two different types of CA induction. The first one used a pharmacological induction, in anesthetized, ventilated, and curarized rats, using a transthoracic intracardiac injection of potassium chloride KCl and cessation of ventilation to induce CA.⁵ The second one used a mechanical induction, in anesthetized and ventilated rats, using an L-shaped loop inserted into the body cavity and a simultaneous external digital chest compression to occlude the major cardiac vessels, including the aorta, ultimately leading to CA.⁶⁻⁸ However, these two models have certain limitations, such as the use of ischemia, cardiac and renal morbidity, and high mortality rate for the one with pharmacological induction, invasive protocol for the one with mechanical induction,

evaluation of myoclonus only after (and not also before) the anoxia in response (only) to auditory stimuli, and no available data for control animals.

We thus aimed to develop a novel animal model of LAS, using a simpler and less invasive method, with a lower mortality rate, in a procedure that better matches the human hypoxic mechanism of LAS. Moreover, we aimed to evaluate the animals' muscular jerks before and after hypoxia spontaneously, during motions, and in response to external stimuli, and compared to controls.

Material & Methods

The experiments complied with the European Union guidelines (Directive 2010/63/EU) and were approved by the local Ethics Committee (Charles Darwin CEEACD/N°5) and the French Ministry of Research under APAFIS no. #35162-2022060716206563 and #43666-2023083015044880. The experiments were performed in the animal facilities of the Paris Brain Institute (registration number B751319) and the “Phénotypage du Petit Animal” unit (registration number B751320) on male Sprague Dawley rats (total n=105, obtained from Charles River Laboratories). After receiving the animals, all rats underwent one week of acclimatization to the housing area (with a 12-hour light/dark cycle, 55±10% humidity, 20-24°C temperature, phonic isolation, free access to food and water, and suitable enrichment in cages) and one week of habituation to human handling.

We used two approaches to induce a rodent phenotype that approximates the human phenotype of LAS, either in non-intubated or intubated rats.

1. Hypoxia in non-intubated rats

Rats (n=27) were anesthetized with an intraperitoneal injection of ketamine (75-100 mg/kg) and xylazine (5-10 mg/kg). The cardiorespiratory signals of the animals were monitored during the experiments with subcutaneous needles for the electrocardiogram (EKG) and diaphragmatic contractions (Neurosoft), and with a paw sensor for the heart rate (HR) and oxygen saturation (SpO₂) (Rat Pulse Oximeter Sensor and MouseSTAT Jr. Pulse Oximeter, EMKA Technologies-Kent Scientific). Rats were placed on a heating pad (Physitemp) inside a *homemade* hypoxia chamber (Tecniplast GM500 cage body and flat top) containing an air oxygen sensor for monitoring the partial pressure of oxygen (PpO₂) inside the cage (OXY-SEN oxygen monitor, LAR Process Analysers AG-Alpha Omega Instruments). Hypoxia was obtained by replacing the ambient air of the cage with a gas mixture containing a low oxygen concentration. For this purpose, the hypoxia chamber was connected to a gas cylinder (Linde) containing a gas mixture of oxygen (O₂) and nitrogen (N₂), with zero or a low concentration of O₂: 0% (N₂ 100%), 2% (N₂ 98%), 4% (N₂ 96%), or 6% (N₂ 94%), enabling the depth of hypoxia to be varied. A flowmeter was connected between

the gas cylinder and the cage allowing the rate of gas entry into the cage to be varied from 0.5 to 12 l/min (Figure 1 and 2A). After hypoxia, the cage was opened allowing a rapid return to a normal ambient oxygen concentration (21%), and, in the case of bradycardia or CA, the rats received chest compressions (200/minute) and intraperitoneal epinephrine injections (0.02 mg/kg).

We performed this hypoxia procedure in two subgroups of rats. The first experiments were done for the preliminary evaluation of our hypoxia set-up in a subset of rats (n=8, sedated non-intubated rats group 1: SNI1) that did not benefit from the myoclonus assessment (see below). A second group of rats (n=19, sedated non-intubated rats group 2: SNI2) benefited from the daily myoclonus assessment before and after hypoxia (see below).

Control rats (n=4) were anesthetized with an intraperitoneal injection of ketamine (75 mg/kg) and xylazine (5 mg/kg), placed on a heating pad, and stayed in ambient air until they recovered from anesthesia.

2. Anoxia in intubated rats

Rats (n=68) were anesthetized by inhalation of 3% isoflurane. Rats received analgesia with a subcutaneous meloxicam injection (1.5 mg/kg) and were placed on a heating pad (Physitemp). They were then intubated and ventilated (Harvard Rodent Respirator, ventilatory rate of 45/min, ventilator tidal volume of 1 ml/100 g, O₂ 100%). Anesthesia was then maintained with 1.5% isoflurane to complete the procedure. The cardiorespiratory signals of the animals were monitored during the experiments with subcutaneous needles for the EKG and HR and with a paw sensor for SpO₂ (Animal Oximeter Pod, PowerLab 4/26, and FE231 Bio Amp, ADInstruments). Anoxia was obtained by replacing the 100% O₂ with 100% N₂ in the ventilatory system, either continuously or intermittently (see below). For the resuscitation after the anoxia period, the rats were again ventilated with continuous 100% O₂, and the isoflurane maintenance sedation was ceased. In the case of bradycardia or CA, they received chest compressions (200/min) and intraperitoneal epinephrine injections (0.02 mg/kg). At the first signs of awakening, the rats were progressively weaned from the ventilator and extubated.

We performed two types of anoxia protocols on the intubated rats (Figures 2B and C).

2.1 Continuous anoxia

Rats (n=38, sedated intubated rats group 1: SI1) were subjected to continuous anoxia, i.e. constant 100% N₂ ventilation, during various times between animals (Figure 2B). In a subset of 24/38 rats, we systematically administered an epinephrine injection just before the anoxia procedure and another one at the end of the anoxia regardless of the HR, to increase the duration of anoxia and the survival rate. We stopped the anoxia and proceeded to resuscitation when the HR was < 140-150 beats/min regardless of the anoxia duration (see results).

2.2 Intermittent anoxia

Rats (n=30, sedated intubated rats group 2: SI2) were subjected to discontinuous anoxia, i.e. alternating 3-minute periods of 100% N₂ ventilation and 2-minute periods of 100% O₂ ventilation (Figure 2C). We stopped the anoxia and proceeded to resuscitation when the HR was < 140-150 beats/min regardless of the total anoxia duration (see results).

For both continuous and intermittent anoxia, control rats (n=6) were anesthetized by inhalation of 3% isoflurane, received a subcutaneous meloxicam injection (1.5 mg/kg), and were placed on a heating pad (Physitemp). They were intubated and ventilated for 10 minutes with O₂ 100%, and anesthesia was maintained with 1.5% isoflurane. After 10 minutes, the isoflurane maintenance sedation was ceased, and they rapidly recovered from anesthesia.

3. Myoclonus assessment

The severity of muscular jerks was assessed daily before and after the anoxia. It included two approaches for all rats. The first was a subjective visual analysis with the daily observation of freely moving animals to detect spontaneous and wandering-induced abnormal muscular jerks. The second was an objective quantitative analysis of the rats' reactions to auditory stimuli to detect stimuli-induced abnormal muscular jerks compared to controls. We adapted the method already described by Truong et al.⁵ For this purpose, each rat was daily and individually subjected to a train of 45 identical auditory stimuli (80 dB, 40 ms, 1Hz). Muscle jerks in response to each sound were scored with a daily myoclonus score as follows: 0 = no reaction; 1 = ear twitch; 2 = ear and head jerk; 3 = ear, hand, and shoulder jerk; 4 = generalized jerk; and 5 =

generalized jerk leading to a jump. For each daily assessment, the myoclonus score thus ranged from 0 to 225 for each rat. Rats were evaluated daily from 8-12 days before hypoxia/anoxia to 10-20 days after depending on groups.

4. Statistical analysis

Statistical analyses were performed with GraphPad Prism 10.2.1. Differences between groups were assessed using the Wilcoxon matched-pairs signed rank test, t-test, or Fisher's exact test when appropriate, and $p < 0.05$ was considered a significant effect. Results are further presented as mean \pm standard deviation.

Results

Rats (total n=105) were aged 6.6 ± 1 weeks and weighed 269 ± 55 g on the day of the anoxia procedure.

Our first approach was to induce hypoxia in sedated non-intubated rats placed in a hypoxia chamber. During the first experiments of the hypoxia procedure (SNI1, n=8, results not shown), we observed that rats systematically died when they reached respiratory arrest (defined as the cessation of visible respiratory movements and recorded diaphragmatic contractions), despite a return to ambient air (O₂ 21%), chest compressions, and multiple epinephrine injections during resuscitation. We thus decided to stop the hypoxia –return to 21% O₂ spontaneous ventilation, chest compressions, and epinephrine injections if needed– just before the respiratory arrest, regardless of the duration of hypoxia, HR, and PpO₂ level inside the cage. In the study cohort (SNI2, n=19), three rats died just after the sedation with an intraperitoneal injection of ketamine/xylazine (100/10 mg/kg) and were not submitted to the hypoxia procedure, explaining why we reduced the dosage of ketamine/xylazine to 75/5 mg/kg to reduce mortality. Two rats died during the hypoxia procedure despite resuscitation. For the 14/19 (74%) surviving rats, the duration of hypoxia was 25 ± 20 min and the minimal PpO₂ at equilibrium inside the cage was $7.2 \pm 0.8\%$ (Figures 3A and 4A). After the hypoxia procedure, we observed no visible spontaneous and wandering-induced abnormal muscular jerks in freely moving post-hypoxic rats. Moreover, we found no difference in the daily auditory stimuli-induced myoclonus scores in the post-hypoxic rats compared to controls (Figure 5A, $p = 0.41$).

Our second approach was to induce anoxia in sedated intubated rats (n=68). During the first experiments of continuous anoxia, we observed that rats almost systematically died when the HR was < 140 -150 beats/min despite a return to 100% O₂ ventilation, chest compressions, and multiple epinephrine injections during resuscitation. We thus decided to stop the anoxia –return to continuous 100% O₂ ventilation, cessation of the isoflurane maintenance sedation, and chest compressions and epinephrine injections if needed–, when the HR decreased to a 140-150 beats/min threshold, regardless of the duration of anoxia. In the group of rats that underwent continuous anoxia (SI1, n=38), the overall mean duration of anoxia was 6 ± 1.8 min, and the immediate survival rate was 61% as 15 animals died during the anoxia procedure despite resuscitation. The systematic injections of epinephrine (n=24/38) just before and after the anoxia

procedure (regardless of the HR) did not allow for a significant increase in the duration of anoxia and immediate survival rate compared to rats that did not receive it ($n=14/38$): 6.3 ± 1.6 min vs 5.5 ± 2 min ($p = 0.22$), and 67% (8/24 animals died) vs 50% (7/14 animals died) ($p = 0.49$). For the 23/38 (61%) surviving rats, the mean duration of anoxia was 5.6 ± 1.9 min. Three animals that recovered from anoxia and anesthesia (after an anoxic period of 5, 10, and 10.5 min each) had immediate difficulties in moving and feeding and died the day after the anoxia despite attentive care (Figures 3B and 4B). In the 20 remaining rats, we observed no visible spontaneous and wandering-induced abnormal muscular jerks in freely moving post-anoxic rats. Moreover, we found no difference in the daily auditory stimuli-induced myoclonus scores in the post-anoxic rats compared to controls (Figure 5B, $p = 0.62$). In the group of rats that underwent intermittent anoxia (SI2, $n=30$), the survival rate was 50% as 15/30 animals died during the anoxia procedure despite resuscitation. For the 15 surviving rats, the total duration of anoxia, i.e. the sum of periods with 100% N₂ ventilation, was 15 ± 3.5 min (Figures 3C and 4C). After the anoxia procedure, we observed no visible spontaneous and wandering-induced abnormal muscular jerks in freely moving post-anoxic rats. Moreover, we found no difference in the daily auditory stimuli-induced myoclonus scores in the post-anoxic rats compared to controls (Figure 5C, $p = 0.86$).

Discussion

To improve the severe neurological disabilities associated with LAS, we need to understand better the pathophysiological mechanisms of LAS which remain largely unknown. An animal model will be of great value in identifying the neuroanatomical substrates underlying the manifestations of LAS and helping develop effective treatments. Two rodent models of LAS have been reported, using ischemic procedures. We aimed to develop a novel rodent model of LAS with an alternative protocol specifically using pure hypoxia/anoxia instead of ischemia. We failed to elicit a myoclonic phenotype using hypoxia-anoxia procedures in non-ventilated or ventilated rodents.

The two rodent models of LAS used pharmacological or mechanical ischemic procedures. These animals showed similar behavioral and pharmacological features as seen in patients with LAS: auditory stimuli-induced myoclonic jerks during the days after CA that are reduced by some antimyoclonic drugs partially effective in humans. However, they are both based on global cerebral ischemia due to CA rather than primitive hypoxia (leading or not to hypoxic CA). In contrast, most patients with LAS present with a primary respiratory hypoxic event, leading or not to a secondary CA.² Second, the mortality and induced cardiac and renal morbidity are high in the pharmacological induction model, whose rate-limiting factors are successful resuscitation and postoperative survival due to cardiac and renal failure. Third, the mechanical induction model needs an invasive and cumbersome surgical procedure, using the mechanical obstruction of major cardiac vessels with a loop inserted into the body cavity for 8 to 9.5 min to induce PHM in animals while limiting the mortality rate. Finally, myoclonus was reported in these studies only in response to auditory stimuli after the anoxia. For the mechanical induction model, the intensity of stimuli-induced myoclonic jerks peaked on day 4 after CA and then gradually declined to the initial basal level in a few weeks. In contrast, the main activation mode of myoclonus in humans suffering from LAS is action and myoclonus is particularly intense during movements.²

To refine the elaboration of PHM animal models and improve its construct and phenotypic validity, our goal was thus to develop a novel rodent model of LAS with an alternative protocol specifically using pure hypoxia/anoxia instead of ischemia. We chose the rat species for our experiments as the standardized myoclonus score was

developed for rats.⁵ Rats and humans have similar hemodynamic parameters and rat anatomy and physiology are well known, facilitating the extrapolation of findings to humans. We chose Sprague-Dawley rats because previous teams generated a LAS phenotype in rats using this strain which is also widely employed for CA rodent models.⁹ Young adult rats around 250-300 g were easy to handle, especially during intubation.

We first aimed to induce a LAS phenotype in a hypoxia chamber in sedated non-intubated rats. However, we faced two main issues. Whereas the combination of ketamine and xylazine is widely used in anesthesia for laboratory animals with some advantages, some negative effects such as cardiac depression, bradycardia, hypotension, and respiratory depression have been reported.^{10,11} This may have contributed to the early death of some of our animals. Second, we did not have any efficient ventilatory support when rats presented with hypoxic bradypnea and then respiratory arrest. Thus, we could not sustain deep and prolonged oxygen deprivation. However, due to the partial (not total) oxygen deprivation, we maintained animals in this hypoxic condition for an average of 25 min. We then modified the procedure to produce a LAS phenotype in sedated and intubated rats to sustain deep and prolonged oxygen deprivation, either with continuous or intermittent anoxia. Using this procedure, we were able to induce a profound anoxia, without the risk of respiratory arrest. However, this resulted in a shortening of the exposure time to oxygen-free ventilation. Prolonged anoxia finally induced cardiac arrest, which was not avoided by adrenergic injections. This latter procedure of anoxia, stopped when the bradycardia worsens, also failed to generate spontaneous, wandering-induced, or auditory stimuli-induced myoclonic jerks compared to controls. Moreover, the mortality rates of our procedures were high, ranging from 26% in non-intubated rats to 39 and 50% in intubated continuous and intermittent anoxia rats.

Our protocols of hypoxia/anoxia were not sufficiently prolonged to induce a myoclonic phenotype in surviving animals. Conversely, cardiocirculatory arrest induced by more prolonged anoxia resulted in significant mortality. These manipulations could therefore be refined by adding a capnograph and intravascular arterial and venous catheters to intubated animals. It would allow us to perform capnography-guided procedures, monitor arterial blood pressure invasively, and administer catecholamines, such as epinephrine and norepinephrine, needed for animals' resuscitation. This would improve the survival rate during these manipulations, while at the same time increasing

the duration of anoxia to optimize the chances of inducing a myoclonic phenotype when the animals wake up.

Once this post-hypoxic myoclonus animal model has been developed, it can be explored in many ways, including immunohistochemical analyses and electrophysiological *in vivo* recordings. This could provide a wealth of highly accurate data for understanding the pathophysiology of Lance-Adams syndrome in humans.

Acknowledgments

This work was supported by Agence Nationale de la Recherche (« Investissements d'avenir » Program Grants ANR-10-IAIHU-06), Fondation Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (EPIRES – Marie Laure PLV Merchandising), and Fondation pour la Recherche Médicale (FRM; FDM202106013478).

We thank all the technical staff from the PHENOPARC core facility of the Paris Brain Institute and the Inserm UMS28 core facility.

References

1. Lance JW, Adams RD. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 1963;86(1):111-136.
2. Gupta HV, Caviness JN. Post-hypoxic Myoclonus: Current Concepts, Neurophysiology, and Treatment. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 2016;6(0):409.
3. Freund B, Kaplan PW. Post-hypoxic myoclonus: Differentiating benign and malignant etiologies in diagnosis and prognosis. *Clinical Neurophysiology Practice* 2017;2:98-102.
4. Vellieux G, Apartis E, Baudin, P, Del Rio Quinones MA, Villemonte de la Clergerie D, Kas A, et al. Multimodal Assessment of the Origin of Myoclonus in Lance-Adams syndrome. *In press*.
5. Truong DD, Matsumoto RR, Schwartz PH, Hussong MJ, Wasterlain CG. Novel rat cardiac arrest model of posthypoxic myoclonus. *Movement Disorders* 1994;9(2):201-206.
6. Kawai K, Nitecka L, Ruetzler CA, et al. Global Cerebral Ischemia Associated with Cardiac Arrest in the Rat: I. Dynamics of Early Neuronal Changes. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1992;12(2):238-249.
7. Kawai K, Penix LP, Kawahara N, Ruetzler CA, Klatzo I. Development of Susceptibility to Audiogenic Seizures following Cardiac Arrest Cerebral Ischemia in Rats. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1995;15(2):248-258.
8. Truong DD, Kanthasamy A, Nguyen B, Matsumoto R, Schwartz P. Animal models of posthypoxic myoclonus: I. Development and validation. *Movement Disorders* 2000;15(S1):26-30.
9. Yu S, Wu C, Zhu Y, Diao M, Hu W. Rat model of asphyxia-induced cardiac arrest and resuscitation. *Frontiers in Neurosciences* 2023;16:1087725.

10. Schwenke DO, Cragg PA. Comparison of the depressive effects of four anesthetic regimens on ventilatory and cardiovascular variables in the guinea pig. *Comparative Medicine* 2004;54(1):77-85.
11. Buitrago S, Martin TE, Tetens-Woodring J, Belicha-Villanueva A, Wilding GE. Safety and efficacy of various combinations of injectable anesthetics in BALB/c mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 2008;47(1):11-17.
12. Davis M, Wagner AR. Habituation of startle response under incremental sequence of stimulus intensities. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 1969;67(4):486-492.
13. Valsamis B, Schmid S. Habituation and prepulse inhibition of acoustic startle in rodents. *Journal of Visualized Experiments* 2011;(55):e3446.

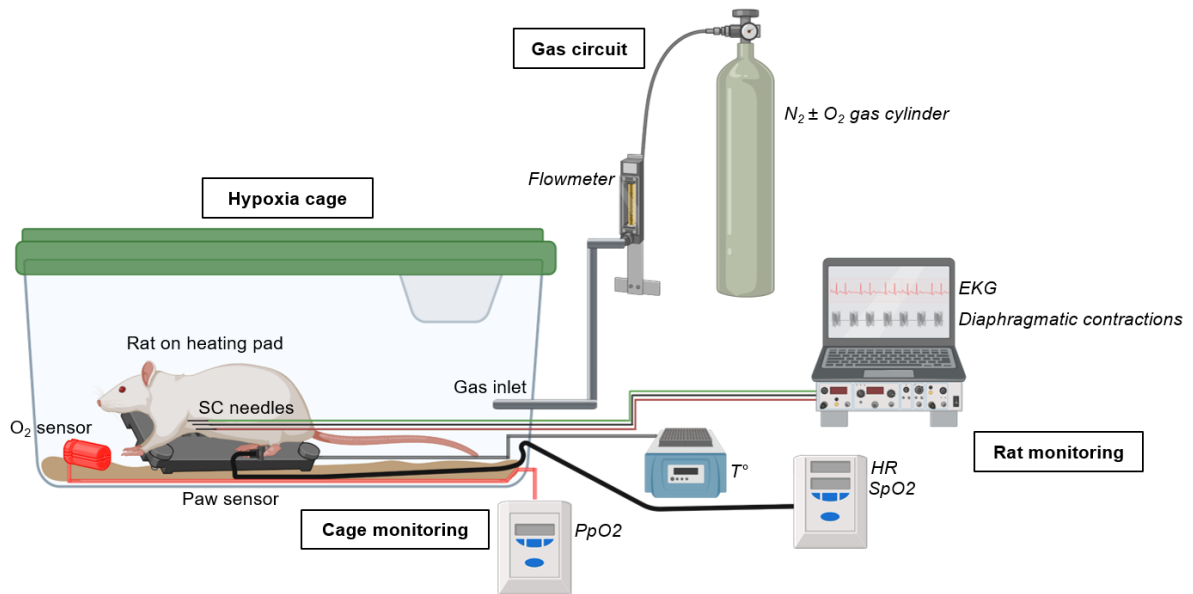


Figure 1. Experimental set-up for hypoxia in sedated non-intubated rats within a dedicated hypoxia cage. EKG: electrocardiogram, HR: heart rate, N₂: nitrogen, O₂: oxygen, PpO₂: partial pressure of O₂ inside the cage, SC: subcutaneous, SpO₂: oxygen saturation, T°: temperature.

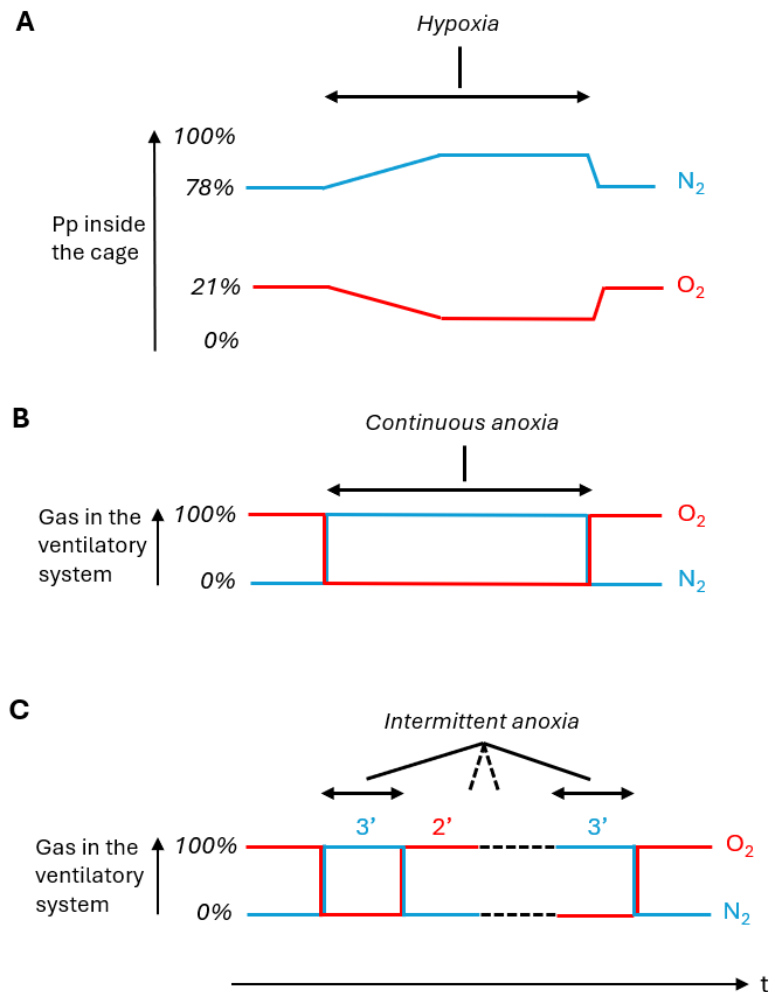


Figure 2. A. Experimental protocol of hypoxia in non-intubated rats. Animals were placed in a dedicated cage. Continuous hypoxia was obtained by replacing the cage's ambient air (containing 21% O_2) with a gas mixture containing mainly (or only) nitrogen and a low (or zero) concentration of oxygen and was stopped just before the respiratory arrest. The slope of the decrease and the minimum value of PpO_2 varied according to the gas cylinder used and the flowmeter settings. **B and C.** Experimental protocol of anoxia in intubated rats. **B.** Continuous anoxia: rats were brutally ventilated with a constant 100% N_2 ventilation (blue) for various anoxia durations between animals, stopped when the heart rate decreased below 140-150 beats/min. **C.** Intermittent anoxia: rats were ventilated with alternating 3-minute periods of brutal 100% N_2 ventilation (blue) and 2-minute periods of 100% O_2 ventilation (red) for various total anoxia durations (sum of each 3-minute period of 100% N_2 ventilation) between animals, stopped when the heart rate decreased below 140-150 beats/min. N_2 : nitrogen, O_2 : oxygen, Pp: partial pressure, t: time.

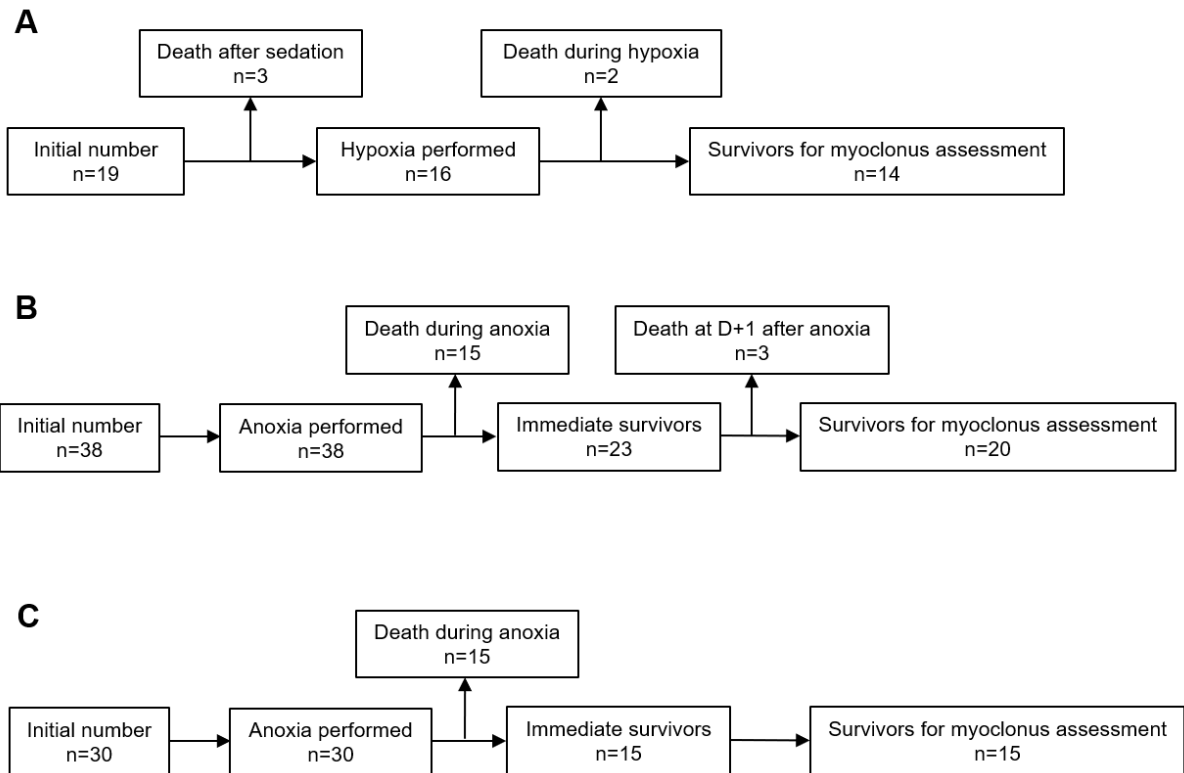


Figure 3. Evolution of animal numbers throughout the various protocols. **A.** Hypoxia in sedated non-intubated rats. **B.** Continuous anoxia in sedated intubated rats. **C.** Intermittent anoxia in sedated intubated rats.

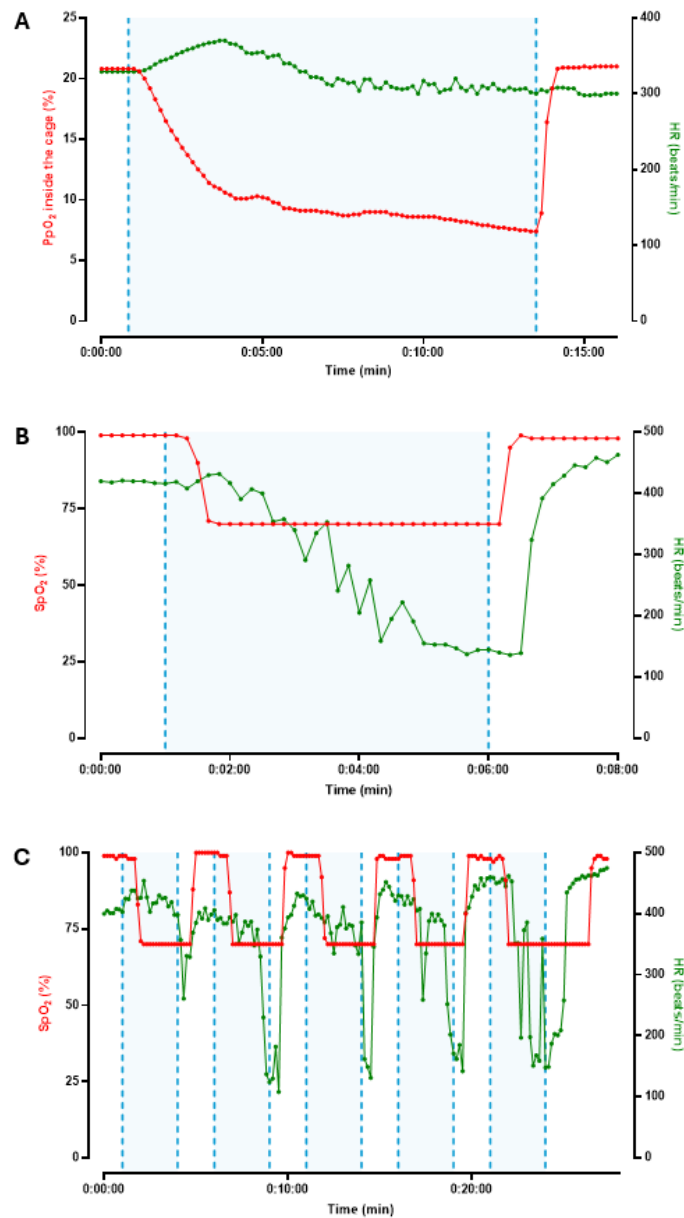


Figure 4. A. Evolution of the partial pressure of oxygen inside the cage (PpO₂, red) and the heart rate (HR, green) of a sedated non-intubated rat submitted to hypoxia. The hypoxic period is highlighted in blue. Hypoxia lasted 12.5 min and was interrupted because of extreme bradypnea near respiratory arrest. **B and C.** Evolution of the oxygen saturation (SpO₂, red) and the heart rate (HR, green) of a sedated intubated rat submitted to continuous (**B**) or intermittent (**C**) anoxia. In **B** and **C**, the paw sensor for SpO₂ had a lower detection threshold of 70%. **B.** The anoxic period is highlighted in blue. Anoxia lasted 5 min and was interrupted because of bradycardia (HR around 140 beats/min). **C.** The anoxic periods are highlighted in blue. The total anoxia lasted 15 min (5 periods of 3 min each).

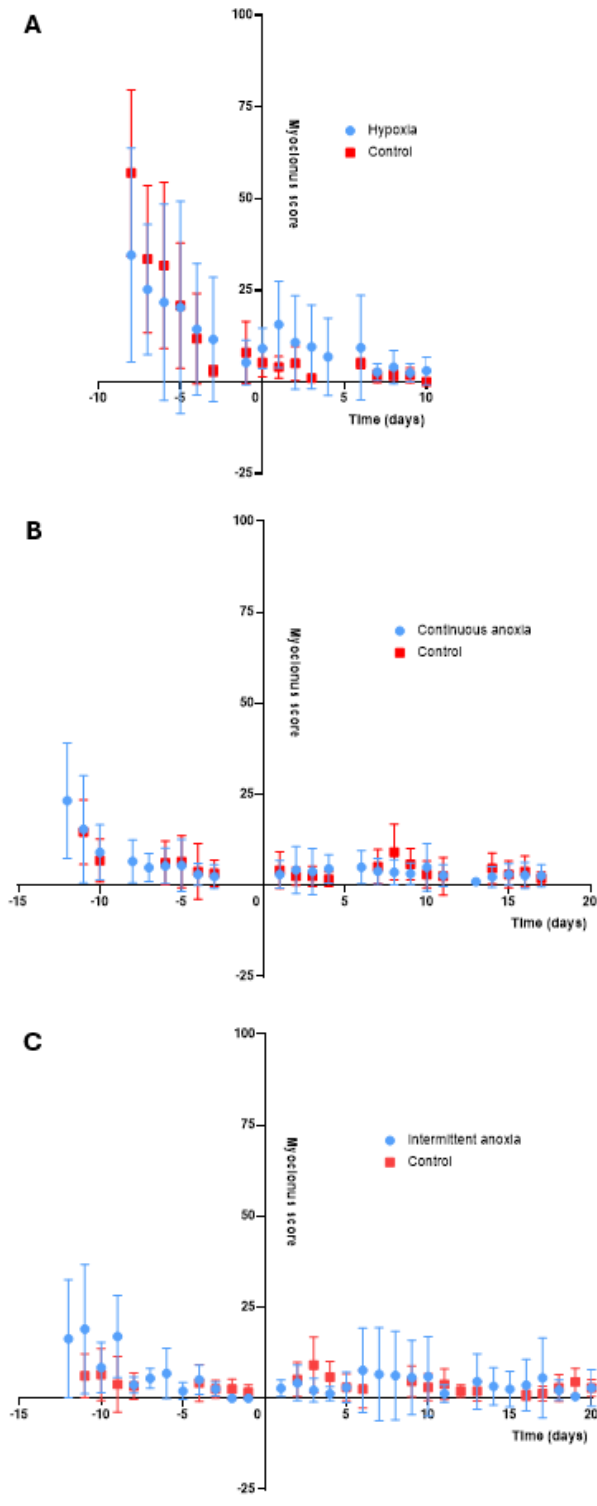


Figure 5. A. Evolution of the auditory stimuli-induced myoclonus score for the non-intubated rats evaluated daily from 8 days before hypoxia to 10 days after. Hypoxia occurred on day 0. Each point represents the daily average (\pm SD) of the group: blue for hypoxic rats (n=14/19 surviving animals) and red for controls (n=4). No difference

was observed between the groups ($p=0.41$). **B and C.** Evolution of the auditory stimuli-induced myoclonus score for the intubated rats. **B.** Rats subjected to continuous anoxia were evaluated daily from 12 days before anoxia to 17 days after. Anoxia occurred on day 0. Each point represents the daily average (\pm SD) of the group: blue for anoxic rats ($n=20/38$ surviving animals) and red for controls ($n=6$). No difference was observed between the groups ($p=0.62$). **C.** Rats subjected to intermittent anoxia were evaluated daily from 12 days before anoxia to 20 days after. Anoxia occurred on day 0. Each point represents the daily average (\pm SD) of the group: blue for anoxic rats ($n=15/30$ surviving animals) and red for controls ($n=6$). No difference was observed between the groups ($p=0.86$). For the three experiments (**A**, **B**, and **C**), we only observed variable acoustic startle reflex during the first days of exposition to auditory stimuli which rapidly decreased due to long-term habituation.^{12,13} Daily myoclonus score extends from 0 (45x0) to 225 (45x5) for each rat. For the sake of clarity, the Y axis is interrupted at 100.

Discussion

Le syndrome de Lance-Adams constitue un syndrome myoclonique post-anoxique très handicapant et à l'origine de multiples limitations d'activités de la vie quotidienne des patients. Il est associé à des besoins médicaux non satisfaits, en particulier une définition uniquement clinique sans biomarqueur diagnostique spécifique et sensible, et une prise en charge thérapeutique encore largement dominée par des traitements médicamenteux globalement peu efficaces. Face à ces limites, les stratégies à développer semblent devoir se centrer sur l'identification du substrat neuroanatomique à l'origine des myoclonies pour identifier des cibles diagnostiques et thérapeutiques pertinentes afin de développer des approches diagnostiques nouvelles et de proposer des traitements neuroprotecteurs ou symptomatiques efficaces.

L'objectif global de ce travail de thèse était donc d'avancer dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des myoclonies du LAS.

I. Les myoclonies du syndrome de Lance-Adams sont essentiellement d'origine corticale

Par une approche multimodale, et en particulier grâce aux multiples explorations électrophysiologiques corticales et musculaires réalisées chez nos patients, l'étude de notre cohorte, la plus large jamais publiée dans le LAS, a permis de démontrer l'origine corticale des myoclonies (Vellieux et al. 2024 *in press*). Les patients de notre cohorte présentaient les mêmes caractéristiques démographiques et cliniques que ceux rapportés dans la littérature. Les explorations électrophysiologiques de nos patients déclinent toutes les caractéristiques d'un générateur cortical de myoclonies : (i) sur les EEG, la présence de figures épileptiques, (ii) sur les enregistrements polomyographiques des myoclonies, la présence de myoclonies brèves, s'organisant en bouffées rythmiques, touchant de façon synchrone les muscles agonistes et antagonistes, et s'organisant de façon craniocaudale selon une conduction corticospinale, et surtout (iii) sur les enregistrements couplés EEG-EMG, la présence d'un potentiel cortical prémyoclonique et d'une corrélation positive significative entre la durée des pointes/polypointes et la durée des myoclonies. Parmi ces critères, la localisation particulière des figures épileptiques, à maximum central médian, paraît importante à souligner. Tout d'abord, elle pourrait permettre d'identifier précocement des patients avec des myoclonies post-

anoxiques en phase aiguë dont l'évolution pourrait alors être favorable, tendant à aller vers une reprise de conscience et l'apparition d'un LAS (Elmer et al. 2016). Par ailleurs, elle implique la nécessité impérative d'enregistrer l'EEG avec les électrodes de la ligne médiane pour les détecter. En effet, elles ne peuvent être présentes qu'en position médiane ou alors être plus diffuses avec une nette prédominance médiane, comme notre étude l'a montré avec une amplitude deux fois plus faible des anomalies en F3 ou F4 et C3 ou C4 par rapport à Fz et Cz (Vellieux et al. 2024 *in press*).

Alors que certains auteurs écrivent encore que l'origine des myoclonies dans le LAS est sous-corticale ou mêle des myoclonies corticales et sous-corticales, notre travail d'analyse globale de la littérature a également montré que les myoclonies sont de façon très majoritaire d'origine corticale dans cette pathologie : 80% des études incluses pour lesquelles les auteurs imputent une origine anatomique aux myoclonies donnent une origine corticale unique (revue soumise).

II. Les myoclonies du syndrome de Lance-Adams sont essentiellement générées dans le cortex moteur et péri-rolandique

Prenant en compte cette origine corticale, il est nécessaire ensuite de déterminer quelle(s) région(s) corticale(s) peut(vent) alors être impliquée(s). Les myoclonies étant un symptôme moteur, l'hypothèse du cortex moteur comme siège de l'hyperexcitabilité corticale à l'origine des myoclonies paraît alors assez évidente. Cette hypothèse est corroborée d'une part par la localisation essentiellement centrale médiane des figures épileptiques sur les EEG, attestée par une analyse quantitative dans notre étude de cohorte, et d'autre part par la localisation en regard des régions motrices et péri-centrales de l'hypométabolisme cérébral retrouvé dans l'étude TEP de notre cohorte de patients selon une méthode par volume d'intérêt et une méthode par analyse à l'échelle du voxel (Vellieux et al. 2024 *in press*).

L'exploration du métabolisme cérébral chez nos patients donne des résultats assez contradictoires avec la principale cohorte de patients atteints de LAS et ayant bénéficié d'une TEP. Cette étude avait identifié un hypermétabolisme du noyau VL du thalamus, du mésencéphale, du tegmentum pontique et des lobes temporaux méiaux bilatéraux (Figure 8B, (Frucht et al. 2004). Certaines différences dans l'acquisition et le traitement des images TEP peuvent expliquer ces différences. Tout d'abord, dans cette étude, le métabolisme cérébral a été

calculé à l'aide d'une fonction d'entrée artérielle simplifiée, suggérant une acquisition dynamique de la TEP au FDG (dont les détails ne sont d'ailleurs pas fournis). Les auteurs ont également appliqué une correction pour l'atrophie cérébrale à l'aide d'images IRM, ce qui pourrait faciliter la détection de différences dans de petites régions telles que le noyau VL du thalamus ou le tegmentum pontique. Ils ont également effectué une comparaison par voxel entre les groupes (7 patients contre les contrôles). Dans notre étude, nous avons effectué des analyses individuelles (1 patient contre les contrôles) pour tenir compte de la variabilité phénotypique du LAS entre les patients. Cela pourrait expliquer pourquoi certaines zones d'hypométabolisme cortical peuvent être révélées par l'analyse individuelle (comme cela est rapporté dans certains *case reports*) mais ne peuvent pas être généralisées pour l'ensemble du groupe de patients car la localisation des changements métaboliques peut dépendre du caractère positif/négatif, de l'asymétrie droite/gauche, de la prédominance membres supérieurs/inférieurs et proximale/distale des myoclonies de chaque patient. Nos résultats sont plutôt cohérents avec les résultats de la littérature utilisant soit la TEP-FDG soit la scintigraphie de perfusion cérébrale qui tendent à rapporter principalement une diminution (et non une augmentation) du métabolisme ou de la perfusion néocorticale chez des patients avec un LAS (Uozumi et al. 2005; Zhang et al. 2007; Lee et Lee 2011; Waddell et al. 2017; Scheibe et al. 2020; Katsuki et al. 2021). Enfin, l'âge au moment de l'acquisition de la TEP (par rapport à l'événement anoxique) diffère entre nos études : médiane à 2,8 ans dans notre étude et 10,9 ans dans l'étude de Frucht et al. Cela pourrait également expliquer en partie les différences de résultats. Il n'existe pas de cohorte longitudinale prospective de patients atteints de LAS qui pourrait fournir de précieuses données sur l'évolution du signal TEP tout au long de l'histoire naturelle de cette pathologie, à court, moyen et long terme.

Les myoclonies peuvent également impliquer des réseaux adjacents, comme le cortex somatosensoriel, compte-tenu d'une part de la stimulo-sensibilité des myoclonies chez certains patients, autant au niveau clinique que lors des enregistrements polomyographiques pouvant retrouver une onde C transcorticale, et d'autre part de la localisation de l'hypométabolisme cérébral chez nos patients pouvant toucher des régions pariétales proches du sillon central, notamment le cortex post-central (Vellieux et al. 2024 *in press*). Cette hypothèse paraît concordante avec les données d'histologie chez les rats avec myoclonies post-anoxiques sacrifiés 5 semaines après l'arrêt cardiaque, pour lesquelles une neurodégénérescence majeure est retrouvée dans le cortex moteur, en particulier dans la région corticale motrice de

représentation du membre inférieur, et également dans les cortex somatosensoriels primaires et secondaires (Kanthasamy et al. 2000).

III. Une constatation clinique peut aboutir à un traitement d'allure efficace...

Certains patients de notre cohorte présentaient une caractéristique clinique assez remarquable puisqu'ils décrivaient une nette diminution de leurs myoclonies après la survenue de rares crises d'épilepsie généralisées spontanées (Vellieux et al. 2024 *in press*). Cela n'avait été rapporté à notre connaissance qu'à une seule autre reprise dans la littérature (Lhermitte et al. 1971). L'identification d'un profil électrophysiologique parfaitement compatible avec des myoclonies corticales permet d'ailleurs d'éliminer l'éventualité de myoclonies fonctionnelles (non organiques) chez ces patients, dont l'étonnante régression post-critique des myoclonies pourrait faire percevoir à tort les myoclonies comme des manifestations (en partie) psychogènes.

Chez l'une de nos patientes, extrêmement handicapée et dont les myoclonies étaient pharmacorésistantes à de multiples traitements médicamenteux, nous avons pu, après accord de la patiente et du comité d'éthique local, et en l'absence de contre-indication, proposer des électroconvulsivothérapies (ECT ou sismothérapies) afin de reproduire des crises d'épilepsie généralisées et espérer soulager la patiente des myoclonies (Vellieux et al. 2023). Cette stratégie thérapeutique a été un succès puisque nous avons constaté une diminution objective des myoclonies à court et à long terme. C'est à notre connaissance la première étude rapportant l'effet bénéfique sur les myoclonies des ECT. Cette proposition thérapeutique pourrait être étendue à d'autres patients qui (i) présentent un phénotype comparable à celui de notre patiente, à savoir un syndrome de Lance-Adams pur (notion détaillée dans notre revue soumise), avec un handicap neurologique et fonctionnel important essentiellement lié aux myoclonies, (ii) sont pharmacorésistants aux traitements pharmacologiques anti-myocloniques usuellement utilisés, (iii) n'ont pas de contre-indication aux ECT, et de façon facultative (iv) présentent ou ont présenté des crises d'épilepsie spontanées pour lesquels une diminution significative des myoclonies a été mise en évidence de façon objective en période post-critique. Les contours de ces conditions d'éligibilité aux ECT restent encore à définir avec précision, mais cette option pourrait être considérée chez des patients lourdement handicapés sans autre ressource thérapeutique à proposer.

IV. ...et faire émerger une hypothèse physiopathologique

1. Interneurones inhibiteurs corticaux

Les interneurones inhibiteurs regroupent de nombreux types cellulaires différents aux caractéristiques hétérogènes, associés à de multiples marqueurs morphologiques, moléculaires et électrophysiologiques (Petilla Interneuron Nomenclature Group et al. 2008; DeFelipe et al. 2013; Tremblay et al. 2016). Ils sont capables d'influencer massivement les réseaux neuronaux grâce à leur organisation spatiale et leur profil temporel (Burkhalter 2008; Isaacson et Scanziani 2011; Chen et Nedivi 2013; Kubota et al. 2016). La quasi-totalité des interneurones néocorticaux est représentée par trois groupes d'interneurones exprimant trois marqueurs spécifiques : la parvalbumine (PV), la somatostatine (SST) et le récepteur à la sérotonine 5HT3a (5HT3aR). La majorité (40%) de ces interneurones néocorticaux expriment la PV avec un profil de décharge dit « fast spiking » (Rudy et al. 2011; Lim et al. 2018). Cette propriété électrophysiologique de décharge rend ces interneurones très consommateurs d'énergie pour générer des potentiels d'action à très haute fréquence et donc particulièrement sensibles à la privation d'énergie et d'oxygène (Kann et al. 2014). La vulnérabilité à l'hypoxie-ischémie des interneurones à PV par rapport aux cellules pyramidales est plus développée dans la littérature que les autres types d'interneurones. Elle est variable en fonction des structures cérébrales, notamment entre interneurones à PV de l'hippocampe et du néocortex. Cette différence de vulnérabilité/résistance ne paraît donc pas liée à la présence de la PV, protéine à haute affinité pour le calcium qui pourrait tamponner les entrées massives de calcium aux conséquences toxiques aboutissant à la mort cellulaire lors de l'hypoxie-ischémie (Nitsch et al. 1989; Van Den Bosch et al. 2002). Dans le néocortex, les interneurones à PV semblent plus vulnérables que les cellules pyramidales *in vivo* (Schiene et al. 1996; Xie et al. 2014) et *in vitro* (Neumann-Haefelin et al. 1998; Hiu et al. 2016; Povysheva et al. 2019). Les interneurones à PV ont un puissant effet inhibiteur sur les neurones pyramidaux (Hu et al. 2014; Kubota et al. 2015). Leur altération peut aboutir à un déficit d'inhibition et donc une augmentation de l'excitabilité des cellules pyramidales conduisant à un déséquilibre de la balance excitation/inhibition, soit par diminution du nombre d'interneurones (Wang 2003; Povysheva et al. 2019) soit par dysfonction des interneurones avec un changement de la signalisation du GABA devenant dépolarisant du fait de perturbations des cotransporteurs potassium-chlore (Kang et al. 2015). La vulnérabilité différentes à l'hypoxie-ischémie entre les interneurones à PV et les neurones pyramidaux

néocorticaux pourrait être liée à une abondante expression de récepteurs α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) perméables au calcium par les interneurons contrairement aux cellules pyramidales. Ces récepteurs AMPA perméables au calcium vont majorer l'entrée de calcium dans les neurones lorsqu'ils sont activés par la dépolarisation hypoxique-ischémique, ce qui va majorer les processus pathologiques à l'origine de la mort cellulaire notamment des interneurons (McBain et Fisahn 2001). Une autre hypothèse pourrait être le nombre important d'entrées excitatrices sur les interneurons à PV corticaux par rapport aux cellules pyramidales, aboutissant à une entrée massive de calcium par le glutamate libéré dans la fente synaptique lors de l'hypoxie-ischémie et menant à la mort cellulaire (Povysheva et al. 2006). Cependant, il paraît difficile pour le moment d'émettre une hypothèse précise quant aux éventuelles populations d'interneurons néocorticaux (PV, SST, 5HT3aR) impliquées dans la physiopathologie du LAS.

2. Implication des interneurons dans d'autres maladies myocloniques

Les interneurons et les réseaux inhibiteurs corticaux ont des capacités majeures de modelage de l'activité électrique cérébrale, les plaçant ainsi au centre de nombreuses hypothèses physiopathologiques dans de multiples maladies épileptiques humaines et modèles animaux d'épilepsie (Rossignol 2011; Jiang et al. 2016; Tang et al. 2021). Compte-tenu de leur générateur essentiellement cortical, les myoclonies du LAS semblent être sous-tendues par des mécanismes que l'on pourrait rapprocher de l'épilepsie, dans le sens où ces myoclonies sont liées à une décharge paroxystique anormale en provenance du cortex sensorimoteur (Latorre et al. 2023). Des études de TMS ont retrouvé un défaut d'inhibition intracorticale chez des patients présentant des myoclonies corticales d'action et réflexes aux étiologies variées (Brown et al. 1996; Hanajima et al. 2008). Ces anomalies ont notamment été identifiées chez des patients atteints d'épilepsie myoclonique progressive, dont le phénotype clinique de myoclonies corticales d'action et réflexes se rapproche nettement de celui retrouvé dans le LAS (Canafoglia et al. 2010) et pour laquelle une diminution transitoire des myoclonies en période post-critique a déjà été rapportée (Lima et al. 2024). Par ailleurs, dans la maladie d'Unverricht-Lundborg, forme la plus fréquente d'épilepsie myoclonique progressive, un modèle murin a permis de mettre en évidence une perte des interneurons GABAergiques des cortex sensorimoteurs, ce qui a été confirmé sur de l'histologie humaine post-mortem (Buzzi et al. 2012).

3. Approches thérapeutiques modulant les réseaux GABAergiques

Le mécanisme d'action précis des ECT dans les troubles psychiatriques n'est pas précisément connu. Les hypothèses sont nombreuses et regroupent des mécanismes d'action qui probablement se mêlent pour expliquer l'efficacité des ECT (Farzan et al. 2014; Hermida et al. 2018). Les principales hypothèses rapportées par la littérature sont : (i) l'hypothèse anticonvulsivante, selon laquelle l'effet thérapeutique des ECT est lié à l'inhibition post-critique secondaire aux crises répétées (Sackeim 1999), (ii) l'hypothèse neurotrophique, selon laquelle les ECT induisent neurogenèse et prolifération cellulaire (Segi-Nishida 2011), (iii) l'hypothèse de correction d'hyperconnectivité, selon laquelle les ECT permettent de diminuer la connectivité fonctionnelle aberrante de certains régions cérébrales (notamment du cortex préfrontal dorsolatéral) retrouvée chez les patients déprimés (Perrin et al. 2012), ou encore (iv) l'hypothèse neuroendocrine, selon laquelle l'effet thérapeutique des ECT est en rapport avec une activation de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales et des réseaux dopaminergiques (Fosse et Read 2013). Parmi ces hypothèses, l'hypothèse « anticonvulsivante » semble être la plus communément reconnue. Dans ce modèle, il est proposé que l'effet thérapeutique anti-dépresseur est lié aux mécanismes cellulaires sous-jacents à l'augmentation du seuil épileptogène (augmentation de la charge à délivrer pour déclencher une crise) observée au cours des ECT répétées (Duthie et al. 2015). Compte-tenu du rôle des interneurons dans l'arrêt des crises (Lado et Moshé 2008; Magloire et al. 2019), l'augmentation du seuil épileptogène dans les ECT répétées pourrait être médiée par une augmentation de l'inhibition GABAergique (Sackeim et al. 1983; Farrant et Nusser 2005). Cette hypothèse repose sur l'identification (i) d'une augmentation des taux sériques de GABA chez des patients déprimés en post-ECT (Esel et al. 2008), (ii) d'une augmentation des concentrations de GABA dans le cortex occipital de patients déprimés en post-ECT (Sanacora et al. 2003), (iii) de l'augmentation des taux de GABA dans de multiples régions cérébrales (notamment le cortex frontal) chez des rats en post-ECT (Ferraro et al. 1990), ou encore (iv) de la diminution du rapport glutamate/GABA dans le cortex préfrontal et l'hippocampe chez des rats en post-ECT (Sartorius et al. 2007).

Par ailleurs, certains médicaments qui modulent la signalisation GABAergique ont montré un effet anti-myoclonique chez les patients avec un LAS ou dans le cadre des myoclonies post-anoxiques des modèles murins. C'est notamment le cas du valproate dont le mécanisme d'action, restant peu clair, semble permettre d'augmenter la synthèse et diminuer la dégradation du GABA (Fahn 1978; Sotaniemi 1982; Rollinson et Gilligan 1979; Bruni et al. 1979; Truong et al. 1994; Liron et al. 1998; Owens et Nemeroff 2003). C'est également le cas du clonazéпам,

modulateur allostérique positif des récepteurs GABA_A (Boudouresques et al. 1971; Goldberg et Dorman 1976; Chee et Poh 1983; Rustom et Fiskén 1992; Larner et Heafield 1993; Wicklein et Schwendemann 1993; Truong et al. 1994; Griffin et al. 2013).

Compte-tenu de l'ensemble de ces données, nous pouvons faire l'hypothèse que les myoclonies dans le LAS seraient, au moins en partie, secondaires à une atteinte, quantitative ou fonctionnelle, des interneurons inhibiteurs du cortex moteur (ou sensorimoteur). Cependant, nous ne pouvons pas exclure une participation sous-corticale, thalamique ou cérébelleuse par exemple, à l'hyperexcitabilité corticale qui pourrait alors être aussi liée à des entrées excitatrices venant d'autres régions sous-corticales hyperexcitables, notamment par les connexions cérébello-thalamo-corticales (Ganos et al. 2014; Latorre et al. 2024).

V. Comment aller plus loin ?

De multiples perspectives de recherche pourraient appréhender la physiopathologie du LAS, autant chez l'homme que chez l'animal.

D'une part, le développement récent d'IRM à très haut champ magnétique pourrait permettre une analyse précise du cortex humain, notamment à la recherche d'atteintes laminaires du cortex moteur. Par ailleurs, des études histopathologiques post-mortem pourraient être envisagées afin d'évaluer les atteintes des différentes populations cellulaires du cortex moteur. D'autre part, l'exploitation des données précliniques paraît indispensable pour avancer dans la compréhension des mécanismes sous-tendant cette pathologie. Tout d'abord, *in vitro*, on pourrait utiliser des cultures organotypiques de cortex soumises à un micro-environnement anoxique afin d'étudier les effets à long terme de cette privation d'oxygène, compte-tenu des avantages précieux que ces outils biologiques offrent pour l'étude des tissus complexes. Par ailleurs, *in vivo*, l'utilisation de techniques d'optogénétique pourrait permettre une étude en temps réel des conséquences de l'activation ou de l'inhibition spécifique de différentes populations neuronales afin d'évaluer si elles reproduisent le phénotype électroclinique du syndrome de Lance-Adams. Enfin, de nombreuses explorations ont été réalisées sur les modèles de rongeurs de myoclonies post-anoxiques développés dans les années 90 (Introduction, paragraphe V.). Cependant, nous avons identifié plusieurs limites à ces modèles. Nous rappelons tout d'abord la mortalité importante dans le modèle par induction pharmacologique (injection intracardiaque de chlorure de potassium). De plus, le modèle par induction mécanique

nécessite un protocole chirurgical lourd et invasif. Ces deux modèles sont par ailleurs basés sur un arrêt cardiocirculatoire, donc une ischémie cérébrale globale alors que deux tiers des patients présentant un LAS ont avant tout subi un événement anoxique, menant ou non à un arrêt cardiocirculatoire, ce qui pourrait amener à des processus toxiques neuronaux différents (revue soumise). Enfin, ces modèles ne rapportent qu'une réponse des animaux aux stimulations auditives et ne donnent pas plus de données phénotypiques, notamment la présence de myoclonies lors des mouvements, par exemple des déplacements des animaux.

Nous avons tenté de développer un nouveau modèle murin de myoclonies post-anoxiques afin d'en améliorer la validité de construction et phénotypique. Nous avons réalisé ces expérimentations sur des rats sédatisés et monitorés. Sur un premier groupe d'animaux, nous avons effectué une hypoxie dans une cage dédiée en remplaçant progressivement l'oxygène de la cage par de l'azote. Sur un deuxième groupe d'animaux, nous avons intubé les rats, puis réalisé une anoxie complète en remplaçant l'oxygène du circuit de ventilation par de l'azote, soit de façon continue, soit de façon intermittente afin d'améliorer la tolérance à l'anoxie, diminuer l'hypercapnie et prolonger la durée d'exposition totale à une ventilation sans oxygène. L'ensemble de ces expérimentations, représentant un total de 105 animaux, n'a pas permis de générer le phénotype animal souhaité, au prix malheureusement d'un taux de mortalité élevé. En effet, il semble que l'anoxie n'a pas été suffisamment prolongée pour induire un phénotype myoclonique chez les animaux survivants. A l'opposé, l'arrêt cardiocirculatoire induit par une anoxie plus prolongée a entraîné une mortalité importante. Ces manipulations pourraient donc être raffinées en ajoutant aux animaux intubés un capnographe et des cathéters intravasculaires, artériels et veineux, afin d'une part de monitorer la capnométrie et la pression artérielle de façon invasive et d'autre part pouvoir administrer efficacement les catécholamines nécessaires à la ressuscitation des animaux afin d'augmenter le taux de survie lors de ces manipulations tout en augmentant la durée d'anoxie afin d'optimiser les chances de faire émerger un phénotype myoclonique au réveil des animaux.

Une fois le modèle mis au point, il sera nécessaire de valider le phénotype clinique de myoclonies afin de vérifier que l'on se rapproche du phénotype humain de LAS. La réponse à divers traitements fonctionnant chez l'humain pourra également être évaluée, comme dans les modèles précédents.

De nombreuses explorations physiopathologiques d'un tel modèle sont envisageables. Tout d'abord, des explorations histologiques apporteront des données essentielles pour la compréhension des mécanismes du LAS. Chez des animaux présentant le phénotype souhaité, des prélèvements de cerveaux pourraient être réalisés à différents temps après l'anoxie afin de

bénéficier également d'une vue dynamique des lésions cérébrales dans cette pathologie. De multiples marqueurs immunohistochimiques pourraient être utilisés afin de faire une étude quantitative des différentes populations neuronales et évaluer les réactions pathologiques tissulaires, en particulier : neurones (NeuN, NSE) et neurogenèse (BrDU, Ki67), cellules pyramidales (COX2, CaMK), interneurons (GAD65-67, PNN) et sous-populations d'interneurons (PV, SOM, 5HT3aR, VIP, NPY), marqueurs d'apoptose (caspases 3, 8 et 9), marqueurs de la réaction inflammatoire (Iba1, GFAP, vimentine).

Par ailleurs, des explorations neurophysiologiques cérébrales et musculaires, sans et avec stimulations auditives, pourront être réalisées, se basant sur les capacités de notre équipe et des plateformes de notre laboratoire en termes d'enregistrements *in vivo* :

- phénotypage électro-clinique par enregistrement EEG-vidéo et EMG, de longue durée, chez des animaux libres de leur mouvement :
 - enregistrement des figures épileptiques : morphologie, localisation, organisation temporelle ;
 - enregistrement des myoclonies : durée, organisation spatiotemporelle, corrélation avec les figures EEG.
- enregistrements électrophysiologiques multi-échelles, sur des animaux sédatisés :
 - enregistrements extracellulaires de surface par électrocorticographie : activité EEG de surface ;
 - enregistrements extracellulaires profonds via des électrodes linéaires intracorticales multicanaux : potentiels de champs locaux et activités multi-unitaires au sein des différentes couches corticales ;
 - enregistrements intracellulaires par électrodes-pipettes : propriétés intrinsèques d'excitabilité des neurones pyramidaux et des interneurons.

Ces différentes techniques d'enregistrements EEG multi-sites permettraient de déterminer les mécanismes neuronaux et de réseaux présidant à la survenue de décharges neuronales aboutissant aux myoclonies : synchronisation des activités EEG et dynamiques sous-jacentes dans les couches corticales, altérations des propriétés cellulaires (changement d'excitabilité neuronale) et des profils synaptiques (conductances ioniques). Ce type d'approche n'a jamais été réalisée dans l'exploration des myoclonies post-anoxiques.

Conclusion et perspectives

Décrites dans une publication pour la première fois il y a 60 ans, les myoclonies persistant à distance d'un épisode anoxique constituent aujourd'hui le syndrome dit de Lance-Adams, du nom des deux auteurs de cette publication originelle. Cette pathologie neurologique extrêmement handicapante est essentiellement caractérisée par des myoclonies multifocales ou généralisées, survenant à l'action ou moins fréquemment en réponse aux stimulations externes et au repos. Ces myoclonies sont à l'origine d'une limitation majeure de nombreux gestes de la vie quotidienne car elles parasitent tous les mouvements des patients et peuvent être à l'origine de chutes et donc de traumatismes lorsqu'elles touchent les membres inférieurs.

La physiopathologie du syndrome de Lance-Adams était jusqu'alors peu connue. De multiples hypothèses ont été avancées depuis de nombreuses années. Différents réseaux neuronaux, populations neuronales et systèmes de neurotransmetteurs ont été incriminés mais sans aucune preuve formelle. L'identification précise des mécanismes sous-jacents à cette pathologie, et notamment sous-jacents aux myoclonies, est indispensable pour développer des approches thérapeutiques basées sur des mécanismes moléculaires, cellulaires ou de réseaux.

Notre travail a montré, grâce à l'étude multimodale d'une large cohorte de patients par des explorations neurophysiologiques et neuroradiologiques approfondies, que le générateur des myoclonies du syndrome de Lance-Adams est essentiellement localisé dans le cortex cérébral, et en particulier le cortex moteur (ou sensorimoteur). Au sein de cette cohorte, certains patients présentaient la caractéristique étonnante d'une diminution majeure des myoclonies durant la période post-critique. Cette situation clinique a permis de proposer à l'une des patientes, pharmacorésistante et très handicapée, la réalisation d'électroconvulsivothérapies, afin de reproduire des crises d'épilepsie, ce qui a permis d'atténuer très nettement ses myoclonies et améliorer considérablement ses capacités fonctionnelles.

Une revue extensive de la littérature a par ailleurs fait émerger une vue d'ensemble et intégrée de cette pathologie. Nous avons pu mieux délimiter le profil des patients atteints de myoclonies post-anoxiques étiquetées « syndrome de Lance-Adams ». La présence uniquement de myoclonies d'action multifocales pourrait renvoyer à une forme dite de « syndrome de Lance-Adams pur » en rapport avec une atteinte post-anoxique isolée du cortex moteur. La présence de myoclonies d'action multifocales associées à d'autres symptômes neurologiques majeurs pourrait renvoyer à une forme dite de « syndrome de Lance-Adams *plus* » en rapport avec une atteinte post-anoxique du cortex moteur et d'autres structures corticales et sous-corticales.

L'étude des structures impliquées dans la genèse de ces myoclonies post-anoxiques nécessite l'exploitation d'un modèle animal à la validité phénotypique fidèle au syndrome de Lance-Adams humain. Nos expérimentations sur animaux sédatisés et exposés à un environnement hypoxique en cage dédiée ou anoxique dans le circuit de ventilation des animaux intubés n'ont pas permis de générer un phénotype s'approchant du syndrome de Lance-Adams. Des améliorations de cette préparation expérimentale seront nécessaires afin de développer un tel modèle. Une fois établi, ce modèle pourra être exploré par de multiples approches, afin de confirmer les mécanismes neuronaux et de réseaux sous-tendant les myoclonies du syndrome de Lance-Adams, et de tester de nouvelles approches thérapeutiques, à la fois symptomatiques à la phase chronique, mais aussi préventives, dans les suites immédiates d'une anoxie.

Bibliographie

- Aicua Rapun I, Novy J, Solari D, et al. Early Lance–Adams Syndrome after Cardiac Arrest: Prevalence, Time to Return to Awareness, and Outcome in a Large Cohort. *Resuscitation* 2017;115:169-72.
- Anderson CA et Arciniegas DB. Cognitive Sequelae of Hypoxic-Ischemic Brain Injury: A Review. *NeuroRehabilitation* 2010;26 (1): 47-63.
- Apartis E et Vercueil L. To Jerk or Not to Jerk: A Clinical Pathophysiology of Myoclonus. *Revue Neurologique* 2016;172 (8-9): 465-76.
- Arduini A et Whitlock DG. Spike Discharges in Pyramidal System during Recruitment Waves. *Journal of Neurophysiology* 1953;16 (4): 430-36.
- Attwell D et Laughlin SB. 2001. An Energy Budget for Signaling in the Grey Matter of the Brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2001;21(10): 1133-45.
- Beuchat I, Sivaraju A, Amorim E, Gilmore EJ, Dunet V, Rossetti AO, et al. MRI–EEG Correlation for Outcome Prediction in Postanoxic Myoclonus: A Multicenter Study. *Neurology* 2020;95 (4): e335-41.
- Boudouresques J, Roger J, Khalil R, Vigouroux RA, Gosset A, Pellissier JF, et al. 2 cases of the Lance and Adams syndrome. Therapeutic action of RO-05-4023. *Revue Neurologique* 1971;125 (4): 306-9.
- Brookhart JM et Zanchetti A. The Relation between Electro-Cortical Waves and Responsiveness of the Cortico-Spinal System. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1956;8 (3): 427-44.
- Brown P, Ridding MC, Werhahn KJ, Rothwell JC et Marsden CD. Abnormalities of the Balance between Inhibition and Excitation in the Motor Cortex of Patients with Cortical Myoclonus. *Brain* 1996; 119 (1): 309-17.
- Bruni J, Willmore LJ et Wilder BJ. Treatment of Postanoxic Intention Myoclonus with Valproic Acid. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1979;6 (1): 39-42.

- Burkhalter AH. Many Specialists for Suppressing Cortical Excitation. *Frontiers in Neuroscience* 2008;2 (2): 155-67.
- Buzzi AMC, Falcicchia C, Paradiso B, Lanza G, Soukupova M, Marti M, et al. Loss of Cortical GABA Terminals in Unverricht–Lundborg Disease. *Neurobiology of Disease* 2012;47 (2): 216-24.
- Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, Geocadin RG, Golan E, Kern KB, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132 (18 Suppl 2): S465-482.
- Canafoglia L, Ciano C, Visani E, Anversa P, Panzica F, Viri M, et al. Short and long interval cortical inhibition in patients with Unverricht-Lundborg and Lafora body disease. *Epilepsy Research* 2010;89 (2): 232-37.
- Cassim F et Houdayer E. Neurophysiology of Myoclonus. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 2006;36 (5-6): 281-91.
- Castaigne P, Cambier J, Escourolle R, Cathala HP et Lecasble R. Observation anatomo-clinique d'un syndrome myoclonique post-anoxique. *Revue Neurologique* 1964:60-73.
- Caviness JN. 2014. Treatment of Myoclonus. *Neurotherapeutics* 2014;11(1): 188-200.
- Caviness JN. Myoclonus. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2019;25(4): 1055-80.
- Caviness JN et Brown P. Myoclonus: Current Concepts and Recent Advances. *The Lancet Neurology* 2004;3 (10): 598-607.
- Chadwick D, Hallett M, Harris R, Jenner P, Reynolds EH et Marsden CD. Clinical, biochemical, and physiological features distinguishing myoclonus responsive to 5-hydroxytryptophan tryptophan with a monoamine oxidase inhibitor, and clonazepam. *Brain*, 1977;100(33):455-487.
- Chee YC et Poh SC. Myoclonus following severe asthma: clonazepam relieves. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1983;13 (3): 285-86.

- Chen JL et Nedivi E. Highly Specific Structural Plasticity of Inhibitory Circuits in the Adult Neocortex. *The Neuroscientist* 2013;19 (4): 384-93.
- Clausen MV, Hilbers F et Poulsen H. The Structure and Function of the Na,K-ATPase Isoforms in Health and Disease. *Frontiers in Physiology* 2017;8:371.
- Cole AJ. Raymond Adams: A Life of Mind and Muscle. *Epilepsy & Behavior* 2010;19 (3): 537.
- Cronberg T, Greer DM, Lilja G, Moulaert V, Swindell P et Rossetti AO. Brain Injury after Cardiac Arrest: From Prognostication of Comatose Patients to Rehabilitation. *The Lancet Neurology* 2020;19 (7): 611-22.
- Dang T, Jaw SP et Truong DD. Chronic Treatments With 5-HT_{1A} Agonists Attenuate Posthypoxic Myoclonus in Rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1995;52(3):577-580.
- Daniele SG, Trummer G, Hossmann KA, Vrselja Z, Benk C, Kevin T, Gobeske KT, et al. Brain Vulnerability and Viability after Ischaemia. *Nature Reviews Neuroscience* 2021;22 (9): 553-72.
- Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, et Pomeroy SL. Anoxic-Ischemic Encephalopathy. In *Bradley's Neurology in Clinical Practice*, 2016, Seventh Edition. Elsevier.
- De Léan J, Richardson JC, et Rewcastle NB. Pathological Findings in a Case of Hypoxic Myoclonus Treated with 5-Hydroxytryptophan and a Decarboxylase Inhibitor. *Advances in Neurology* 1986; 43:215-23.
- DeFelipe J, López-Cruz PL, Benavides-Piccione R, Bielza C, Larrañaga P, Anderson S, et al. New Insights into the Classification and Nomenclature of Cortical GABAergic Interneurons. *Nature Reviews Neuroscience* 2013;14 (3): 202-16.
- Dijk JM et Tijssen MAJ. Management of Patients with Myoclonus: Available Therapies and the Need for an Evidence-Based Approach. *The Lancet Neurology* 2010;9 (10): 1028-36.
- Duthie AC, Perrin JS, Bennett DM, Currie J et Reid IC. Anticonvulsant Mechanisms of Electroconvulsive Therapy and Relation to Therapeutic Efficacy. *The Journal of ECT* 2015;31 (3): 173-78.

- Elmer J, Rittenberger JC, Faro J, Molyneaux BJ, Popescu A, Callaway CW, Maria Baldwin, et al. Clinically Distinct Electroencephalographic Phenotypes of Early Myoclonus after Cardiac Arrest: EEG Phenotypes of PAMM. *Annals of Neurology* 2016;80 (2): 175-84.
- Engl E et Attwell D. Non-Signalling Energy Use in the Brain. *The Journal of Physiology* 2015;593 (16): 3417-29.
- Esel E, Kose K, Hacimusalar Y, Ozsoy S, Kula M, Candan Z, et al. The Effects of Electroconvulsive Therapy on GABAergic Function in Major Depressive Patients. *The Journal of ECT* 2008;24 (3): 224-28.
- Fahn S. Post-Anoxic Action Myoclonus: Improvement with Valproic Acid. *The New England Journal of Medicine* 1978;299 (6): 313-14.
- Fahn S, Jankovic J et Hallett M. Myoclonus - Phenomenology, etiology, physiology, and treatment. In *Principles and Practice of Movement Disorders*, 2011. Second Edition. Elsevier.
- Farrant M et Nusser Z. Variations on an Inhibitory Theme: Phasic and Tonic Activation of GABAA Receptors. *Nature Reviews Neuroscience* 2005;6 (3): 215-29.
- Farzan F, Boutros NN, Blumberger DM et Daskalakis ZJ. What Does the Electroencephalogram Tell Us About the Mechanisms of Action of ECT in Major Depressive Disorders? *The Journal of ECT* 2014;30 (2): 98-106.
- Ferlazzo E, Gasparini S, Cianci V, Cherubini A, et Aguglia U. Serial MRI Findings in Brain Anoxia Leading to Lance–Adams Syndrome: A Case Report. *Neurological Sciences* 2013;34 (11): 2047-50.
- Ferraro TN, Golden GT, et Hare TA. Repeated Electroconvulsive Shock Selectively Alters Gamma-Aminobutyric Acid Levels in the Rat Brain: Effect of Electrode Placement. *Convulsive Therapy* 1990;6 (3): 199-208.
- FitzGerald A, Aditya H, Prior A, McNeill E, et Pentland B. Anoxic Brain Injury: Clinical Patterns and Functional Outcomes. A Study of 93 Cases. *Brain Injury* 2010;24 (11): 1311-23.
- Fosse R et Read J. Electroconvulsive Treatment: Hypotheses about Mechanisms of Action. *Frontiers in Psychiatry* 2013;4:94.

- Freund B et Kaplan PW. Post-Hypoxic Myoclonus: Differentiating Benign and Malignant Etiologies in Diagnosis and Prognosis. *Clinical Neurophysiology Practice* 2017;2:98-102.
- Freund B, Sutter R, et Kaplan PW. Lance-Adams Syndrome in the Pretargeted Temperature Management Era: A Case Report and Systematic Review. *Clinical EEG and Neuroscience* 2017;48 (2): 130-38.
- Frucht SJ, Trost M, Ma Y, et Eidelberg D. The Metabolic Topography of Posthypoxic Myoclonus. *Neurology* 2004;62 (10): 1879-81.
- Frucht SJ et Fahn S. The Clinical Spectrum of Posthypoxic Myoclonus. *Movement Disorders* 2000;15 (S1): 2-7.
- Frucht SJ, Leurgans S, Hallett M, et Fahn S. The Unified Myoclonus Rating Scale. In *Myoclonus and Paroxysmal Dyskinesias*, Advances in Neurology; 89:361-276. Lippincott Williams&Wilkins.
- Lima GSB, Lucas P, Nobrega PR, Freua F, Braga-Neto P, Paiva ARB, et al. Myoclonus improvement after seizures in progressive myoclonic epilepsy type 7: a case report. *BMC Neurology* 2024;24 (1): 169.
- Ganos C, Kassavetis P, Erro R, Edwards MJ, Rothwell J, et Bhatia KP. The Role of the Cerebellum in the Pathogenesis of Cortical Myoclonus ». *Movement Disorders* 2014;29 (4): 437-43.
- Geocadin RG, Callaway CW, Fink EL, Golan E, Greer DM, Ko NU, et al. Standards for Studies of Neurological Prognostication in Comatose Survivors of Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;140 (9).
- Goldberg MP, et Choi DW. Combined Oxygen and Glucose Deprivation in Cortical Cell Culture: Calcium-Dependent and Calcium-Independent Mechanisms of Neuronal Injury ». *The Journal of Neuroscience* 1993;13 (8): 3510-24.
- Goldberg MA et Dorman JD. Intention Myoclonus: Successful Treatment with Clonazepam. *Neurology* 1976;26:24-26.
- Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, et Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *The Ochsner Journal* 2013;13 (2): 214-23.

- Gupta HV et Caviness JN. Post-Hypoxic Myoclonus: Current Concepts, Neurophysiology, and Treatment. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 2016;6 (0): 409.
- Hallett M. Physiology of Human Posthypoxic Myoclonus. *Movement Disorders* 2000;15 (S1): 8-13.
- Hanajima RS, Terao OY, Furubayashi T, Arai N, Inomata-Terada S, Hamada M, Yugeta A, et al. Difference in Intracortical Inhibition of the Motor Cortex between Cortical Myoclonus and Focal Hand Dystonia. *Clinical Neurophysiology* 2008;119 (6): 1400-1407.
- Hansen AJ. Ion and Membrane Changes in the Brain during Anoxia. *Behavioural Brain Research* 1984;14 (2): 93-98.
- Hansen AJ. Effect of Anoxia on Ion Distribution in the Brain. *Physiological Reviews* 1985;65 (1): 101-48.
- Harris JJ et Attwell D. The Energetics of CNS White Matter. *The Journal of Neuroscience* 2012;32 (1): 356-71.
- Hauw JJ, Escourolle R, Baulac M, Morel-Maroger A, Goulon M, et Castaigne P. Postmortem Studies on Posthypoxic and Post-Methyl Bromide Intoxication: Case Reports. *Advances in Neurology* 1986;43:201-14.
- Hermida AP, Glass OM, Shafi H, et McDonald WM. Electroconvulsive Therapy in Depression. *Psychiatric Clinics of North America* 2018;41 (3): 341-53.
- Hiu T, Farzampour Z, Paz JT, Wang EHJ, Badgely C, Olson A, et al. Enhanced Phasic GABA Inhibition during the Repair Phase of Stroke: A Novel Therapeutic Target. *Brain* 2016;139 (2): 468-80.
- Horisberger JD, Lemas V, Kraehenbühl JP, et Rossier BC. Structure-Function Relationship of Na,K-ATPase. *Annual Review of Physiology* 1991;53:565-84.
- Hoxworth JM, Xu K, Zhou Y, Lust WD, et LaManna JC. Cerebral Metabolic Profile, Selective Neuron Loss, and Survival of Acute and Chronic Hyperglycemic Rats Following Cardiac Arrest and Resuscitation. *Brain Research* 1999;821 (2): 467-79.

- Hu H, Gan J, et Jonas P. Fast-Spiking, Parvalbumin⁺ GABAergic Interneurons: From Cellular Design to Microcircuit Function. *Science* 2014;345 (6196): 1255-263.
- Isaacson JS et Scanziani M. How Inhibition Shapes Cortical Activity. *Neuron* 2011;72 (2): 231-43.
- Jaw SP et Nguyen B. Effects of Glutamate Receptor Antagonists on Posthypoxic Myoclonus in Rats. *Brain Research Bulletin* 1996;40(3):163-166.
- Jaw SP, Hussong MJ, Matsumoto RR, et Truong DD. Involvement of 5-HT₂ Receptors in Posthypoxic Stimulus-Sensitive Myoclonus in Rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1994;49 (1): 129-31.
- Jiang X, Lachance M, et Rossignol E. Involvement of Cortical Fast-Spiking Parvalbumin-Positive Basket Cells in Epilepsy. *Progress in Brain Research* 2016, 226:81-126.
- Johnston MV, Adams HP, et Fatemi A. Neurobiology of Brain Injury After Cardiac Arrest. In *Neurobiology of Disease*, 2016, Second Edition, 1327-31. Oxford University Press.
- Kang SK, Johnston MV, et Kadam SD. Acute TrkB Inhibition Rescues Phenobarbital-Resistant Seizures in a Mouse Model of Neonatal Ischemia. *The European Journal of Neuroscience* 2015;42 (10): 2792-2804.
- Kann O, Papageorgiou IE, et Draguhn A. Highly Energized Inhibitory Interneurons Are a Central Element for Information Processing in Cortical Networks. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2014;34 (8): 1270-82.
- Kanthasamy AG, Nguyen BQ, et Truong DD. Animal Model of Posthypoxic Myoclonus: II. Neurochemical, Pathologic, and Pharmacologic Characterization. *Movement Disorders* 2000;15 (S1): 31-38.
- Kanthasamy AG, Vu TQ, Yun RJ, et Truong DD. Antimyoclonic Effect of Gabapentin in a Posthypoxic Animal Model of Myoclonus. *European Journal of Pharmacology* 1996;297 (3): 219-24.
- Katsuki M, Narita N, Yasuda I, et Tominaga T. Lance-Adams Syndrome Treated by Perampanel in the Acute Term. *Cureus* 2021;13(3)e13761

- Kawai K, Nitecka L, Ruetzler CA, Nagashima G, Joó F, Mies G, et al. Global Cerebral Ischemia Associated with Cardiac Arrest in the Rat: I. Dynamics of Early Neuronal Changes. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 1992;12 (2): 238-49.
- Kawai K, Penix LP, Kawahara N, Christl A, Ruetzler CA, et Klatzo I. Development of Susceptibility to Audiogenic Seizures Following Cardiac Arrest Cerebral Ischemia in Rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 1995;15 (2): 248-58.
- Krauss GL et Geocadin RG. MRI and EEG Accurately Classify Favorable Prognosis for Patients with Postanoxic Myoclonus: Paradigm Shift. *Neurology* 2020;95 (4): 149-50.
- Kubota Y, Karube F, Nomura M, et Kawaguchi Y. The Diversity of Cortical Inhibitory Synapses. *Frontiers in Neural Circuits* 2016;10:27.
- Kubota Y, Kondo S, Nomura M, Hatada S, Yamaguchi N, Mohamed AA, et al. Functional Effects of Distinct Innervation Styles of Pyramidal Cells by Fast Spiking Cortical Interneurons. *eLife* 2015;4:e07919.
- Lado FA et Moshé SL. How Do Seizures Stop? » *Epilepsia* 2008;49 (10): 1651-64.
- Lance JW et Adams RD. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 1963;86 (1): 111-36.
- Lance JW et Adams RD. Negative Myoclonus in Posthypoxic Patients: Historical Note. *Movement Disorders* 2011;16 (1): 162-63.
- Larner AJ et Heafield MT. Post Anoxic Action Myoclonus. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1993;86 (5): 310.
- Latorre A, Belvisi D, Rothwell JC, Bhatia KP, et Rocchi L. Rethinking the neurophysiological concept of cortical myoclonus. *Clinical Neurophysiology* 2023;156:125-39.
- Latorre A, Rocchi L, Paparella G, Manzo N, Bhatia KP, et Rothwell JC. Changes in Cerebellar Output Abnormally Modulate Cortical Myoclonus Sensorimotor Hyperexcitability. *Brain* 2024;147 (4): 1412-22.
- Lee HL et Lee JK. Lance-Adams Syndrome. *Annals of Rehabilitation Medicine* 2011;35 (6): 939.

- Levy A et Chen R. Myoclonus: Pathophysiology and Treatment Options. *Current Treatment Options in Neurology* 2016;18 (5): 21.
- Lhermitte F, Talairach J, Buser P, Gautier JC, Bancaud J, Gras R, et al. Myoclonies d'intention et d'action post-anoxiques. Etude stéréotaxique et destruction du noyau ventral latéral du thalamus. *Revue Neurologique* 1971;124 (1): 5-20.
- Li CL. The Inhibitory Effect of Stimulation of a Thalamic Nucleus on Neuronal Activity in the Motor Cortex. *The Journal of Physiology* 1956;133 (1): 40-53.
- Lim L, Mi D, Llorca A, et Marín O. Development and Functional Diversification of Cortical Interneurons. *Neuron* 2018;100 (2): 294-313.
- Lipton P. Ischemic Cell Death in Brain Neurons. *Physiological Reviews* 1999;79 (4): 1431-1568.
- Liron L, Chambost M, Depierre P, Peillon D, et Combe C. Efficacité de l'acide valproïque sur les myoclonies d'action postanoxiques (syndrome de Lance et Adams). *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 1998;17(10):1247-49.
- Lu-Emerson C et Khot S. Neurological Sequelae of Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *NeuroRehabilitation* 2010;26 (1): 35-45.
- Magloire V, Mercier MS, Kullmann DM, et Pavlov I. GABAergic Interneurons in Seizures: Investigating Causality With Optogenetics. *The Neuroscientist* 2019;25 (4): 344-58.
- Masson M, Prier S, et Henin D. Etude neuropathologique d'un cas de myoclonies d'intention et d'action post-anoxiques. *Revue Neurologique* 1975;135 (12): 923-24.
- Matsumoto RR, Aziz N, et Truong DD. Association between Brain Indole Levels and Severity of Posthypoxic Myoclonus in Rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1995;50 (4): 533-38.
- Matsumoto RR, Hussong MJ, et Truong DD. Effects of Selective Serotonergic Ligands on Posthypoxic Audiogenic Myoclonus. *Movement Disorders* 1995;10 (5): 615-21.
- Matsumoto RR, Truong DD, Nguyen KD, Dang AT, Hoang TT, Vo PQ, et al. Involvement of GABA_A Receptors in Myoclonus. *Movement Disorders* 2000;15 (S1): 47-52.

- McBain CJ et Fisahn A. Interneurons Unbound. *Nature Reviews Neuroscience* 2001;2 (1): 11-23.
- Merchant SHI, Vial-Undurraga F, Leodori G, Gerpen JA, et Hallett M. Myoclonus: An Electrophysiological Diagnosis. *Movement Disorders Clinical Practice* 2020;7 (5): 489-99.
- Mulder M et Geocadin RG. Neurology of Cardiopulmonary Resuscitation. In *Handbook of Clinical Neurology*, 2017, 141:593-617. Elsevier.
- Murakami S et Kurachi Y. Mechanisms of Astrocytic K(+) Clearance and Swelling under High Extracellular K(+) Concentrations. *The Journal of Physiological Sciences* 2016;66 (2): 127-42.
- Mure H, Toyoda N, Morigaki R, Koji Fujita K, et Takagi Y. Clinical Outcome and Intraoperative Neurophysiology of the Lance-Adams Syndrome Treated with Bilateral Deep Brain Stimulation of the Globus Pallidus Internus: A Case Report and Review of the Literature. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 2020;98 (6): 399-403.
- Neumann-Haefelin T, Staiger JF, Redecker C, Zilles K, Fritschy JM, Möhler H, et Witte OW. Immunohistochemical Evidence for Dysregulation of the GABAergic System Ipsilateral to Photochemically Induced Cortical Infarcts in Rats. *Neuroscience* 1998;87 (4): 871-79.
- Nitsch C, Scotti A, Sommacal A, et Kalt G. GABAergic Hippocampal Neurons Resistant to Ischemia-Induced Neuronal Death Contain the Ca²⁺(+)-Binding Protein Parvalbumin. *Neuroscience Letters* 1989;105 (3): 263-68.
- Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-Cardiac Arrest Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke ». *Resuscitation* 2008;79 (3): 350-79.
- Owens MJ et Nemeroff CB. Pharmacology of Valproate. *Psychopharmacology Bulletin* 2003;37 Suppl 2:17-24.

- Pappert EJ, Goetz CG, Vu TQ, Ling ZD, Leurgans S, Raman R, et al. Animal Model of Posthypoxic Myoclonus: Effects of Serotonergic Antagonists. *Neurology* 1999;52 (1): 16-16.
- Parma M et Zanchetti A. Ascending Reticular Influences upon Thalamically Evoked Pyramidal Discharges. *The American Journal of Physiology* 1956;185 (3): 614-16.
- Patel A et Frucht SJ. Myoclonus. *Movement Disorders* 2015;655-70.
- Pena AB et Caviness JN. Physiology-Based Treatment of Myoclonus. *Neurotherapeutics* 2020;17 (4): 1665-80.
- Perrin JS, Merz S, Bennett DM, Currie J, Steele DJ, Reid IC. Electroconvulsive Therapy Reduces Frontal Cortical Connectivity in Severe Depressive Disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012;109 (14): 5464-68.
- Petilla Interneuron Nomenclature Group, Ascoli GA, Alonso-Nanclares L, Anderson SA, Barrionuevo G, Benavides-Piccione R, Burkhalter A, et al. Petilla Terminology: Nomenclature of Features of GABAergic Interneurons of the Cerebral Cortex. *Nature Reviews Neuroscience* 2008;9 (7): 557-68.
- Povysheva N, Nigam A, Brisbin AK, Johnson JW, et Barrionuevo G. Oxygen–Glucose Deprivation Differentially Affects Neocortical Pyramidal Neurons and Parvalbumin-Positive Interneurons. *Neuroscience* 2019;412:72-82.
- Povysheva N, Gonzalez-Burgos G, Zaitsev AV, Kröner S, Barrionuevo G, Lewis DA, et Krimer LS. Properties of Excitatory Synaptic Responses in Fast-Spiking Interneurons and Pyramidal Cells from Monkey and Rat Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex* 2006;16 (4): 541-52.
- Pulsinelli WA. Selective Neuronal Vulnerability: Morphological and Molecular Characteristics. *Progress in Brain Research* 1985;63:29-37.
- Rahman A, Alqaisi S, et Helfman B. A Rare Case of Lance-Adams Syndrome: Status Post-Successful Cardiopulmonary Resuscitation. *Cureus* 2022;14(12):e32604.
- Riva A, D’Onofrio G, Ferlazzo E, Pascarella A, Pasini E, Franceschetti S, et al. Myoclonus: Differential Diagnosis and Current Management. *Epilepsia Open* 2024;9 (2): 486-500.

- Rodriguez M. Raymond Adams: A Life of Mind and Muscle. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2009;68 (12): 1339.
- Rolfe DF et Brown GC. Cellular Energy Utilization and Molecular Origin of Standard Metabolic Rate in Mammals. *Physiological Reviews* 1997;77 (3): 731-58.
- Rollinson RD et Gilligan BS. Postanoxic Action Myoclonus (Lance-Adams Syndrome) Responding to Valproate. *Archives of Neurology* 1979;36 (1): 44-45.
- Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, et Prasad S. The Acquired Metabolic Disorders of the Nervous System. In *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 2019, Eleventh Edition, 1156-83. McGraw-Hill Education.
- Rossetti AO. Clinical Neurophysiology for Neurological Prognostication of Comatose Patients after Cardiac Arrest. *Clinical Neurophysiology Practice* 2017;2:76-80.
- Rossetti AO, Rabinstein AA, et Oddo M. Neurological Prognostication of Outcome in Patients in Coma after Cardiac Arrest. *The Lancet Neurology* 2016;15 (6): 597-609.
- Rossignol E. Genetics and Function of Neocortical GABAergic Interneurons in Neurodevelopmental Disorders. *Neural Plasticity* 2011:1-25.
- Bernardo R, Fishell G, Lee SH, et Hjerling-Leffler J. Three Groups of Interneurons Account for Nearly 100% of Neocortical GABAergic Neurons. *Developmental Neurobiology* 2011;71 (1): 45-61.
- Rustom R et Fisker RA. Action Myoclonus after Cerebral Hypoxia: Treatment with Clonazepam ». *Journal of the Royal Society of Medicine* 1992;85 (12): 761-62.
- Sackeim HA. The Anticonvulsant Hypothesis of the Mechanisms of Action of ECT: Current Status. *The Journal of ECT* 1999;15 (1): 5-26.
- Sackeim HA, Decina P, Prohovnik I, Malitz S, et Resor SR. Anticonvulsant and Antidepressant Properties of Electroconvulsive Therapy: A Proposed Mechanism of Action. *Biological Psychiatry* 1983;18 (11): 1301-10.

- Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Hyder F, Ciarcia JJ, Ostroff RB, et al. Increased Cortical GABA Concentrations in Depressed Patients Receiving ECT. *The American Journal of Psychiatry* 2003;160 (3): 577-79.
- Sandroni C, D'Arrigo S, et Nolan JP. Prognostication after Cardiac Arrest. *Critical Care* 2018;22 (1): 150.
- Sartorius A, Mahlstedt MM, Vollmayr B, Henn FA, et Ende G. Elevated Spectroscopic Glutamate/Gamma-Amino Butyric Acid in Rats Bred for Learned Helplessness. *Neuroreport* 2007;18 (14): 1469-73.
- Scheibe F, Neumann WJ, Lange C, Scheel M, Furth C, Köhnlein M, Mergenthaler P, et al. Movement Disorders after Hypoxic Brain Injury Following Cardiac Arrest in Adults. *European Journal of Neurology* 2020;27 (10): 1937-47.
- Schiene K, Bruehl C, Zilles K, Qu M, Hagemann G, Kraemer M, et al. Neuronal Hyperexcitability and Reduction of GABA_A-Receptor Expression in the Surround of Cerebral Photothrombosis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 1996;16 (5): 906-14.
- Seder DB, Sunde K, Rubertsson S, Mooney M, Stammet P, Riker RR, et al. Neurologic Outcomes and Postresuscitation Care of Patients With Myoclonus Following Cardiac Arrest. *Critical Care Medicine* 2015;43 (5): 965-72.
- Segi-Nishida E. Exploration of New Molecular Mechanisms for Antidepressant Actions of Electroconvulsive Seizure. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2011;34 (7): 939-44.
- Sekhon MS, Ainslie PN, et Griesdale DE. Clinical Pathophysiology of Hypoxic Ischemic Brain Injury after Cardiac Arrest: A "Two-Hit" Model. *Critical Care* 2017;21 (1): 90.
- Shibasaki H et Hallett M. Electrophysiological Studies of Myoclonus. *Muscle & Nerve* 2005;31 (2): 157-74.
- Song J, Kang W, Ohn SH, Jung KI, Bashir S, et Yoo WK. An Exploration of the Neural Network of Lance-Adams Syndrome: A Case Report. *Brain & Neurorehabilitation* 2021;14 (1): e1.

- Sotaniemi K. Valproic Acid in the Treatment of Nonepileptic Myoclonus: Report of Three Cases. *Archives of Neurology* 1982;39 (7): 448.
- Stahl CM et Frucht SJ. An Update on Myoclonus Management. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2019;19 (4): 325-31.
- Tai KK, Nguyen N, Pham L, et Truong DD. Ketogenic Diet Prevents Cardiac Arrest-Induced Cerebral Ischemic Neurodegeneration. *Journal of Neural Transmission* 2008;115 (7): 1011-17.
- Tai KK et Truong DD. Brivaracetam Is Superior to Levetiracetam in a Rat Model of Post-Hypoxic Myoclonus. *Journal of Neural Transmission* 2007a;114 (12): 1547-51.
- Tai KK, Bhidayasiri R, et Truong DD. Post-Hypoxic Animal Model of Myoclonus. *Parkinsonism & Related Disorders* 2007;13 (7): 377-81.
- Tai KK et Truong DD. Post-Hypoxic Myoclonus Induces Fos Expression in the Reticular Thalamic Nucleus and Neurons in the Brainstem. *Brain Research* 2005;1059 (2): 122-28.
- Tai KK et Truong DD. Ketogenic Diet Prevents Seizure and Reduces Myoclonic Jerks in Rats with Cardiac Arrest-Induced Cerebral Hypoxia. *Neuroscience Letters* 2007b;425 (1): 34-38.
- Tai KK et Truong DD. NMDA Receptor-Mediated Excitotoxicity Contributes to the Cerebral Hypoxic Injury of a Rat Model of Posthypoxic Myoclonus. *Brain Research* 2007c;1133 :209-15.
- Tai KK et Truong DD. Memantine Exacerbates Myoclonic Jerks in a Rat Model of Posthypoxic Myoclonus. *Brain Research* 2010;1343:194-98.
- Tai KK et Truong DD. Post-Hypoxic Myoclonus in Rodents. *Movement Disorders* 2015;681-88.
- Tang X, Jaenisch R, et Sur M. The Role of GABAergic Signaling in Neurodevelopmental Disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 2021;22 (5): 290-307.
- The faculty of Medicine Harvard University. Memorial Minute « Raymond Delacy Adams ».*
- Thenganatt MA et Frucht SJ. Myoclonus. In *Encyclopedia of Movement Disorders*, 2010, Elsevier, 234-41.

- Tremblay R, Lee S, et Rudy B. GABAergic Interneurons in the Neocortex: From Cellular Properties to Circuits. *Neuron* 2016;91 (2): 260-92.
- Truong DD, Kanthasamy A, Nguyen B, Matsumoto RR, et Schwartz P. Animal Models of Posthypoxic Myoclonus: I. Development and Validation. *Movement Disorders* 2000;15 (S1): 26-30.
- Truong DD, Kirby M, Kanthasamy A, et Matsumoto RR. Posthypoxic Myoclonus Animal Models. *Advances in Neurology* 2002;89:295-306.
- Truong DD, Matsumoto RR, Schwartz PH, Hussong MJ, et Wasterlain CG. Novel Rat Cardiac Arrest Model of Posthypoxic Myoclonus. *Movement Disorders* 1994;9 (2): 201-6.
- Uozumi TA, Tamagawa A, Hashimoto T, et Tsuji S. Rhythmic EMG and EEG activity during voluntary movement in posthypoxic cortical action myoclonus. *J UOEH* 2005;3:227-36.
- Van Den Bosch L, Schwaller B, Vleminckx V, Meijers B, Stork S, Ruehlicke T, et al. Protective Effect of Parvalbumin on Excitotoxic Motor Neuron Death. *Experimental Neurology* 2002;174 (2): 150-61.
- Vellieux G, Apartis E, Baudin P, Del Rio Quinones MA, Villemonte de Clergerie D, Kas A, et al. Multimodal assessment of the origin of myoclonus in Lance-Adams syndrome. *In press* 2024.
- Vellieux G, Apartis E, Degos V, Fossati P, et Navarro V. Effectiveness of Electroconvulsive Therapy in Lance-Adams Syndrome. *Brain Stimulation* 2023;16 (2): 647-49.
- Verkhatsky A et Nedergaard M. Physiology of Astroglia. *Physiological Reviews* 2018;98 (1): 239-389.
- Vial F, Merchant SHI, McGurrin P, et Hallett M. How to Do an Electrophysiological Study of Myoclonus. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2023;40 (2): 93.
- Waddell A, Dirweesh A, Ordonez F, Kososky C, Peddareddygaru LR, et Grewal RP. Lance-Adams Syndrome Associated with Cerebellar Pathology. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2017;7 (3): 182-84.

- Wang JH. Short-Term Cerebral Ischemia Causes the Dysfunction of Interneurons and More Excitation of Pyramidal Neurons in Rats. *Brain Research Bulletin* 2003;60 (1-2): 53-58.
- Welsh JP, Placantonakis DG, Warsetsky SI, Marquez RG, Bernstein L, et Aicher SA. The Serotonin Hypothesis of Myoclonus from the Perspective of Neuronal Rhythmicity. *Advances in Neurology* 2002;89:307-29.
- Werhahn KJ, Brown P, Thompson PD, et Marsden CD. The Clinical Features and Prognosis of Chronic Posthypoxic Myoclonus. *Movement Disorders* 1997;12 (2): 216-20.
- Wicklein EM et Schwendemann G. Use of Clonazepam and Valproate in Patients with Lance Adams Syndrome. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1993;86 (10): 618.
- Wijdicks EFM. Looking Back at the Lance–Adams Syndrome: Uncommon and Unalike. *Neurocritical Care* 2024;41(2):695-699.
- Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, et Wiebe S. Practice Parameter: Prediction of Outcome in Comatose Survivors after Cardiopulmonary Resuscitation (an Evidence-Based Review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67 (2): 203-10.
- Xie Y, Chen S, Wu Y, et Murphy TH. Prolonged Deficits in Parvalbumin Neuron Stimulation-Evoked Network Activity Despite Recovery of Dendritic Structure and Excitability in the Somatosensory Cortex Following Global Ischemia in Mice. *The Journal of Neuroscience* 2014;34 (45): 14890-900.
- Zhang YX, Liu JR, Jiang B, Liu HQ, Ding MP, Song SJ, et al. Lance-Adams Syndrome: A Report of Two Cases. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B* 2007;8 (10): 715-20.
- Zheng J, Storad Z, Al-Chalabi M, Gharaibeh K, Saleem S, Sheikh A, et al. Lance-Adams Syndrome: Case Series and Literature Review. *Clinical Neurophysiology Practice* 2023;8:187-93.
- Zutt R, van Egmond ME, Elting JW, Jan van Laar P, Brouwer OF, Sival DA, et al. A Novel Diagnostic Approach to Patients with Myoclonus. *Nature Reviews Neurology* 2015;11 (12): 687-97.

Table des illustrations

Figure 1. Myoclonies positives et négatives.....	9
Figure 2. Caractéristiques électrophysiologiques des myoclonies corticales.....	13
Figure 3. Caractéristiques électrophysiologiques des myoclonies sous-corticales.	15
Figure 4. Approche diagnostique devant des myoclonies.	17
Figure 5. Représentation schématique des conséquences cellulaires et microvasculaires lors des lésions primaires et secondaires de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique.....	25
Figure 6. EEG chez des patients avec un LAS.....	31
Figure 7. Représentation schématique des lésions histopathologiques retrouvées sur les coupes post-mortem d'une patiente avec un LAS.....	33
Figure 8. Explorations neuroradiologiques réalisées chez des patients avec un LAS.....	34
Figure 9. Compression des gros vaisseaux intrathoraciques afin d'induire un arrêt cardiocirculatoire. Extrait de (Kawai et al. 1992)	37
Figure 10. Evolution du score myoclonique après procédure mécanique d'induction d'arrêt cardiaque.	38
Figure 11. Effet de quatre molécules sur des rats présentant des myoclonies post-arrêt cardiaque.	39

Résumé

Syndrome de Lance-Adams – étude translationnelle de l’homme à l’animal.

Le syndrome de Lance-Adams est une pathologie neurologique chronique très handicapante rencontrée chez les survivants d’anoxie cérébrale. Il est caractérisé essentiellement par des myoclonies positives, d’action, multifocales ou généralisées, et des myoclonies négatives. Les mécanismes sous-tendant les myoclonies de cette pathologie sont peu connus. De multiples hypothèses ont été proposées depuis la description initiale de ce syndrome.

L’étude multimodale d’une large cohorte de patients avec un syndrome de Lance-Adams a montré que les myoclonies sont générées dans le cortex cérébral, en particulier le cortex moteur (ou sensorimoteur). L’observation de l’histoire clinique de certains patients a par ailleurs permis de proposer, avec succès, une nouvelle approche thérapeutique par électroconvulsivothérapies à une patiente pharmacorésistante. Une revue extensive de la littérature a permis de faire émerger une vue d’ensemble et intégrée de cette pathologie et de mieux délimiter le profil de patients. Enfin, nous avons essayé, par différentes approches, de développer un nouveau modèle murin de myoclonies post-anoxiques, sans succès. Une amélioration de cette préparation expérimentale permettrait la réalisation de multiples explorations, notamment immunohistochimiques et électrophysiologiques, afin de mieux comprendre les mécanismes cellulaires et de réseaux à l’origine des myoclonies du syndrome de Lance-Adams.

Mots clés : syndrome de Lance-Adams, myoclonies, anoxie, cortex moteur, modèle animal

Lance-Adams syndrome – a translational study from humans to animals.

Lance-Adams syndrome is a post-anoxic disabling chronic neurological disorder. The main clinical features are action-induced multifocal or generalized positive myoclonus, and negative myoclonus. The underlying mechanisms of this disorder are poorly understood. Multiple hypotheses have been proposed since the initial description of this syndrome.

The multimodal analysis of a large cohort of patients with Lance-Adams syndrome demonstrated that myoclonus originates in the cerebral cortex, particularly in the motor (or sensorimotor) cortex. Additionally, careful observation of the natural history of patients led to the successful proposal of a new therapeutic approach using electroconvulsive therapy in a pharmacoresistant patient. An extensive literature review provided an integrated overview of this pathology and helped better define the patient profile. Lastly, through various approaches, we attempted to develop a new murine model of post-anoxic myoclonus, without success. An improvement in this experimental preparation would allow for multiple explorations, particularly immunohistochemical and electrophysiological studies, to better understand the cellular and network mechanisms underlying the myoclonus in Lance-Adams syndrome.

Keywords: Lance-Adams syndrome, myoclonus, anoxia, motor cortex, animal model