



MOUVEMENTS

NEUROSCIENCES CLINIQUES

2012 · Volume 12 · Numéro ①



éditorial

Cher(e)s Collègues,

Comme vous le savez, nous avons fêté en 2011 les 25 ans du CMA. La réunion de Bruxelles peut être considérée comme un succès à la fois sur les plans scientifique et social.

Je tiens particulièrement à remercier les orateurs qui ont mis toute leur bonne volonté et leur talent pour animer cette réunion. Tous mes remerciements vont également aux sponsors sans qui cette manifestation n'aurait pu avoir lieu.

Comme vous avez dû le constater, 2011 est restée vierge de toute parution de la revue *Mouvements*. C'est que nous avons décidé de publier dorénavant les revues *Mouvements Neurosciences Cliniques* et *Neurosciences Biologiques* directement en ligne sur notre site Internet : <http://www.cma.neurosc.be>.

Ce site donc a été remanié de façon à ce que vous puissiez disposer d'un outil plus performant. A terme, nous y remettrons toutes les publications antérieures du CMA.

Je vous souhaite donc bonne lecture du présent numéro.

Je fais également appel à toutes les bonnes volontés pour animer cette revue qui doit rester un outil d'information didactique mais qui est ouvert à toutes les controverses.

Vous trouverez sur le site Internet le calendrier des réunions du CMA de 2012.

Enfin, il m'est très agréable de vous adresser mes meilleurs vœux de réussite professionnelle et personnelle.

Amitiés.

Docteur M. GONCE

PS: conformément aux dispositions de la Loi n°78-17 du 16 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition sur les données nominatives vous concernant. Votre adresse e-mail ne sera en aucun cas transmise à des partenaires.

MOUVEMENTS

PUBLICATION OFFICIELLE DU CLUB MOUVEMENTS ANORMAUX (ASBL – LOI 1901)
Revue trimestrielle

2012 · Volume 12 · Numéro 1

Rédacteur en Chef

M. Gonce (Liège)

Comité de Rédaction

F. Durif (Clermont-Ferrand),
P. Jedynak (Paris), M. Vidailhet (Paris)

Responsables des Rubriques

Revue Générale :

M. Gonce (Liège)

Faits et Opinions :

P. Damier (Nantes)

P. Krack (Grenoble)

Images et commentaires :

D. Maltete (Paris), M. Anheim
(Paris), P. Jedynak (Paris)

Revue de Presse :

A. Marques (Clermont-Ferrand),

W. Meissner (Bordeaux),

A. Eusebio (Paris)

Comité de Lecture

Y. Agid (Paris), M. Borg (Nice),

E. Broussolle (Lyon), P. Damier

(Nantes), A. Destée (Lille),

G. Dordain (Clermont-Ferrand),

B. Dubois (Paris), A. Durr (Paris),

M.C. Mouren-Siméoni (Paris),

G. Fenelon (Paris), P. Pollak

(Grenoble), O. Rascol (Toulouse),

F. Tison (Bordeaux), C. Tranchant

(Strasbourg), M. Verin (Rennes),

F. Viallet (Aix en Provence),

D. Zegers de Beyl (Bruxelles)

Secrétariat

L. Giroux

Éditeur Responsable

M. Gonce

Rue Sainte-Marie, 38

B-4000 Liège

Adresse pour correspondance

Rue Sainte-Marie, 38

B-4000 Liège

Tél. 04 222 38 57

Fax 04 222 18 62

cma@cma.neurosc.be

www.cma.neurosc.be

Graphisme

Debie graphic design

Avertissements

Les avis, opinions et articles
publiés dans « *Mouvements* »
n'engagent que les auteurs.

En raison de l'évolution des sciences
médicales, l'éditeur recommande
une vérification des attitudes
diagnostiques ou thérapeutiques
proposées.

Ceci est particulièrement vrai lorsque
les traitements ne correspondent pas
strictement aux articles de l'AMM
(Autorisation de Mise sur le Marché).
Tous droits de traduction,
d'adaptation et de reproduction
par tous procédés réservés
pour tous pays.

Partenariat

Cette publication a été réalisée
grâce au soutien de :

Medtronic - Novartis - UCB Pharma
- Allergan - Euthérapie / Servier -
Eusa Pharma - Abbott - Merz -
GE Healthcare

revue générale

LES NOUVELLES APRAXIES

» C.P. JEDYNAK

Selon Déjerine⁽¹⁾, l'apraxie est l'impossibilité d'accomplir une action, volontaire, en absence de paralysie d'ataxie ou de choréo-athétose, alors que le sujet possède la pleine connaissance de l'acte à accomplir.

Le mot et le concept datent de Liepmann⁽²⁾ qui publie l'observation extraordinaire du conseiller impérial. Extraordinaire parce qu'elle est, avec le recul, d'une rareté extrême puisque l'apraxie y est unilatérale et touche l'hémicorps droit. L'uni-latéralité du phénomène fait comprendre que le trouble porte effectivement sur l'exécution gestuelle, alors que la consigne est comprise et sa réalisation correcte de l'autre côté. Le cas est d'exception puisqu'il s'agit d'une rare apraxie calleuse, qui plus est droite, alors que la lecture attentive du texte en allemand fait supposer que le conseiller impérial était gaucher⁽³⁾.

La description des multiples formes d'apraxie va se développer et, hormis l'apraxie dites constructive, elles sont idéatoires ou idéomotrices et se manifestent bilatéralement⁽⁴⁾. Elles se rapportent à des lésions hémisphé-

riques gauches sauf en ce qui concerne les apraxies de l'habillage et constructive qui résultent d'une altération de la perception spatiale. Comme les définitions fluctuent avec les années et selon les rives atlantiques, il devient impératif avant de poser l'étiquette de préciser la manière dont elle est recherchée. Présentes ou non selon la nature ou la complexité du geste demandé, variables selon la nature de la consigne, ces apraxies répondent à des lésions pariétales. Elles concernent la conception du geste ou la suite de gestes qui ont une finalité. Les apraxies qualifiées de mélo-kinétiques, innervatoires, cinétiques, portent sur la réalisation de l'acte moteur. Le patient, quand ses fonctions cognitives le permettent et qu'il n'est pas paralysé, connaît le geste à réaliser et jette sur son échec un œil critique: «ma main ne fait pas ce que je lui demande de faire». Nous entendons cette phrase chez les patients présentant une apraxie dans le cadre d'une dégénérescence cortico-basale (DCB). Nous entrons dans le champ large, hétérogène et mal nommé, des nouvelles apraxies. Un titre accrocheur à jeter immédiatement à la fin de la lecture de ce qui suit.

Apraxie et D.C.B.

Une apraxie répondant aux caractéristiques conventionnelles de l'apraxie idéo-motrice est parfois observée. Le patient sait ce qu'il doit faire mais ne peut le réaliser faute de pouvoir organiser ses gestes. Elle survient tardivement au cours de l'évolution et s'accompagne de déficits cognitifs. Une telle apraxie n'a pas de caractères spécifiques hormis quelques descriptions de formes asymétriques.

L'apraxie caractéristique de la DCB est précoce dans la course évolutive, unilatérale ou fortement asymétrique. Elle est qualifiée de cinétique ou kinétique ou de mélo-kinétique^(5, 6). Observons qu'elle n'est pas isolée. Dans la même localisation on observe l'intrication de raideur, de lenteur, de myoclonies et/ou de tremblements, d'une astéréognosie, d'agraphesthésie, de comportements de préhension ou de répulsion. Outre cette intrication sémiologique, deux éléments distinguent cette apraxie des apraxies idéatoires ou idéo-motrices :

- tous les mouvements sont impliqués, spontanés ou volontaires, sur consignes verbales, sur imitation, intéressant les gestes porteurs d'une signification ou non, dirigés ou non, visuellement guidés ou non. La localisation est surtout distale, portant sur les doigts et la main. Lenteur et perte de dextérité en sont les premières manifestations,
- l'atteinte est unilatérale touchant le côté droit aussi souvent que le côté gauche. Elle s'associe parfois à une apraxie bucco-faciale.

La tendance est à la détérioration évolutive lente conduisant à la bilatéralisation de cette apraxie dévoilée par le défaut d'exécution des anneaux pouce/index l'un dans l'autre.

L'apraxie de l'ouverture des paupières

Le phénomène a été qualifié d'apraxie dès 1930⁽⁷⁾ mais sa nature a été précisée par Goldstein et Cogan⁽⁸⁾ : inaptitude transitoire à l'ouverture des yeux, sans paralysie, sans myopathie, sans atteinte sympathique. La contraction du frontal -inconstante- montre que le sujet lutte activement contre cette fermeture. Le sourcil n'est pas abaissé, ce qui signifie que l'orbiculaire de l'œil n'est pas fortement contracté.

Le point de vue moderne est aujourd'hui celui d'une variante du blépharospasme dystonique, qui accompagne souvent un syndrome parkinsonien sévère, une maladie de Parkinson évoluée, PSP, MSA⁽⁹⁾ même s'il existe des formes idiopathiques, dans le cadre par exemple d'un syndrome de Meige. On constatait des troubles équivalents dans les séquelles de l'encéphalite grippale. La circonstance très particulière de rencontrer le phénomène aujourd'hui est celle des sujets parkinsoniens porteur d'une stimulation sous thalamique⁽¹⁰⁾.

L'apraxie de l'ouverture des paupières se caractérise par l'absence de maîtrise volontaire de l'ouverture⁽⁹⁾. Le phénomène est plus ou moins intermittent compensé parfois par un geste antagoniste qui peut être :

- le contact d'un doigt autour des yeux,
- une ouverture manuelle des paupières,
- un geste à distance comme celui d'ouvrir la bouche et quelque fois un comportement complexe : une de mes patientes ouvrait les yeux en disant merde, merde, merde.

La nature du phénomène fait peut-être encore l'objet de controverse. A la suite de JS Elston, une contraction excessive de la partie tarsale

de l'orbiculaire de l'œil serait en cause⁽¹¹⁾. Même si les injections de toxine botulique à ce niveau donne parfois des résultats favorables, l'interprétation difficile du tracé EMG publié dans l'article qu'il a fait publier incite à adhérer aux conclusions du travail d'Aramideh⁽¹²⁾: la fermeture des paupières est dépendante principalement de deux muscles antagonistes: l'orbicularis oculi- disons ici l'orbiculaire en sous entendant paupière- qui est un sphincter gouverné par le nerf facial et le levator- ou releveur de la paupière supérieure- innervé par une branche du nerf moteur oculaire commun. Cinq stades de blépharospasme sont distingués qui vont de l'activation de l'orbiculaire à l'inactivité du releveur avec trois stades intermédiaires et deux situations extrêmes: le blépharospasme actif d'un côté, l'inactivation (apraxie ?) du releveur à l'opposé et les formes mixtes qui expliquent que l'on puisse améliorer par la toxine botulique en parésiant de manière contrôlée la part dont l'orbiculaire est responsable dans des formes mixtes.

Une notion fondamentale est introduite par le travail d'Aramideh :

➔ la nature même de ce que l'on appelle dystonie est remise en question à propos du jeu réciproque agoniste/antagoniste. Le trouble peut se traduire par une hyperactivité d'un muscle et le relâchement de l'antagoniste, à l'encontre du dogme de la co-contraction ou se traduire simplement par le défaut ou le retard d'activation d'un ou plusieurs muscles. C'est du reste ce que l'auteur observait régulièrement aussi en cas de torticolis spasmodique ou les rotateurs antagonistes pouvaient ne pas répondre à la sollicitation volontaire du sujet sauf à utiliser un geste antagoniste.

Ce défaut d'activation volontaire en cas d'apraxie du releveur a reçu des interprétations différentes teintées du fréquent contexte parkinsonien: akinésie des paupières, freezing du releveur⁽¹³⁾ !

On serait tenté de rapprocher cette «apraxie» de la paralysie supra-nucléaire d'autant qu'une atteinte associée de la verticalité se rencontre, mais il faut reconnaître que l'apraxie du releveur peut varier avec les circonstances extérieures contrairement aux paralysies supra-nucléaires. Que faut-il dire ? Akinésie des paupières, inhibition du releveur ? Ou défaut d'activation volontaire ?

Remarquons que c'est à DG Cogan, dans un contexte ophtalmologique, que l'on doit le qualificatif d'apraxie comme dans le chapitre qui suit.

L'apraxie oculo-motrice

Initialement décrite par DG Cogan⁽¹⁴⁾, l'apraxie oculomotrice est une incapacité à générer des saccades volontaires horizontales. Le trouble est compensé par des mouvements cervicaux et s'accompagne de clignements. Cette anomalie a été observée chez des enfants incapables d'initier des saccades horizontales en gardant la tête fixe. Cette description initiale porte sur une maladie congénitale de l'enfant. Le syndrome de Joubert comporte aussi une semblable atteinte oculomotrice, dans le cadre d'une malformation mésencéphalique héréditaire⁽¹⁵⁾.

L'apraxie oculomotrice entre dans la sémiologie de certaines ataxies cérébelleuses récessives dont on distingue le type I⁽¹⁶⁾ et le type II⁽¹⁷⁾. Ce sont des ataxies récessives moins

fréquentes que la maladie de Friedreich. Elles sont désignées par ce phénomène clinique (AOA). L'atteinte cérébelleuse y est constante, la dissociation oculo-cervicale fréquente.

Le type I: le tableau est celui d'une ataxie installée dans la petite enfance accompagné d'une hyperalbuminémie et d'une hypercholestérolémie. Des mouvements choréiques s'observent au début. Les mutations portent sur le gène codant pour l'aprataxion.

L'apraxie se manifeste d'abord par une dissociation entre des mouvements cervicaux volontaires indemnes et des mouvements oculaires horizontaux altérés. L'article cité⁽⁶⁾ montre en image le phénomène clinique démonstratif. La tête du sujet est tournée, orientée vers une cible visuelle latérale. A la consigne de fixer une image de face, le patient tourne rapidement la tête, dépasse la cible puis revient de face. Les yeux sont très en retard et ne viennent de face, après clignements, que 3 secondes après l'ordre. L'enregistrement détecte le mécanisme du ralentissement de l'excursion oculaire, fait d'une multiplicité de micro-saccades hydrométriques.

C'est aussi une dissociation entre les mouvements cervicaux (normaux) et les mouvements oculaires horizontaux que l'on voit dans AOA de type 2. L'âge de début est un peu plus tardif, les manifestations choréiques ou dystoniques plus fréquentes. L'atteinte oculomotrice est moins prononcée. L'analyse oculographique permettrait de distinguer les deux types. La latence des saccades est ici très allongée.

Dans l'un et l'autre cas l'atrophie cérébelleuse prédomine sur le vermis et le flocculus est vraisemblablement incriminé dans la physiopathologie de la dissociation oculo-cervicale horizontale.

Le mot d'apraxie

Qui y a-t-il de commun entre les apraxies de la DCB, l'apraxie de l'élévation de la paupière supérieure et l'apraxie oculo-motrice ? Rien. Entre ces «nouvelles» apraxies et les apraxies du champ neuro-psychologique ? Rien. Le même mot est utilisé pour désigner un désordre cognitif spécifique et une dissociation entre les mouvements du cou et les yeux, en passant par d'autres troubles de la motricité vraisemblablement plus basaux que frontaux de la DCB et par le défaut d'activation volontaire rencontré dans certaines dystonies.

RÉFÉRENCES :

- 1) Déjerine J. Sémiologie des affections du système nerveux. Paris, Masson, 1914.
- 2) Liepmann H. Das krankheitstbild der apraxie (motorischen asymbolie).
Monatsschr F Psych 1900;815-44, 102-32, 182-97.
- 3) Jedynek CP. Sémiologie des troubles du transfert interhémisphérique (callosal disconnection), fonctions du corps calleux. Thèse de médecine, Paris 1971.
- 4) Hecaen H. Les apraxies : introduction. Rev Neurol 1960;102:541-50.
- 5) Pillon B, Gouider-Khoudja N, Deweer B *et al.* Neuropsychological pattern of strionigral degeneration comparasion with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58:174-9.
- 6) Leiguardia R. The nature of apraxia in cortico-basal degeneration.
J Neurol Neurosurg 1994;57:455-9.
- 7) Riese W. Apraxia der lidöffnung (analyse einer bewegungsstörung).
J Psychol Neurol Lpz 1930;40:347-55.
- 8) Goldstein JE, Cogan DG. Apraxia of lid opening. Br J Ophtalmol 1965;73:155-9.
- 9) Krack P, Marion MH. "Apraxia of lid opening" a focal eyelid dystonia ;
clinical study of 32 patients. Mov Disord 1994; 9:610- 5.
- 10) Shields DC, Lam S, Gorgulho A, Emerson J, Krahl SE, Malkasion D, De Salles AA. Eyelid apraxia associated with subthalamic nucleus deep brain stimulation. Neurology 2006;66:1451-2.
- 11) Elston JS. A new variant of blepharospasm. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1992;53:369-71.
- 12) Aramideh M, Ongeboer de Visser BW, Devriese PP, Bour LJ, Speelman JD. Electromyographic features of levator palpebrae superioris and orbicularis oculi muscles in blepharospasm. Brain 1994;117:27-3.
- 13) Jankovic J. Apraxia of lid opening. Mov Disord 1995;10:686 (en commentaire de l'article référencé 9).
- 14) Cogan DG. A type of congenital oculomotor apraxia presenting jerking head movments.
Am J Ophtalmol 1953;36:433-41.
- 15) Chance PF, Cavalier L, Satran D, Pellegrino JE, Koenig MDobyns WB. Clinical nosologic and genetic aspects of Joubert syndrom and related syndromes. J Child Neurol 1999;14:660-6.
- 16) Le Ber I, Moreira MC, Rivaux-Pechoux S, Chamayou C, Ochner F, Kuntzer T *et al.* Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type I: clinical and genetic studies. Brain 2003;126: 2761-72.
- 17) Le Ber I, Bouslan N, Rivaux-Pechoux S, Guimaraes J, Benomar A, Chamayou C, Coizet C *et al.* Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2 : a clinical and genetic study in 18 patients. Brain 2004;127:759-67.

ADRESSES POUR CORRESPONDANCE :

C.P. JEDYNAK – 16 Boulevard Beaumarchais – FR/75011 PARIS – E-mail : pierrejedy@hotmail.fr

images & commentaires

M. ANHEIM, D. MALTETE

CMA DU 06.10.2010 (PARIS)

CAS N°1 :

**A. SERRA, E. ROZE, F. SEDEL, M. AYA,
V. FLEURY, P. KRACK,
P. POLLAK (Grenoble)**

Vidéo :

Il s'agit de deux patients, de 33 et 35 ans, enfants d'un couple apparenté en 5^{ème} génération. L'histoire médicale débute dans l'enfance par des troubles de la marche associés à des problèmes ostéoarticulaires : cyphoscoliose, dysplasie de hanche ayant nécessité de multiples opérations. Il apparaît progressivement ensuite lors de la préadolescence une dysarthrie et des troubles de déglutition. L'évolution est marquée par une dégradation de la marche et l'apparition d'une dystonie généralisée.

L'examen neurologique retrouve une dystonie généralisée, un syndrome parkinsonien avec une akinésie marquée, une dysarthrie, un syndrome tétrapyrimal et une petite taille.

L'IRM cérébrale montre une atrophie cérébrale des régions frontales, ainsi que des hypersignaux T2 en bandes du bord latéral des putamens.

Diagnostic :

Gangliosidose GM1. Présence d'une mutation homozygote Pro → Leu en position 10 du gène de la β galactosidase.

Discussion :

La gangliosidose GM1 est une maladie lysosomale secondaire à une activité effondrée de la β -galactosidase. Seul le type 3 permet une survie à l'âge adulte. L'importance de l'akinésie, la petite taille ainsi que des antécédents de dysplasie osseuse doivent faire évoquer ce diagnostic devant une dystonie généralisée. Dans ce type de dystonie, l'intérêt d'une stimulation double, pallidale et des noyaux sous thalamiques, en raison de l'importance de l'akinésie, peut se discuter.

Références :

Roze E *et al.* Dystonia and Parkinsonism in GM1 Type 3 Gangliosidosis. *Mov Disord* 2005;20:1366-9.

DM :

La β -galactosidase est non seulement impliquée dans la dégradation des gangliosides mais également dans celle des mucopolysaccharides. Ceci explique l'association des ano-

malies neurologiques et squelettiques, respectivement liées à l'accumulation intraneuronale de gangliosides de type GM1 et à l'accumulation de kératane sulfate dans les tissus conjonctifs.

Dans la forme neurologique de l'adulte, dite de type 3, décrite chez ces 2 patients, le mode de révélation peut être une dysarthrie, une dystonie focale secondairement généralisée, un syndrome akinéto-rigide et plus rarement des mouvements choréo-athétosiques. L'atteinte motrice sévère contraste généralement avec la préservation des fonctions cognitives. Les anomalies squelettiques sont nombreuses : cyphoscoliose, tassements vertébraux, hypoplasie de l'odontoïde, dysplasie de hanche...

CAS N°2 :

**F. BARONNET, B. DEGOS,
C. EWENCZYK, E. ROZE (Paris)**

_Vidéo :

Il s'agit d'un patient de 37 ans qui a pour principal antécédent une surdité congénitale. Il n'y a pas de consanguinité ni d'antécédent de maladie neurologique ou psychiatrique dans la famille. Il rapporte depuis 2002 l'installation de troubles de la marche à type de freezing à l'initiation et lors des demi-tours, associ es à des troubles de l'adaptation posturale, d'aggravation lentement progressive.

L'examen clinique confirme l'existence d'un freezing isol e à la marche, responsable de chute. Il y a également une instabilité posturale. Le reste de l'examen est normal. Il n'existe notamment pas d'anomalie du tonus, pas de mouvements anormaux, pas de syndrome c erebelleux.

La biologie est normale, en particulier le bilan métabolique (amoni emie, lactate, pyruvate, chromatographie des acides aminés et des acides organiques) ainsi que les bilans du fer et du cuivre (céruloplasmine, cuprémie et cupurie). Le DAT-scan est normal. L'IRM c erebrale met en évidence des anomalies de signal bilatérales et symétriques des pallidum internes, avec en T2/FLAIR un hyposignal central couronn e par un hypersignal, réalisant un aspect en «  eil de tigre ». Le T2* confirme le dépôt d'hémosidérine associ e.

_Diagnostic :

L'aspect en «  eil de tigre » est quasi-pathognomonique de mutation du gène de la pantothénate kinase, les autres NBIA (neurodegeneration brain iron accumulation) se traduisant généralement par des anomalies de signal plus diffuses des noyaux gris centraux. La recherche de mutation PANK 2 est actuellement en cours chez ce patient.

Ce patient a déj à reçu un traitement par Mantadix[®], sans effet, et par Artane[®] avec une efficacité très mod eree. La prise de methylphenidate à la dose de 1 mg/kg a permis chez lui une quasi-disparition du freezing et une amélioration franche de l'équilibre postural.

_Discussion :

L'intérêt du methylph enidate dans le freezing a été décrit dans plusieurs études préliminaires, notamment à la dose de 1 mg/kg. Bien que ces études aient été réalisées chez des patients parkinsoniens, il nous a paru intéressant de proposer ce traitement à notre patient.

_R ef erences :

Mc Neil *et al.* T2* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* 2008;70:1614-9.

Giladi N. Medical treatment of freezing of gait. *Movement Disorders* 2008;23:482-8.

Devos *et al.* Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patient with advanced Parkinson's disease. *JNNP* 2007;78:470-5.

_MA :

Un freezing isolé de la marche doit faire évoquer une atteinte bipallidale, qu'il s'agisse des séquelles d'une souffrance néonatale ou d'une pathologie neurodégénérative héréditaire. Le signe de l'œil de tigre n'est pas absolument spécifique du PKAN (panthothenate kinase-associated neurodegeneration) mais oriente vers le groupe des neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale en fer (NBIA) qui rassemble: PKAN, neuroferritinopathie, acéruéoplasminémie et dystrophie neuro-axonale infantile (INAD). Cette dernière est liée à des mutations de PLA2G6 et peut correspondre à des tableaux différents selon qu'il s'agisse de la véritable INAD débutant dans la petite enfance, de la dystrophie neuro-axonale atypique (atypical NAD) débutant dans l'enfance ou l'adolescence avec des troubles de la marche comprenant une ataxie cérébelleuse, des troubles du langage ou autistiques et une atrophie cérébelleuse. Dans ces formes atypiques, de même que dans l'acéruéoplasminémie et la neuro-ferritinopathie, le début est plus tardif et l'aggravation plus lente que dans l'authentique INAD ou que dans le PKAN. Des formes de dystonie-parkinsonisme initialement dopa-sensibles associées à des troubles psychiatriques ont été décrites chez l'adulte jeune, en rapport avec des mutations de PLA2G6. Si l'existence d'un signe de l'œil de tigre est évocatrice du PKAN, la co-existence d'une atrophie cérébelleuse doit faire penser à une mutation de PLA2G6. A noter qu'une publica-

tion récente rapporte 3 cas de MSA-P avec un signe de l'œil de tigre. Certains généticiens ne vont pas aimer ça.

CAS N°3 :

**A. POISSON, P. PETIOT, H. GERVAIS,
C. VIAL, E. BROUSSOLLE (Lyon)**

_Vidéo :

Un américain de 62 ans, consulte en mai 2009 pour une gêne récente à la marche. Il n'a pas d'antécédent notable en dehors d'un abcès amibien hépatique traité chirurgicalement en octobre 2008. L'examen initial met en évidence une antéflexion du tronc en position debout. L'EMG était subnormal avec un doute en détection sur un aspect un peu myogène en proximal aux membres inférieurs. Un bilan comprenant IRM musculaire, et biopsie musculaire ainsi qu'une IRM cérébrale et médullaire est réalisé, négatif. En janvier 2010, il se présente à la consultation de mouvements anormaux. On note alors en position debout, à la marche ou en position assise, une contraction tonique des muscles abdominaux responsable à la fois d'une «pseudo camptocormie» et d'un aspect de «danse du ventre» et, d'autre part, des contractions plus brèves dans le même territoire interprétées comme des renforcements cloniques. Les mouvements anormaux abdominaux disparaissent ou diminuent en intensité en position allongée, lors de la course à pied ou lorsque le sujet pose un pied sur une chaise. Le reste de l'examen est sans particularité. L'enregistrement de surface des muscles abdominaux confirme la présence d'une contraction tonique anormale des muscles grands droits, d'allure dystonique, avec des renforcements cloniques et qui disparaît lors de la course sur place. Sur le plan

thérapeutique, le trihexyphénidine et n'a eu aucun effet. Le clonazepam a eu un effet très modeste. En revanche, la tétrabénazine a permis une nette amélioration clinique.

Plusieurs cas de dyskinésies des muscles abdominaux suite à des chirurgies abdominales ont été rapportés sous le nom de syndrome de «belly dancer». Le syndrome de «belly dancer» est caractérisé par des mouvements de contorsion involontaires des muscles de la paroi abdominale entraînant un déplacement lent et multidirectionnel de l'ombilic. Il peut s'accompagner de douleurs abdominales chroniques. Ce type de mouvement anormal peut également être secondaire à une chirurgie ou un traumatisme abdominal, à un accouchement par voie basse, à une lésion intramédullaire, à une myélinolyse centro-pontine ou encore à la prise de L-Dopa. Sa physiopathologie est mal connue. Sur le plan thérapeutique, ces mouvements sont souvent difficiles à contrôler même si les anticholinergiques, les benzodiazépines, certains antiépileptiques, la stimulation électrique transcutanée peuvent avoir une certaine efficacité. La tétrabénazine, les injections de toxine botulinique et la stimulation cérébrale profonde (Gpi) semblent être des pistes intéressantes.

Références :

Iliceto G, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Lees AJ, Marsden CD. Diaphragmatic flutter, the moving umbilicus syndrome, and "belly dancer's" dyskinesia. *Mov Disord* 1990;5:15-22.

Caviness JN, Gabellini A, Kneebone CS, Thompson PD, Lees AJ, Marsden CD. Unusual focal dyskinesias: the ears, the shoulders, the back and the abdomen. *Mov Disord* 1994;9:531-8.

Schrader C, Capelle H, Kinfe T, Krauss JK. Pallidal deep brain stimulation in "belly dancer's dyskinesia". *Mov Disord* 2009;15:1698-700.

Lim EC, Seet RC. Botulinum toxin injections to treat belly dancer's dyskinesia. *Mov Disord* 2009;15:1401.

DM :

Cette entité mal définie aux étiologies multiples fait parfois discuter le diagnostic de myoclonies par atteinte neurogène périphérique, en particulier lorsqu'il existe une notion de traumatisme initial. Pour mémoire, ces myoclonies rares et controversées, se définissent par leur caractère focal, rarement segmentaire, rythmique ou semi-rythmique. Elles peuvent être favorisées par le mouvement actif ou passif et sont abolies transitoirement par le massage de la région concernée. Elles sont parfois précédées d'éléments douloureux dans le même territoire.

CAS N°4 :

M.A. DALLOZ, B. DEGOS, M. VIDAILHET, A DÜRR (Paris)

Vidéo :

Nous avons hospitalisé dans notre service un patient de 59 ans qui présente depuis 1992 une posture anormale en flexion dorsale des pieds survenant essentiellement à la marche ou à l'appui. Ce trouble est apparu initialement au pied droit puis six ans plus tard au pied gauche. Mr B. a pour antécédent un éthylisme chronique de dix ans sevré depuis 17 ans.

Le reste de l'examen clinique révèle une certaine instabilité, des réflexes vifs aux 4

membres sans signe de Babinski, une amyotrophie des muscles jambiers antérieurs, surtout gauche. Il n'y a pas d'atteinte sensitive ni extrapyramidale. Le bilan paraclinique met en évidence un bilan hépatique, un enregistrement des mouvements oculaires, un DAT scan et une IRM médullaire normaux. L'EMG ne retrouve pas de polyneuropathie et les tests neuropsychologiques montrent de discrets troubles dysexécutifs. L'IRM cérébrale objective un hyposignal pontique en T1 sagittal et, au même niveau, un hypersignal Flair/T2 associés à une atrophie cérébelleuse vermienne. Le tracking de fibres montre une atteinte des fibres notamment motrices au niveau du pont.

Le diagnostic retenu chez ce patient est celui d'une myélinolyse centro-pontine post-alcoolique compliquée d'une dystonie en flexion dorsale des pieds survenant à l'appui et à la marche. Seul un cas de dystonie des membres inférieurs sur myélinolyse centro-pontine a été rapporté dans la littérature mais d'autres cas de dystonies consécutives à une myélinolyse centro- et/ou extra-pontine ont été décrits. Il existe habituellement un délai entre la correction trop rapide de l'hyponatrémie et l'apparition de la dystonie. Le mécanisme physiopathologique de la dystonie reste à ce jour encore méconnu. A noter que notre patient a été soulagé par des injections de toxine botulique dans les muscles jambiers antérieurs.

_Références :

Grafton FT, Bahls FH, Bell KR. Acquired focal dystonia following recovery from central pontine myelinolysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:1354-5.

Thompson PD, Miller D, Gledhill RF, Rossor MN. Magnetic resonance imaging in central

pontine myelinolysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989;52:675-7.

Tison FX, Ferrer X, Julien J. Delayed onset movement disorders as a complication of central pontine myelinolysis. Mov Disord 1991;6:171-3.

Gille M, Jacquemin C, Kiame G, Delbecq J, Guilmot D, Depré A. Central pontine myelinolysis with cerebellar ataxia and dystonia. Rev Neurol 1993;149:344-6.

Salerno SM, Kurlan R, Joy SE, Shoulson I. Dystonia in central pontine myelinolysis without evidence of extrapontine myelinolysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:1221-3.

Defebvre L, Rogelet P, Destée A, Verier A. Regressive dystonia and cerebellar ataxia: two unusual symptoms in central pontine myelinolysis. J Neurol 1995;242:450-4.

_MA :

L'abus d'alcool peut nuire à la santé : à consommer avec modération ! Chez ce patient, il n'y a quasiment pas d'autre séquelle de l'exogénose chronique, probablement du fait du sevrage depuis 17 ans. L'entité présentée est décrite, notamment par les français, mais semble rare. Il est important de savoir que l'intervalle entre la survenue de la myélinolyse centropontine et l'apparition de la dystonie peut varier de quelques semaines à plusieurs mois, voire davantage. Une myélinolyse extra-pontine s'associe volontiers à la centro-pontine et ces anomalies peuvent alors être à l'origine de multiples mouvements anormaux : dystonie, myoclonies, chorée, tremblement de repos. Ce dernier peut être accompagné d'un syndrome akinéto-rigide, l'ensemble pouvant s'avérer dopa sensible.

CAS N°5 :

**LL MARIANI, B. DEGOS, F. MOCHEL,
A. BRICE (Paris)**

_Vidéo :

Un jeune homme de 22 ans consulte pour épisodes de mouvements anormaux paroxystiques existant depuis l'âge de 3 ans.

Il présente un retard mental modéré avec retard des acquisitions (marche à 2 ans, langage tardif), une épilepsie apparue dans l'enfance avec des crises dialeptiques, associées à des épisodes d'instabilité, des mouvements anormaux d'allure dystonique et une fatigabilité importante à l'effort prolongé. Il n'existe pas d'antécédents familiaux.

A l'examen, on retrouve une ataxie, une discrète dysmétrie, des myoclonies des membres supérieurs ainsi que du visage, une dysarthrie associée à une apraxie de la parole.

Un enregistrement des mouvements anormaux confirme l'existence de myoclonies bucco-cervico-faciales d'aspect sous-cortical. Différents EEG ont retrouvé des épisodes de pointes ondes généralisées de 3-4 Hz à maximum bifrontal similaire à une épilepsie idiopathique généralisée, l'EMG des muscles laryngés retrouve une activité importante en fin de phonation. L'IRM et la spectro-IRM cérébrales ainsi qu'un bilan biologique métabolique (CAA, cycle redox, ...) sont normaux. Devant l'existence d'épisodes d'ataxie paroxystique, une étude du gène CACNA1 réalisée dans l'hypothèse d'une ataxie épisodique de type 2 s'est révélée négative. La ponction lombaire est normale, le rapport glycorachie sur glycémie égal à 0,5, les lactates à 1,1 mmol/l.

Devant l'association de troubles neurologiques paroxystiques et d'une asthénie à l'effort prolongé, une recherche de mutation GLUT1 a été réalisée. L'analyse du gène SLC2A1 montre effectivement la présence d'une mutation faux sens dans l'exon 3, 236G>A (Gly79Asp) jamais décrite auparavant et absente chez les 2 parents du patient.

Un traitement par régime céto-gène a été débuté en juin 2010 actuellement bien toléré, a permis une disparition des mouvements anormaux paroxystiques ainsi qu'une meilleure tolérance à l'effort.

_Commentaires :

Le déficit en transporteur intra-cérébral du glucose GLUT1 et responsable de différents phénotypes. Le phénotype classique, représentant environ 85 % des patients, associe une épilepsie pharmaco-résistante à un retard mental de développement variable en fonction de l'âge de début des crises. Mais il existe également un phénotype moins classique chez 15 % des patients associant retard mental et mouvements anormaux : ataxie, dystonie ou chorée. Comme chez notre patient, ces mouvements peuvent être continus avec des aggravations paroxystiques liées au jeûne ou à l'exercice physique. Devant un tel phénotype clinique, l'existence d'un ratio glycorachie/glycémie abaissé doit faire suspecter le diagnostic mais il existe des cas, comme chez notre patient, où le ratio peut être sub-normal >0.5. Un régime céto-gène peut permettre une réduction des phénomènes paroxystiques.

_DM :

Une observation similaire nous a été présentée très récemment par E. Maillart au CMA (02/2010). On retiendra une fois encore, que le diagnostic doit être évoqué en présence de

mouvements anormaux involontaires paroxys-tiques, volontiers rythmés par la prise des repas ou l'exercice, et typiquement associés à une marche ataxo-spasmodique.

Pons R, Collins A, Rotstein M, Engelstad K, De Vivo DC. The spectrum of movement disorders in glut-1 deficiency. *Mov Disord* 2010;3:275-81.

CAS N°6 :

M. ANHEIM (Paris)

.....

_Vidéo :

Il s'agit d'une femme âgée de 54 ans, qui se plaint depuis 3 ans d'un tremblement de repos de la main gauche. L'interrogatoire retrouve une maladie de Parkinson chez son père, et un retard mental lié à un syndrome d'X fragile chez deux neveux. Elle n'a pas eu d'enfant et a été ménopausée à l'âge de 50 ans. L'examen clinique révèle un syndrome parkinsonien akinéto-rigide et surtout tremblant de l'hémicorps gauche, non dopasensible malgré la prise de 600 mg de levodopa depuis plus de 3 mois et une discrète dysmétrie cérébelleuse aux membres supérieurs, de même qu'une poursuite d'allure saccadique avec des saccades centripètes parfois hypermétriques. Il n'y a pas de tremblement postural ni de détérioration cognitive. L'IRM cérébrale décèle des hypersignaux de la substance blanche périventriculaires bilatéraux, un hypersignal du corps calleux, une atrophie cérébelleuse ainsi que du cerveau et du corps calleux. L'oculographie met en évidence des ondes car-rées, une poursuite saccadique et des saccades hypométriques ou hypermétriques. L'enregistrement des mouvements anormaux rapporte un tremblement de repos pur, parkinsonien,

dont la fréquence proximale est de 4.1-4.6 Hz et distale de 3.2-3.6 Hz. Il n'y a pas de tremblement postural ni d'action. L'étude du gène FMR1, à la recherche d'un syndrome FXTAS (fragile X tremor ataxia syndrome), motivé par l'existence d'un syndrome parkinsonien et cérébelleux chez une personne ayant des antécédents de syndrome X fragile, a décelé une prémutation avec la répétition de 130 triplets CGG.

_Discussion :

Si l'on se réfère aux critères publiés pour le diagnostic de FXTAS [1, 2], la patiente présente un FXTAS probable, en raison de l'absence à la fois de tremblement postural et d'hypersignaux des pédoncules cérébelleux moyens. Toutefois, ce dernier est absent chez 40% des patients. Le fait qu'il s'agisse d'une femme n'exclut pas non plus le diagnostic de FXTAS puisque 10 à 15% des femmes porteuses de la prémutation développent un FXTAS. Dans notre cas, le syndrome parkinsonien ne semble pas correspondre à une maladie de Parkinson idiopathique en raison de l'absence de dopasensibilité nette, du caractère très lent du tremblement en distalité, et de l'association à de multiples anomalies oculographiques et de l'IRM cérébrale. Un tremblement parkinsonien chez une femme qui n'a pas de tremblement postural et dont l'IRM cérébrale ne révèle pas d'hypersignal des pédoncules cérébelleux moyens peut être quand même lié à une prémutation du gène FMR1.

_Références :

1. Jacquemont S *et al.* Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR1. *Lancet Neurol* 2007;6:45-55.

2. Hagerman PJ, Hagerman RJ. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome and older face of the fragile X gene. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:107-12.

_MA:

Il s'agit d'une forme rare de FXTAS, qu'il convient dans la mesure du possible de ne pas rater compte tenu des conséquences en terme de conseil génétique (risque de ménopause précoce et/ou d'avoir un enfant Xfragile pour les porteuses de la prémutation) ou de traitement (risque de dysthyroïdie chez les femmes porteuses). Ce cas ne fait que confirmer l'importance de l'interrogatoire et en particulier d'établir un arbre généalogique. En effet, dans la cohorte française de FXTAS, il existe dans 50% des cas une histoire familiale de retard mental lors de la consultation initiale. De même, il convient de retenir que l'IRM est quasiment toujours perturbée dans le FXTAS, même si le classique hypersignal des pédon-

cules cérébelleux moyens est inconstant. Il peut s'agir d'une atrophie cérébelleuse, du corps calleux, du cortex, d'hypersignaux dans le tronc cérébral, le splénium du corps calleux et/ou les noyaux dentelés. Enfin, si le syndrome parkinsonien est ici tout à fait net, l'atteinte cérébelleuse est plus subtile, et c'est l'examen oculomoteur qui la révèle, avec une poursuite saccadique et une hypermétrie des saccades centripètes. L'akinésie, la rigidité et le tremblement atypique gênent en effet l'identification d'un léger syndrome cérébelleux cinétique et segmentaire. Il n'y a que peu de diagnostic différentiel à évoquer ici. L'absence de trouble génito-sphinctérien franc, la relative lenteur d'évolution de la symptomatologie, et surtout les anomalies IRM ne semblent pas compatibles avec une MSA. A noter que l'EMG est le plus souvent perturbé dans le FXTAS, qu'il s'agisse d'une neuropathie sensitive ou, moins souvent, d'une neuropathie sensitivo-motrice longueur dépendante.

CMA DU 01.12.2010 (PARIS)

CAS N°1:

F. VIALLET, D. GAYRAUD

(Aix en Provence)

_Vidéo:

Mme V, âgée de 67 ans, présente depuis fin 2008 une difficulté motrice progressive de la main gauche. Elle décrit ensuite une poursuite de l'aggravation avec une atteinte du membre inférieur en 2009. Dans les antécédents, on retrouve un AVC régressif en 2002 (facteur de risque: DNID), avec une hémiparésie gauche régressive en quelques semaines, un épisode

dépressif (contexte de TS de son fils) et une maladie de la corne antérieure chez son père. La gêne motrice au niveau de la main gauche consistait en une apraxie de type mélokinétique, avec une gêne élective de la motricité fine distale, avec quelques mouvements involontaires. Le membre inférieur était surtout concerné à la marche et lors du mouvement avec des mouvements anormaux de latéropulsion et de flexion extension assez brutaux et de grande amplitude. Des troubles sensitifs également latéralisés à gauche avec des réflexes vifs étaient notés par ailleurs. Un premier bilan en 2009 ne retrouvait pas d'anomalies spécifiques à l'IRM (quelques hypersignaux de la

substance blanche, pas d'atrophie focale), un hypodébit modéré bilatéral au FDG de topographie plutôt insulaire et striatale. Elle était revue en 2010 dans le service suite à l'aggravation des dyskinésies du membre inférieur. Un DAT Scan normal ainsi que le LCR étaient normaux. Un traitement par TégrétoL était proposé en première intention sans efficacité, puis en deuxième ligne la Xenazine avec une amélioration à 80 % des dyskinésies.

_Diagnostic :

Mouvements anormaux hémicorporels gauches associés à une apraxie. DCB mais atypies-participation psychogène ?

_Référence :

Zadikoff C, Lang A. Apraxia in movement disorders. Brain 2005;128:1480-97.

_DM :

Le syndrome corticobasal vasculaire se caractérise par la présence d'un syndrome parkinsonien d'aggravation progressive, asymétrique peu sensible à la L-DOPA, associé de façon variable à une apraxie, des myoclonies d'action focales, une dystonie focale, des troubles de la sensibilité corticale ou apraxie diagnostique. Son mode d'installation est souvent brutal et l'aggravation progressive. L'imagerie encéphalique atteste de l'origine vasculaire, révélant habituellement des lésions ischémiques multiples et étendues. Le résultat du datscan varie selon la distribution des lésions mais il peut être normal.

Kreisler *et al.* Multi-infarct disorder presenting as corticobasal degeneration (DCB): vascular pseudo-corticobasal degeneration ? Rev Neurol 2007;163:1191-9.

CAS N°2 :

V. FLEURY (Grenoble)

_Vidéo :

Melle P., 25 ans a présenté brusquement une hémichoréodystonie gauche. L'hospitalisation a permis de découvrir une grossesse non connue par la patiente. Les antécédents de la patiente comporte: un syndrome des anticorps antiphospholipides, diagnostiqué en 2009, au décours de la survenue d'une pré-éclampsie lors d'une première grossesse. Cette pré-éclampsie était associée à un HELLP syndrome à 30 semaines d'aménorrhée + 5jours, ce qui a nécessité un accouchement par césarienne en urgence avec naissance d'un petit garçon qui est resté 2 mois en Médecine néo-natale. Sur le plan biologique, présence d'un anticoagulant circulant anti-prothrombinase associé à la présence d'anticorps anti-phospholipides anti-prothrombines et anti-β2GPI IgG, présents sur deux prélèvements réalisés à plus de trois mois d'intervalle, ainsi que des anticorps antinucléaires pouvant faire évoquer une maladie lupique associée. L'IRM cérébrale n'a pas retrouvé d'anomalies au niveau des ganglions de la base mais de nombreux infarctus cérébraux au niveau des territoires jonctionnels corticaux de façon bilatérale, probablement secondaires à un syndrome des anticorps antiphospholipides et favorisés par la grossesse.

_Diagnostic :

Troubles du mouvement à type d'hémichoréodystonie gauche favorisé par la grossesse dans le cadre d'un syndrome des anticorps antiphospholipides (secondaire à possible neurolupus). Un traitement par anticoagulant au long court a été introduit.

_Référence :

1) Kranick SM, Mowry EM, Colcher A, Horn S, Golbe LI. Movement disorders and pregnancy: a review of the literature. *Mov Disord* 2010;25:665-71.

_MA :

Il convient d'évoquer la possibilité d'un SAPL et/ou d'un neuro-lupus devant une hémichorée de survenue rapide chez une jeune femme. Des sanctions thérapeutiques complexes peuvent découler de ce diagnostic, à la fois anti-inflammatoire voire immuno-modulateur et anti-plaquettaire voire anti-coagulant. Il avait été précisé de façon intéressante lors de cette présentation que l'hémichorée avait débuté peu de temps après une dispute avec le conjoint de la patiente, et que son comportement semblait particulier, empreint d'une certaine indifférence et d'une désinhibition. Il pourrait s'agir là de manifestations psychiatriques classiques entrant dans le cadre d'un neuro-lupus. Notons qu'il n'est pas rare que des manifestations neuropsychiatriques soient inaugurales d'un lupus. La discussion étiologique concernant l'hémichorée est toujours ouverte entre un accident vasculaire cérébral ischémique (sans anomalie à l'IRM pouvant rendre compte des symptômes) et une atteinte auto-immune. Un PET Scan aurait peut-être permis de montrer des anomalies dans les ganglions de la base à droite.

CAS N°3 :

**D. POTHALIL, B. DEGOS,
M. VIDAILHET (Paris)**

.....

_Vidéo :

Un patient de 57 ans, fonctionnaire d'origine polonaise, nous est adressé en consultation pour un mouvement anormal du membre supérieur gauche apparu selon lui au décours d'un événement aigu, mal identifié, survenu à l'âge de 3 ans. Il n'a pas d'antécédent familial.

A l'examen clinique, on note des mouvements anarchiques, difficilement contrôlables d'allure choréo-dystonique du membre supérieur gauche à prédominance distal. Le mouvement s'interrompt lors du sommeil, lors de la pression de la main sur la table, et dans une moindre mesure pour certaines tâches motrices (gestes simples ou complexes). Il existe également une discrète hypoesthésie tactile de ce membre avec une astéréognosie et une majoration des mouvements à la fermeture des yeux. Il n'y a pas de syndrome parkinsonien ni cérébelleux.

L'enregistrement du mouvement anormal de notre patient révèle une dystonie myoclonique du membre supérieur gauche. L'IRM cérébrale montre une lésion porencéphalique séquellaire d'AVC ischémique au niveau du territoire postéro-latéral du thalamus droit.

_Discussion :

Il a été rapporté de nombreux types de mouvements anormaux suite à des lésions thalamiques notamment ischémiques. Ceux-ci affectent préférentiellement les membres supérieurs. On peut effectivement observer des dystonies, des dystonies myocloniques, des myoclonies, et des

tremblements d'attitude et d'action. Parfois, on peut avoir un tableau de «main thalamique» avec une posture dystonique et des mouvements lents pseudoathétosiques souvent associés à des troubles sensitifs profonds réalisant un aspect de main instable ataxique.

Dans le cas d'accident ischémique, le territoire vasculaire touché est celui de l'artère thalamo-géniculé. Les mouvements anormaux ne se manifestent alors que lorsque les structures anatomiques se trouvant dans la partie inférieure de ce territoire sont lésés à savoir la partie postéro-latérale du thalamus comportant, d'avant en arrière, les noyaux ventral intermédiaire, ventro-caudal et (moins souvent) centro-médian. Les patients ayant des lésions plus dorsales n'ont pas de mouvements anormaux.

_Références :

Lehéricy *et al.* Clinical characteristics and topography of lesions in movement disorders due to thalamic lesions. *Neurology* 2001;57:1055-66.

Lera *et al.* A combined pattern of movement disorders resulting from posterolateral thalamic lesions of a vascular nature: a syndrome with clinico-radiologic correlation. *Mov Disord* 2000;15:120-6.

_DM :

Dans cette observation il est intéressant de revenir sur le mode d'installation du mouvement anormal. En effet, la survenue est rattachée à un événement aigu suggérant ainsi la brutalité, synonyme classique de la pathologie vasculaire. Cependant il faut garder à l'esprit que l'apparition des mouvements anormaux d'origine vasculaire est plus souvent différée de 2 semaines à 24 mois et qu'elle succède aux troubles sensitifs dans l'atteinte thalamique. L'évolution est caractérisée par une période

d'aggravation initiale progressive suivie d'une stabilisation. Enfin, il faut souligner que les mouvements anormaux involontaires sont plus fréquents en cas d'AVC hémorragique.

Kim JS. Delayed onset mixed involuntary movements after thalamic stroke. Clinical, radiological and pathophysiological findings. *Brain* 2001;124:299-309.

CAS N°4 :

**D. POTHALIL, B. DEGOS,
M. VIDAILHET (Paris)**

_Vidéo :

Il s'agit d'une patiente de 32 ans qui a présenté en juin 2009 un asthme aigu grave nécessitant une intubation. Au cours de son hospitalisation en réanimation, elle a bénéficié d'une circulation extra-corporelle veino-veineuse avec anti-coagulation curative après échec de toutes les autres thérapeutiques habituellement recommandées. A la levée de la sédation, les médecins constatent un déficit du membre supérieur droit associé à un syndrome pyramidal des membres inférieurs. Un scanner cérébral retrouve alors un hématome mésencéphalique gauche. Après un séjour en réanimation, la patiente se déplace essentiellement en fauteuil roulant et on relève en septembre 2009 l'apparition d'un tremblement de repos du membre supérieur droit, du cou, des lèvres et de la langue. Un enregistrement de ce tremblement met en évidence un tremblement de repos d'une fréquence de 5.2 Hz persistant dans la posture et disparaissant à l'action, et évoquant un tremblement parkinsonien. L'IRM cérébrale retrouve clairement la séquelle mésencéphalique gauche de l'hématome et le DAT scan montre un défaut de fixation majeur striatal gauche. La mise en route d'un traitement par L-Dopa per-

met l'amendement du tremblement mais aussi une réduction de l'akinésie (membre supérieur droit et hypophonie) même si le syndrome pyramidal et la monoparésie du membre supérieur droit restent très invalidants.

_Diagnostic :

Le tremblement de repos ainsi que la bradykinésie observés chez cette jeune patiente sont consécutifs à une atteinte de la voie dopaminergique nigro-striée gauche en rapport avec la survenue d'un hématome mésencéphalique gauche.

_Discussion :

La survenue d'accidents vasculaires ischémiques ou hémorragiques focalisés au mésencéphale et associés à des symptômes parkinsoniens notamment un tremblement de repos est rare. Comme attendu devant la dénervation dopaminergique objectivée au DAT scan, le tremblement de repos s'est amendé sous L-Dopa. La physiopathologie est très certainement différente de celle liée aux syndromes parkinsoniens vasculaires plus fréquemment rencontrés et qui se traduisent cliniquement par un syndrome parkinsonien bilatéral touchant surtout les membres inférieurs avec des troubles de la marche et une dopa-sensibilité faible voire absente. En effet, dans ces cas-là, les lésions vasculaires sont bilatérales et diffuses, et le DAT scan ne relève pas habituellement d'asymétrie ni de gradient putamino-caudé de dénervation dopaminergique, lorsqu'elle est présente.

_Références :

Gerschlager W *et al.* [123I]b-CIT SPECT Distinguishes Vascular Parkinsonism from Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2002;17:518-23.

Kalra S *et al.* Differentiating Vascular Parkinsonism from Idiopathic Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Mov Disord* 2010;25:149-56.

Zijlmans JCM. The Role of imaging in the diagnosis of vascular parkinsonism. *Neuroimag Clin N Am* 2010;20:69-76

Remy P *et al.* Peduncular 'rubral' tremor and dopaminergic denervation : a PET study. *Neurology* 1995;45:472-7.

_MA :

L'asthme aigu grave reste à ce jour la cause de plusieurs centaines de décès en France, confirmant la sévérité potentielle de l'asthme, et la nécessité d'un bon suivi et d'une bonne compliance thérapeutique. La complication neurologique classique de l'asthme aigu grave est le syndrome de Lance et Adams lors d'anoxies sévères. Une autre complication, beaucoup plus rare, est présentée ici, qui semble être le fait de la circulation extra-corporelle veino-veineuse avec anti-coagulation curative. Ce traitement n'est visiblement pas anodin mais était probablement justifié par la sévérité et la pharmacorésistance du tableau. Il s'agit d'un modèle de maladie de Parkinson avec un syndrome akinéto-rigide et tremblant unilatéral, une dopa-sensibilité, et une dénervation nigro-striatale.

CAS N°5 :

**J. LAGARDE, B. DEGOS,
M. VIDAILHET (Paris)**

_Vidéo :

Un patient de 76 ans consulte pour un tremblement des membres apparu progressivement depuis environ trois ans. Le tremblement se manifeste en attitude et surtout à l'action, et est absent au repos. Il prédomine aux membres supérieurs mais touche également les membres inférieurs en orthostatisme. On note des troubles de sensibilité superficielle touchant les extrémi-

tés des 4 membres, ayant débuté aux membres inférieurs et s'étant étendus par la suite aux membres supérieurs. Il existe également un trouble de sensibilité profonde avec une hypopallesthésie, une astéréognosie, et des perturbations du sens arthrokinétique. La marche est instable, avec des chutes occasionnelles. On note un talonnement très net. L'appui monopodal est impossible et il existe un signe de Romberg. Il existe par ailleurs un déficit moteur distal des membres inférieurs concernant principalement les releveurs des pieds et les réflexes ostéotendineux sont abolis.

L'ENMG conclue à une neuropathie démyélinisante marquée, à nette prédominance sensitive, homogène avec perte axonale mineure secondaire. L'enregistrement du tremblement montre un tremblement postural et d'action, bilatéral, d'une fréquence de 5,4 Hz, à la fois distal et proximal, symétrique et synchrone évoquant un tremblement neuropathique. Le bilan biologique montre un pic monoclonal dans les gammaglobulines sur l'électrophorèse des protéines sériques, qui s'avère être de type Ig M avec une chaîne légère Kappa. Le bilan thyroïdien est normal. Le myélogramme, quoique dilué, semble montrer une infiltration à prédominance lymphocytaire, comportant également des plasmocytes, ce qui oriente vers une maladie de Waldenström.

Discussion :

Un tremblement des membres supérieurs est décrit chez 40 à 90 % des patients présentant une neuropathie en rapport avec une IgM monoclonale (Bain et al, 1996). De nombreuses neuropathies démyélinisantes (polyradiculonévrite chronique, neuropathies héréditaires ...) peuvent s'accompagner de tremblements (Pedersen et al, 1997). Néanmoins, la survenue d'un tremblement précoce semble avant tout

être l'apanage des neuropathies associée à une IgM monoclonale de signification indéterminée (Ponsford et al, 2000), même si des cas ont également été rapportés avec des IgG (Ghosh & Young, 2001). Dans le cas d'un tremblement neuropathique, c'est-à-dire lorsqu'aucune autre cause de tremblement n'est mise en évidence, il semble exister un lien temporel entre l'apparition de la neuropathie et des tremblements, qui tend à associer ces 2 phénomènes et à les rattacher à une cause unique. Plusieurs hypothèses sont possibles : soit le tremblement est directement lié à la neuropathie, qui crée une « instabilité » des membres, par absence ou plutôt par distorsion des informations sensitives (Bain et al, 1996), qui arrivent en décalé au cervelet, qui n'est pas capable de les « resynchroniser » ; soit les 2 phénomènes dépendent de l'IgM monoclonale qui provoque des lésions de mécanisme immunologique au niveau du système nerveux périphérique, expliquant la neuropathie, mais aussi central, par exemple au niveau du cervelet, expliquant les tremblements (Lehmann et al, 2010). La participation fonctionnelle du cervelet dans le tremblement neuropathique a été documentée, avec une hyperactivité bilatérale du cervelet à la fois au repos et en action (Boecker & Brooks, 1998), mais la nature de l'atteinte n'est pas clairement définie : dysfonctionnement lié aux perturbations des afférences sensitives ou atteinte directe ?

Le diagnostic différentiel d'avec un tremblement essentiel tient principalement à l'âge de début plus tardif, à l'absence d'histoire familiale et à la prédominance masculine.

Concernant le traitement, il comporte celui de la maladie hématologique causale si elle existe par recours à une chimiothérapie, ou sinon un traitement immunologique visant à diminuer l'anticorps circulant par retrait (échange plas-

matique), neutralisation (IgIV) ou réduction de la synthèse (corticoïdes, traitement immunosuppresseurs, agents cytotoxiques) (Hadden et al, in press). Sur le plan symptomatique, ces derniers traitements sont le plus souvent décevants. Une réponse positive sur le tremblement a été rapportée par utilisation de gabapentine (Saverino et al, 2001) ou de primidone (Budak et al, 2005). De bons résultats ont également été obtenus par stimulation cérébrale profonde du noyau ventral intermédiaire du thalamus de façon unilatérale (Ruzicka et al, 2003) ou bilatérale (Breit et al, 2009), ce qui a été rapporté à la mise en évidence d'un oscillateur central impliqué dans le tremblement neuropathique (Weiss et al, 2010).

_Références :

Bain *et al.* Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy. *Brain* 1996;119:789-99.

Boecker & Brooks. Functional imaging of tremor. *Mov Disord* 1998;13 :3:64-72.

Breit *et al.* Effective thalamic deep brain stimulation for neuropathic tremor in a patient with severe demyelinating neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:235-6.

Budak *et al.* Tremor in idiopathic distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Mov Disord* 2005;20:1529-30.

Gosh&Young. Early tremor seen in IgG paraproteinaemic neuropathy. *J Neurol* 2001;248:225-6.

Hadden *et al.* Paraproteinaemic demyelinating neuropathies. *European handbook of neurological management* 2011;1.

Lehmann *et al.* Central nervous system involvement in patients with monoclonal gammopathy

and polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2010 (in press).

Pedersen *et al.* Physiological tremor analysis of patients with anti-myelin-associated glycoprotein associated neuropathy and tremor. *Muscle Nerve* 1997;20:38-44.

Ponsford *et al.* Long-term clinical and neurophysiological follow-up of patients with peripheral neuropathy associated with benign monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 2000;23:164-74.

Ruzicka *et al.* VIM thalamic stimulation for tremor in a patient with IgM paraproteinaemic demyelinating neuropathy. *Mov Disord* 2003;18:1192-5.

Saverino *et al.* Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy successfully treated with gabapentin. *Mov Disord* 2001;16:967-8.

Weiss *et al.* Central oscillators in a patient with neuropathic tremor: evidence from intraoperative local field potential recordings. *Mov Disord* 2010 (in press).

_DM :

La discussion très détaillée n'appelle aucun commentaire.



revue de presse

A. MARQUES, W. MEISSNER,
A. EUSEBIO

Gait related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait.

Le freezing de la marche est une manifestation fréquente et invalidante de la maladie de Parkinson mais sa physiopathologie demeure en grande partie inconnue. Des études comportementales ont identifié plusieurs altérations de la marche chez les patients parkinsoniens présentant un freezing, même en dehors des épisodes de freezing. Ces altérations comprennent une activation prématurée des muscles, une augmentation de la variabilité de la marche et de l'asymétrie temporelle de la marche, ainsi qu'un défaut de génération des ajustements posturaux avant l'initiation du pas. Une étude récente suggère que le freezing pourrait résulter d'une incapacité à générer les amplitudes appropriées pour un mouvement donné (Chee et al., 2009). Néanmoins la vérification de cette hypothèse est difficile puisque la plupart des outils d'imagerie non invasive ne sont pas adaptés pour étudier la marche. Ici, les auteurs ont tenté de dépasser cette difficulté en se focalisant sur la phase de préparation de la marche plutôt que sur les épisodes de freezing à proprement parlé. L'imagerie motrice de la marche (IM) permet d'approcher cette phase de

préparation en exploitant le large recouvrement neurologique qui existe entre la planification et l'imagination d'un mouvement. Les auteurs ont donc étudié la planification de la marche chez des patients avec un freezing, en utilisant l'imagerie motrice de la marche en combinaison avec l'IRM fonctionnelle, afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine du freezing chez les patients parkinsoniens.

Certes, on peut craindre que l'IM ne fasse intervenir qu'une partie des circuits cérébraux impliqués dans le contrôle de la marche, mais elle présente d'indéniables avantages pour l'étude du freezing: elle permet d'obtenir une performance comportementale comparable entre les sujets parkinsoniens et les sujets sains (alors qu'une réelle performance motrice différerait trop entre des patients et des contrôles). Enfin elle permet d'éviter le biais induit par d'éventuelles réponses cérébrales aux performances motrices altérées au cours de l'épisode de freezing (feedback somatosensoriel).

Vingt quatre patients MPI ont été inclus (12 MPI avec un freezing, 12 MPI appariés sans freezing) et 21 témoins sains appariés. Les sujets ont réalisé deux tâches validées (tâche d'imagerie motrice de la marche (IM) au cours de laquelle le sujet doit s'imaginer marcher sur un tapis et tâche d'imagerie visuelle (IV) de contrôle au cours de laquelle le sujet doit imaginer voir un disque se déplacer le long d'un tapis. On présentait aux sujets des images de tapis avec différentes largeurs (étroit, large) et longueurs (2, 4, 6, 8 et 10 m). Au cours de l'acquisition des données en IRM fonctionnelle, les performances en imagerie ont été quantifiées en mesurant le temps nécessaire pour s'imaginer sur des tapis de différentes longueur et largeur. Les temps d'imagerie devaient varier pour les deux tâches (IM et IV) en fonction de la longueur du tapis, alors que seuls les temps d'IM devaient varier en fonction de la largeur du tapis (car un tapis étroit nécessite une marche précautionneuse et donc plus lente, alors que le disque roulera à la même vitesse). De plus, une morphométrie voxel-based a été utilisée pour déterminer si les différences d'activité en imagerie entre les groupes étaient liées à des différences structurelles.

Les temps d'imagerie indiquaient que les patients (avec ou sans freezing) et les témoins étaient bien engagés dans la tâche d'imagerie motrice de la marche. Au cours de l'IM, les patients avec un freezing présentaient une activité plus importante que les patients sans freezing au niveau de la région mésencéphalique locomotrice. Les réponses dans les régions frontales mésiales et pariétales postérieures tendaient également à être diminuées chez ces patients. Enfin les patients avec un freezing présentaient une atrophie de la substance grise dans une petite portion de la région mesencephalique locomotrice.

L'hyperactivité liée à la marche de la région mésencéphalique locomotrice était corrélée avec les paramètres cliniques (sévérité du freezing et durée de la maladie), mais pas avec le degré d'atrophie.

Commentaire :

Ces résultats indiquent que les patients parkinsoniens avec un freezing ont des altérations structurelles et fonctionnelles dans la région mésencéphalique locomotrice. Les auteurs suggèrent que le freezing pourrait survenir lorsqu'une altération du contrôle cortical de la marche serait associée à une limitation des capacités de la région mésencéphalique motrice à réagir à ces altérations. Ces limitations pourraient devenir particulièrement évidentes au cours de situations « critiques » nécessitant une régulation précise de la longueur du pas et de la séquence de la marche, tels que le demi-tour et l'initiation de la marche, qui sont connus comme des déclencheurs du freezing.

Cette étude souligne également l'intérêt de l'IM comme substitut efficace lorsque l'exécution réelle du mouvement est réduite voire impossible (soit pour des raisons de limitations méthodologiques dans le cadre de la recherche, soit après d'éventuelles lésions périphériques ou centrales dans le cadre de la rééducation), en mobilisant les réseaux neuronaux commandant ordinairement l'action.

Références :

Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, Overeem S, Helmich RC, Bloem BR, Toni I. Brain 2011; 134:59-72.



Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease.

La stimulation cérébrale profonde du NST (noyau sous thalamique) est un traitement efficace pour les formes avancées de maladie de Parkinson idiopathique (MPI) avec fluctuations motrices. Mais en post opératoire, l'intelligibilité du langage peut se détériorer, limitant alors les effets bénéfiques de la chirurgie. On retrouve ainsi dans les études récentes une prévalence de la dysarthrie (évaluée avec l'item 18 du score UPDRS III) variant de 1 % à 6 mois à 56 % à 1 an et 69.7 % à 3 ans. De façon surprenante, il a parallèlement été décrit une amélioration post opératoire des mesures phonatoires et articulatoires. Les facteurs qui pourraient influencer l'évolution du langage après stimulation cérébrale profonde et expliquer ces résultats contradictoires n'ont pas été clairement identifiés jusqu'à présent.

Les auteurs ont étudié de façon prospective les effets de la stimulation cérébrale profonde du NST sur le langage à court et long terme chez les patients parkinsoniens, afin d'identifier les facteurs cliniques et chirurgicaux associés à une modification du langage en post opératoire.

Trente deux patients consécutifs ont été évalués après une nuit d'interruption du traitement en préopératoire et en postopératoire (1 mois, 6 mois et 12 mois) dans les 4 conditions de stimulation et de traitement médicamenteux. Quinze de ces patients ont été suivis pendant 3 ans. Un groupe contrôle de 12 patients MPI a été suivi pendant 1 an (patients candidats à la stimulation, ayant été

randomisés pour un an de traitement médical dans le cadre d'une autre étude). L'évaluation motrice a été réalisée à l'aide du score UPDRS III. L'évaluation du langage reposait sur une phonation soutenue de voyelle /a:/ (3 répétitions), un monologue de 60s, et le test d'intelligibilité de la dysarthrie (Assessment of Intelligibility for Dysarthric Speech) qui est le test le plus utilisé et le plus standardisé pour mesurer l'intelligibilité. Pour l'analyse acoustique de l'intensité de la phonation soutenue, de la lecture et du monologue, le niveau de pression moyen du son (Sound Pressure Level dB) a été mesuré et calculé à partir de l'enregistrement du langage dans chaque condition. Enfin, 3 neurochirurgiens aveugles pour les résultats de la stimulation sur le langage ont évalué indépendamment la position anatomique de chaque contact par rapport au NST sur des coupes axiales et frontales.

Pour le groupe de patients opérés, l'intelligibilité du langage un an après la stimulation s'est détériorée de façon significative, d'environ $14.2 \pm 20.15 \% \text{ med Off}$ et $16.9 \pm 21.8 \% \text{ med On}$. On observe toutefois une certaine variabilité des résultats puisque l'intelligibilité du langage s'est détériorée chez 25 patients et s'est améliorée chez 7 patients. L'item 18 du score UPDRS III n'a permis d'identifier que 12 patients sur 25 avec une détérioration du langage.

Le fait d'éteindre la stimulation n'améliore l'intelligibilité que de 1,5% par rapport à la condition *stim On/ med On*. Dans le groupe

traité médicalement, la détérioration de l'intelligibilité à un an est de 3.6 ± 5.5 % et de 4.5 ± 8.8 % respectivement *med Off* et *med On* (reflétant l'effet de l'évolution naturelle de la maladie sur la détérioration du langage). Parallèlement le volume de la voix s'est significativement amélioré en postopératoire à un an dans tous les tests (lecture de phrases, monologue et phonation) dans la condition *med Off/ stim On*.

Le score UPDRS III *med Off* est amélioré de 56,6% en post opératoire à 6 mois et 50,7% à un an (*med Off/ stim On*). Les patients avec un meilleur score UPDRS III *med On* en préopératoire présentent une meilleure intelligibilité du langage en postopératoire en condition *med On/ stim On*. Il n'y a pas de relation entre les résultats sur le langage à un an et l'âge, le sexe, le moment du diagnostic, la dose de Levodopa en postopératoire.

Les électrodes localisées médialement par rapport au NST gauche sont associées à un risque de détérioration du langage significativement plus important que pour les électrodes situées dans le noyau ($-22,4$ % \pm 22,4 versus $-7,89$ % \pm 16,1). Pour l'électrode droite il n'y a pas de différence significative entre les différentes localisations anatomiques par rapport au NST et les effets sur le langage. On note enfin une forte corrélation entre l'intensité de stimulation à gauche et l'intelligibilité du langage *med Off/ stim On* à un an, mais également *med On/ stim On* à un an : plus le voltage est haut, moins bon est le langage. Cette relation est moins forte pour l'électrode droite

Commentaire :

L'effet de la stimulation cérébrale profonde du NST sur le langage est variable et multifactoriel, néanmoins la plupart des patients présen-

tent un déclin de l'intelligibilité du langage à un an (78 %) contrastant avec l'amélioration des symptômes parkinsoniens (50,7 %).

Le pourcentage de dégradation d'intelligibilité du langage est plus marqué que dans la plupart des études, mais ces études ont en général évalué le langage seulement à l'aide de l'item 18 de l'UPDRS III qui s'avère peu sensible pour détecter les troubles du langage (ici 38 % de patients détectés).

Le seul facteur clinique associé avec une dégradation du langage en post opératoire à un an est un score UPDRS III *med On* médiocre en préopératoire, qui s'expliquerait par la présence d'une atteinte non dopaminergique. La détérioration du langage à un an est associée à deux facteurs chirurgicaux : une intensité de stimulation élevée dans l'électrode gauche ainsi qu'un positionnement de l'électrode gauche médialement par rapport au NST. Ces deux facteurs sont d'ailleurs fortement associés puisqu'un positionnement médial de l'électrode nécessitera une intensité de stimulation plus forte pour contrôler les symptômes moteurs, et sera à l'origine d'une diffusion du courant à des structures adjacentes (telles que le tractus cerebello-thalamique) qui pourraient être responsables d'une altération du langage.

Enfin on peut être étonné par la discordance entre la détérioration de l'intelligibilité et l'amélioration du volume sonore en post opératoire. Néanmoins cette observation va dans le sens de la discordance qui a déjà été décrite pour la motricité des membres : amélioration de la force mais altération de la réalisation de mouvements complexes, notamment lorsque les tâches nécessitent une adaptation du comportement au contexte (Jahanshahi *et al.*, Brain 2000). Or le langage est une tâche

humaine complexe nécessitant une modification précise des mouvements en fonction de circonstances évoluant à chaque instant. Ainsi, la détérioration du langage en postopératoire pourrait peut être refléter d'avantage un problème dysrythmique (et non dopasensible) qu'un problème hypokinétique (et dopasensible) (Cantinioux *et al.* JNNP 2010) ?

Références :

Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Frost E, Pinto S, Foltynie T, Holl E, Petersen E, Roughton M, Hariz MI, Limousin P. *Neurology* 2011;76:80-6.



Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease

Il est bien connu que les signes moteurs de la maladie de Parkinson (MP) n'apparaissent qu'après la disparition d'environ 50 à 60 des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte (SNc) et de 70 à 80 % de leurs terminaisons dans le striatum. Basé sur ces observations, des travaux antérieurs d'imagerie par TEP scan ont suggéré une vitesse de la perte neuronale plus élevée dans les stades précoces, et estimé le début de la maladie à 5 à 10 ans avant l'apparition des signes moteurs. Les signes moteurs évoluent habituellement plus lentement chez les patients ayant débuté leur maladie jeune, alors que des études préliminaires suggèrent une progression plus rapide de la dégénérescence des neurones dopaminergiques (Shih *et coll.* *Mov Disord* 2007;22:863-6).

L'objectif de l'étude de De la Fuente-Fernandez était de comparer la progression de la dégénérescence des neurones dopaminergiques entre les patients avec un début jeune et ceux plus âgés afin de savoir si la progression clinique plus lente chez des patients à

début précoce correspond (i) à une dégénérescence dopaminergique plus lente, (ii) à des mécanismes efficaces de compensation ou (iii) à une association des deux. Soixante-dix-huit patients atteints d'une MP sporadique et 35 témoins ont été inclus dans cette étude longitudinale. Les patients recevaient trois imageries TEP (^{11}C)(±)-dihydrotétrabénazine (DTBZ), marqueur du transporteur vésiculaire de la dopamine ; ^{11}C -méthylphénidate (MéthP), marqueur du transporteur de dopamine ; ^{18}F -fluoro-dopa (FD), marqueur de la dopa-décarboxylase) à l'inclusion, à 4 et à 8 ans. Vingt-et-un patients et 16 témoins ont finalement bénéficié de l'intégralité du suivi.

Les données TEP du putamen le plus atteint étaient analysées pour l'intégralité des patients par une régression non-linéaire univariée. Puis, la progression du déficit dopaminergique a été séparément étudiée pour les patients avec un début < 35 et >70 ans afin de déterminer le début théorique de la dégénérescence dopaminergique hors vieillissement.

Seules les données issues de la TEP DTBZ ont montré une différence entre les patients ayant un début jeune et ceux avec un début plus âgé. La fixation de la DTBZ était plus faible lors de l'apparition des signes moteurs chez les patients à début jeune (perte de 71 % versus 34 % chez les patients à début tardif). Cependant, une fois la maladie déclarée, la progression était plus rapide chez les patients à début âgé. Enfin, la phase prémotrice était estimée à 25 ans chez les patients à début jeune et à 10 ans dans le second groupe en accord avec plusieurs études épidémiologiques (pour revue Savica et coll. Arch Neurol 2010;67:798-801). L'âge du début moyen des patients étudiés était de 53 ans, avec une phase prémotrice de 17, 13 et 6 ans selon l'extrapolation des données DTBZ, MéthP et FD. Par conséquent, la TEP DTBZ semble la mesure la plus sensible pour détecter le début du dysfonctionnement du système dopaminergique nigro-strié chez les patients atteints d'une MP sporadique. Par contre, une précédente étude avait montré que la diminution de

la fixation de MéthP était la première modification observée chez les patients porteurs d'une mutation LRRK2 (Nandhagopal et coll. Neurology 2008;71;1700-5).

Commentaire :

Cette étude démontre une progression plus lente de la dégénérescence dopaminergique et des mécanismes de compensation plus efficaces chez les patients avec un début plus jeune. Les limites de l'étude sont (i) le faible nombre de patients ayant bénéficié des trois mesures, ainsi que l'extrapolation de la durée de la phase présymptomatique basée uniquement sur des calculs théoriques. Enfin, un dépistage génétique n'a pas été réalisé, alors que la progression peut différer entre les patients atteints de forme sporadique et ceux ayant une forme héréditaire.

Références :

De la Fuente-Fernandez et coll. Ann Neurol 2011 (early view).

A rat model of progressive nigral neurodegeneration induced by the Parkinson's disease associated G2019S mutation in LRRK2

L'étude de l'effet symptomatique d'un traitement est le plus souvent effectuée chez des animaux conditionnés par injection de MPTP ou de 6-OHDA. Cependant, ces modèles présentent des limitations significatives pour l'étude des traitements neuroprotecteurs (Meissner W et coll. TiPS 2004;25:249-53). Le développement récent de modèles transgéniques a été un grand espoir de disposer de meilleurs outils pour

étudier la progression de la dégénérescence dopaminergique. Ces modèles transgéniques restent, pour l'instant, limités par la faible dégénérescence dopaminergique et l'absence d'anomalies cliniques notables. Une autre approche est l'expression de l'alpha-synucléine humaine mutée via un vecteur viral dans la SNc chez le rongeur ou le primate non-humain (Lo Bianco et coll. PNAS 2002 ; Kirik et coll. PNAS 2003).

La transduction virale provoque la mort chez 30 à 60% des neurones dopaminergiques de la SNc, les animaux exprimant peu ou aucune anomalies cliniques.

L'étude de Dusonchet et coll. décrit le développement d'un nouveau modèle basé sur l'expression de la mutation humaine LRRK2 G2019S chez le rat via un vecteur viral. L'expression simultanée de la mutation humaine dans le striatum permet une transduction rétrograde de 30% des neurones de la SNc et entraîne une

mort neuronale progressive chez 20% des neurones dopaminergiques. Comme dans les autres modèles, les animaux ne présentent aucune anomalie clinique. On peut espérer qu'une transduction plus efficace permettrait une expression plus importante de la mutation humaine G2010S dans la SNc et par conséquent une mort neuronale plus étendue.

_Références :

Dusonchet et coll. J Neurosci 2011;31:907-12. ■

Detection of elevated levels of alpha-synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson's disease

A ce jour aucun marqueur biologique n'est validé pour mesurer objectivement la progression de la mort neuronale dans la MP. Ceci est aussi vrai pour l'imagerie fonctionnelle en raison d'une possible interaction entre traitement médicamenteux et traceur (Ravina et coll. Neurology 2005;64:208-15). Par conséquent, les études cliniques ayant pour objectif d'étudier un effet neuroprotecteur utilisent exclusivement des échelles cliniques avec toutes les controverses que cela peut entraîner (Ahlskog and Uitti. Neurology 2010;74:1143-8).

Compte tenu de son implication présumée dans la physiopathologie de la MP, l'utilité de l'alpha-synucléine comme marqueur biologique a été étudiée dans plusieurs études chez des patients parkinsoniens, notamment par dosage de sa concentration totale dans le LCR. Les résultats sont contradictoires, en partie expliqués par des

faillies techniques (pour revue van Dijk. Neurobiol Dis 2010;39:229-41).

L'étude de Tokuda et coll. repose sur le dosage de l'alpha-synucléine totale et oligomérique dans le LCR, chez 32 patients MP et 28 contrôles par technique ELISA. Comme dans la majorité des études antérieures, la concentration totale de l'alpha-synucléine était diminuée chez les malades par rapport au groupe contrôle, sachant que les écarts type étaient importants. La concentration de la fraction oligomérique et l'index alpha-synucléine oligomérique/alpha-synucléine totale étaient augmentés chez les patients MPI. En utilisant une valeur seuil de 6%, la spécificité et la sensibilité étaient de 91% et de 89% pour le diagnostic d'une MPI. Aucune association entre les concentrations oligomérique ou totale et l'âge, le stade de Hoehn-Yahr et la durée de la maladie n'a été retrouvée.

Cependant, en comparant les patients au stade précoce (Hoehn-Yahr 1 ou 2, durée de maladie < 24 mois) avec les autres, les concentrations et l'index étaient plus élevés chez les premiers.

Commentaire :

Cette étude souligne l'intérêt d'un dosage de la fraction oligomérique d'alpha-synucléine dans le diagnostic de MP. Les faiblesses de cette étude sont l'absence d'analyse clinique approfondie et l'absence d'un deuxième prélèvement qui auraient permis la corrélation entre la pro-

gression clinique et biologique. La « Parkinson's Progression Markers Initiative », une cohorte incluant 400 patients MP et 200 contrôles, financée par la fondation Michael J. Fox, permettra peut-être de surmonter ces difficultés en déployant des moyens cliniques et biologiques très importants.

Références :

Tokuda et coll. *Neurology* 2010;75:1766-72.



agenda 2012

MERCREDI 08 FÉVRIER 2012 (PARIS)

19:00	Exposé : « Les mouvements en miroir » – E. Roze, C. Galléa (Paris)
20:30	Présentation de vidéos
LIEU	ICM · Salle « Auditorium » - Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière 47/83 Boulevard de l'Hôpital - 75651 PARIS Cedex 13 (Cf. plan ci-après)

JEUDI 05 AVRIL 2012 - JNLF (NICE - Acropolis)

17:00 - 18:30 : Réunion commune CMA / Club Français de Stéréotaxie et de Neurochirurgie Fonctionnelle :

	Tremblements et gamma knife – T. Witjas (Marseille)
	SCP : optimiser le rapport bénéfices/risques – M. Hariz (Londres)
	Thérapies géniques dans les trouble du mouvement – S. Palfi (Créteil)
	SCP et maladie d'Alzheimer – D. Fontaine (Nice)
	SCP et toc – L. Mallet (Paris)
18:30 » 20:00	Présentation de vidéos

MARDI 02 ET MERCREDI 03 OCTOBRE 2012 (PARIS)

Réunion commune CMA / CGB

02 OCTOBRE 2012

14:00	Présentation des internes et des doctorants
--------------	---------------------------------------------

03 OCTOBRE 2012

9:00 » 18:00	Réunion commune CMA – CGB
19:00	Présentation de vidéos
LIEU	ICM · Salle « Auditorium » - Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière 47/83 Boulevard de l'Hôpital - 75651 PARIS Cedex 13 (Cf. plan ci-après)

MERCREDI 05 DÉCEMBRE 2012 (PARIS)

19:00	Exposé
20:30	Présentation de vidéos
LIEU	ICM · Salle « Auditorium » - Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière 47/83 Boulevard de l'Hôpital - 75651 PARIS Cedex 13 (Cf. plan ci-après)

Le CMA remercie ses fidèles partenaires



Medtronic

 **NOVARTIS**
NEUROSCIENCE



EUTHÉRAPIE



SERVIER



EUSA Pharma

 **Abbott**
A Promise for Life



PHARMA FRANCE



GE Healthcare

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

Composition des textes

Texte dactylographié, double interligne, 85 signes par ligne (y compris les espaces) ; 21 lignes par page ; les pages doivent être numérotées.

Structure du texte

La première page doit comporter le titre, éventuellement des sous-titres, les coordonnées des auteurs aussi complètes que possible. Sur les pages suivantes : le corps de l'article. Les références bibliographiques en fin de texte sont appelées dans le manuscrit par numéros en fonction de l'ordre d'apparition dans le texte. La présentation des références doit être conforme à « l'Uniformisation de l'écriture pour les articles soumis dans des journaux biomédicaux » (N Engl J Med 1997;336:309-15).

Iconographie

Un tirage papier de bonne qualité en spécifiant sur le recto : haut-bas, gauche-droite et le nom de l'auteur. Chaque illustration doit être appelée dans le texte. Il en est de même pour les tableaux qui doivent comporter un titre et une légende expliquant les éventuelles abréviations utilisés dans le tableau.

Disquette

Les articles peuvent être soumis sur une disquette en format 3 pouces et demi, si possible pour PC compatible. La version disquette doit être obligatoirement accompagnée de la version papier. Le nom de l'article et le nom de l'auteur doivent être stipulés sur la disquette qui doit être rendue ineffaçable.

DEFINITION DES RUBRIQUES

Revue Générale

Les thèmes correspondants sont fixés par le Comité de Rédaction une fois par an. La mise au point doit apporter des informations pertinentes et récentes. Elle devra être

illustrée de tableaux et de figures légendés. La mise au point sera adressée à un lecteur indépendant dans le but essentiel de vérifier la pertinence des informations. L'objectif est d'apporter un éclairage nouveau résumant les données les plus récentes des neurosciences cliniques et biologiques. La mise au point pourra être remise en forme par le responsable de la rubrique (M. Gonc) avec éventuellement insertion d'intertitres. Six pages de « *Mouvements* », soit 12 pages dactylographiées en double interligne, références comprises.

Faits et Opinions

Les thèmes de cette rubrique pourront être déterminés par le Comité de Rédaction, mais aussi par les auteurs après acceptation par le Comité de Rédaction. Cette rubrique a pour objet de réagir sur un fait d'actualité ou sur une position non consensuelle. Elle doit permettre de confronter des idées et éventuellement de permettre une discussion ouverte aux différents auteurs qui le souhaitent. Par principe, elle doit donc être facilement accessible. La rubrique « Faits et Opinions » doit être courte, afin d'être percutante, au maximum 2 pages de la revue, soit moins de 4 pages dactylographiées avec 10 références au maximum. Elle peut faire l'objet d'une réponse des responsables de la rubrique, P. Damier et P. Krack.

Images et Commentaires

Il s'agit des résumés des observations vidéo présentées aux réunions du CMA, revus et commentés par les responsables de la rubrique, M. Anheim et D. Maltete. Au maximum 1 page dactylographiée, double interligne avec 1 ou 2 références.

Revue de Presse

Il s'agit d'un résumé synthétique d'articles importants de la littérature sous l'égide d'A. Marques, W. Meissner et A. Eusebio. 3 pages de revue soit 6 pages dactylographiées maximum.

Loi sur la protection de la vie privée

En vertu de la loi sur la protection de la vie privée, il est de mon devoir de vous informer que vos coordonnées -nom, prénom et adresse- figurent dans un fichier informatisé. Si vous désirez ne plus apparaître ou que des modifications soient apportées, veuillez me le faire savoir par retour du courrier. Pour mémoire, ce fichier est à usage exclusif du CMA en dehors de toute exploitation commerciale, et sert à vous tenir informé de nos activités et à adresser notre matériel didactique ou scientifique.



s o m m a i r e

Editorial	M. Gonce	3
<hr/>		
Revue Générale	Les nouvelles apraxies CP Jedynak	5
<hr/>		
Images et Commentaires	M. Anheim, D. Maltete	10
	CMA du 06 octobre 2010	10
	CMA du 01 décembre 2010	17
<hr/>		
Revue de Presse	A. Marques, W. Meissner, A. Eusebio	25
<hr/>		
Agenda 2012		33

Tous nos remerciements à nos fidèles partenaires :

MEDTRONIC - NOVARTIS - UCB - ALLERGAN - EUTHÉRAPIE / SERVIER - EUSA PHARMA -
ABBOTT - MERZ - GE HEALTHCARE