



CMA

cglb

# MOUVEMENTS

NEUROSCIENCES CLINIQUES

2012 · Volume 12 · Numéro ②

# MOUVEMENTS

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

2012 · Volume 12 · Numéro 2

## 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. Zegres 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 :

UCB - Medtronic - Novartis - GSK

- Allergan - Eusa Pharma - Abbott

- Merz - Euthérapie/Servier

- Orkyn - GE Healthcare

# revue générale

## DU COACHING PHYSIQUE POUR MIEUX ENDURER LA MALADIE DE PARKINSON

» G. GARRAUX

### 1. INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) est en prévalence la seconde cause de maladie neuro-dégénérative chronique de l'adulte affectant plus de 4 000 000 d'individus dans le monde. Les prévisions indiquent un accroissement du nombre de cas par un facteur ~2 au cours des quarante prochaines années<sup>(1)</sup>. Avec un traitement optimal et l'accès à des services de soins spécialisés, la MP peut évoluer durant 20 à 30 ans après le diagnostic chez certains patients<sup>(2)</sup>. Au cours de cette période, les patients sont confrontés à un nombre croissant de complications parmi lesquelles les troubles locomoteurs et cognitifs jouent un rôle prépondérant dans la réduction de leur autonomie. On estime que le risque de chutes des patients est 9 fois supérieur à celui d'une population contrôlée<sup>(3)</sup>. Chez des patients non chuteurs, le risque de chutes à trois mois est estimé à 21%<sup>(4)</sup>. On estime que 6 ans après le diagnostic, 25% des patients au moins présentent des troubles cognitifs suffisants pour entraîner des répercussions fonctionnelles. Vingt ans après le diagnostic, 87% des patients déclarent avoir été victimes de chutes

entraînant une (des) fracture(s) dans 35% de cas, et 80% ont développé un syndrome démentiel<sup>(5)</sup>. L'apparition de ces troubles locomoteurs et cognitifs est prédictive d'un déclin fonctionnel, de la qualité et de l'espérance de vie<sup>(2; 6; 7)</sup>.

Dès lors, la découverte de stratégies visant à modifier favorablement cette évolution naturelle péjorative<sup>(7)</sup> dès les stades les plus précoces représente un enjeu scientifique majeur. Les essais cliniques de ce type sont souvent encourageants dans les modèles animaux de la maladie mais sont rarement porteurs d'espoirs chez l'humain<sup>(8)</sup>. A ce jour, il n'existe pas de moyen ayant démontré de façon irréfutable un arrêt ou un ralentissement de l'évolution péjorative de la MP.

A côté des traitements pharmacologiques ou chirurgicaux conventionnels, les études actuelles s'accordent sur la nécessité d'inciter les patients à adhérer à un programme d'exercices physiques réguliers. Outre les effets généraux communs à tous (réduction du risque de maladies cardiovasculaires, de l'ostéoporose,...), les bénéfices attendus dans

la MP sont multiples notamment sur les capacités physiques des patients (capacités locomotrices, équilibre postural, tonus et force musculaire,...) conduisant à une amélioration du degré d'indépendance fonctionnelle et de la qualité de vie<sup>(9; 10)</sup>. Les études scientifiques diffèrent cependant quant à la nature et les modalités optimales du programme d'entraînement physique.

Le but des programmes d'exercices physiques habituellement proposés aux personnes atteintes par la MP est rarement d'améliorer leur condition physique. Or, la littérature scientifique récente suggère l'existence d'une relation positive entre la pratique d'une activité physique soutenue d'endurance dite «aérobie» et certains aspects du fonctionnement cérébral. Ce faisceau de recherche provient d'études fondamentales chez l'animal relatives à l'influence de l'environnement sur l'apprentissage, la mémoire et les autres fonctions cérébrales<sup>(11)</sup>. Le moteur de ces études chez l'homme a été alimenté par la nécessité de découvrir des mesures qui permettraient de lutter contre le déclin fonctionnel cérébral des individus âgés, population particulièrement vulnérable à de nombreuses maladies du système nerveux. Alors que l'on distingue les effets aigus(ex :<sup>(12)</sup>) des effets chroniques d'une activité physique soutenue sur le fonctionnement cérébral, nous n'aborderons que les seconds dans la MP. Nous présentons ci-dessous les résultats de quelques études scientifiques dans ce domaine puis nous décrirons ensuite quelques mécanismes qui pourraient sous-tendre l'effet «neuroprotecteur» de la pratique chronique d'une activité physique aérobie. Il ne s'agit pas d'une revue exhaustive de la littérature mais de la présentation d'un panel d'études récentes représentatives qui abordent ce sujet.

## 2. ETUDES OBSERVATIONNELLES

A ce jour, l'effet bénéfique de la pratique d'une activité physique soutenue sur la MP a principalement été abordé par des études épidémiologiques. Un avantage important de ces études observationnelles est le nombre élevé de participants. L'un des écueils méthodologiques souvent rencontré concerne la qualité subjective de l'évaluation de l'activité physique des sujets, souvent à l'aide de questionnaire(s). De plus ces études ne peuvent jamais conclure à l'existence d'une relation de causalité entre les deux facteurs étudiés.

Les résultats des études prospectives initiales sur ce sujet sont controversés<sup>(13; 15)</sup> mais les biais méthodologiques y sont nombreux (par exemple, le diagnostic avait été confirmé par un neurologue dans une seule d'entre elles). Une étude longitudinale récente réalisée chez plus de 140 000 participants montre de façon moins équivoque que les individus qui pratiquaient, au moment de l'inclusion, une activité physique d'intensité moyenne à élevée comme le vélo, la natation, le tennis présentaient une réduction de 40% du risque de développer ultérieurement la maladie par rapport à ceux qui avaient déclaré ne pas pratiquer d'activité physique ou une activité physique légère comme la marche ou la danse<sup>(16)</sup>. Les résultats d'une autre étude comportant plus de 200 000 participants suggèrent une réduction significative du risque de développer la MP chez des personnes qui pratiquent plus de 7 heures hebdomadaires d'activité physique moyenne à vigoureuse dans la tranche d'âge 35-39 ans ou plus de 10 ans avant l'inclusion dans l'étude<sup>(17)</sup>. Ces effets sont indépendants de ceux de l'âge, du sexe, du tabagisme et de la consommation de café. Comme le souligne Eric Ahlskog de la Mayo Clinic dans une revue récente

de la littérature<sup>(18)</sup>, la réduction du risque est du même ordre de grandeur que celui qui a été observé dans d'autres études épidémiologiques sur l'effet «neuroprotecteur» de la consommation de café ou du tabagisme.

Ces résultats rejoignent les observations d'un risque accru de développer la MP chez les individus qui exercent une activité professionnelle considérée comme sédentaire (par exemple, les enseignants, des médecins, des fonctionnaires, ...)<sup>(14; 19; 20)</sup> par rapport à ceux dont l'activité professionnelle nécessite un activité physique plus soutenue (par exemple les ouvriers du bâtiment)<sup>(21; 22)</sup>.

La découverte d'une relation positive entre une réduction du risque de développer la MP et la pratique chronique d'exercices physiques peut être appréciée selon deux lectures différentes : soit l'activité physique réduit le risque de développer la MP, soit les individus prédisposés au développement de la maladie ont, pour des raisons encore inconnues, tendance à éviter la pratique d'une activité physique avant le diagnostic. Les arguments généralement avancés contre la seconde interprétation reposent sur les observations que la réduction du niveau d'activité physique ne s'accroît pas dans les 2-4 années qui précèdent le diagnostic<sup>(14)</sup> et que l'association avec un risque accru de développer la maladie n'est pas retrouvée lorsque l'on s'intéresse aux personnes qui ont diminué leur niveau d'activité physique durant cette période<sup>(17)</sup>.

### 3. ETUDES INTERVENTIONNELLES

Si la pratique chronique d'une activité physique soutenue réduit le risque de développer la MP, il est légitime de tester l'hypothèse selon laquelle s'engager dans ce type de pro-

gramme une fois le diagnostic posé modifiera favorablement le décours ultérieur de son expression clinique voire exercera un effet neuroprotecteur. Tester ces hypothèses requiert classiquement le recours à une étude randomisée impliquant le suivi longitudinal de 2 groupes de patients, l'un étant invité à participer à un programme d'exercices aérobies, l'autre à rester sédentaire ou à pratiquer un programme d'exercices ne faisant pas ou peu appel à la filière aérobie comme la pratique de la gym douce ou d'étirements. L'effet est évalué avant et après le programme d'entraînement cardiovasculaire au moyen de tests cliniques moteurs/cognitifs et de tests de laboratoire.

On ne dispose pas (encore) des résultats de ce type d'études dans la MP mais plusieurs arguments poussent les scientifiques à développer des protocoles de recherches permettant d'explorer cette hypothèse (*ex* : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00784563>) :

① dans des cohortes d'individus âgés non parkinsoniens et non déments, un entraînement cardiovasculaire aérobie exerce un effet bénéfique dans plusieurs domaines cognitifs. Cet effet n'est cependant pas uniforme. Une méta-analyse de 29 études interventionnelles randomisées indique une amélioration significative mais modeste des performances à des épreuves de mémoire épisodique, d'attention, de vitesse de traitement de l'information et des fonctions exécutives<sup>(23)</sup> dont on sait qu'elles peuvent être affectées chez les patients parkinsoniens non déments<sup>(24)</sup>,

② dans la MP, les résultats de deux études interventionnelles non randomisées suggèrent une amélioration de certaines fonctions exécutives dans un groupe de patients invités à participer pendant 12 à 26 semaines à un

programme d'entraînement physique mixte comportant principalement des exercices d'endurance aérobie, de renforcement musculaire, de coordination et d'étirements par rapport à un groupe contrôle<sup>(25; 26)</sup>. Les scores de qualité de vie n'étaient par contre pas différents entre les deux groupes. La portée de ces résultats est limitée eu égard à l'absence de randomisation, du nombre faible de participants et à l'absence d'informations précises concernant une éventuelle amélioration des capacités physiques des participants à l'issue du programme d'entraînement. Ces études ont cependant le mérite d'attirer l'attention sur les possibilités de traitement non pharmacologique de certains troubles cognitifs des patients parkinsoniens,

③ les résultats préliminaires d'une étude de corrélation indiquent une relation positive entre des mesures de la capacité aérobie des patients et leur niveau de performance à certains tests cognitifs. La capacité aérobie peut être quantifiée par des mesures instrumentales et fonctionnelles obtenues respectivement lors d'un test d'effort graduel (TEG) sur cycloergomètre et lors d'un test de marche de six minutes par exemple. La mesure quantitative du niveau d'endurance aérobie des patients parkinsoniens lors d'un TEG n'est pas nécessairement inférieure à celui de sujets contrôles<sup>(27; 28)</sup> et, selon certains, n'est pas lié au degré de sévérité de la maladie sur l'échelle de Hoehn & Yahr<sup>(28)</sup>. Dans notre laboratoire, le pic de consommation d'oxygène mesuré à la fin d'un TEG sur cycloergomètre chez 15 patients au stade ~2/5 de l'échelle de Hoehn & Yahr était en moyenne de  $21.2 \pm 7.2$  ml/kg/min<sup>(29)</sup>, ce qui est comparable à la valeur rapportée par d'autres lors d'un test similaire (30) ou sur tapis de marche<sup>(31)</sup>. Par comparaison, cette valeur peut atteindre 70 voire 80 ml/kg/min chez un athlète de haut niveau tan-

dis qu'une valeur inférieure à 14 ml/kg/min est associée à un risque de mortalité accrue en présence d'une insuffisance cardiaque<sup>(32)</sup>. Chez les patients parkinsoniens, des résultats préliminaires d'une étude de corrélation indiquent que le pic de consommation d'oxygène mesuré à la fin d'un TEG est prédictif des performances à des épreuves cognitives visuospatiales et de flexibilité mentale indépendamment de l'âge, du niveau d'éducation et de la sévérité de l'atteinte motrice à la partie 3 de l'UPDRS<sup>(33)</sup>,

④ bien que les résultats restent encore contradictoires que l'on utilise des mesures instrumentales ou fonctionnelles<sup>(30; 34-36)</sup>, certains sont porteurs d'espoirs quant aux possibilités d'amélioration de la capacité aérobie des patients parkinsoniens à l'issue d'un programme d'entraînement spécifique. Ainsi, Burini et coll. rapportent une amélioration significative de 35 à 60 mètres de la distance parcourue lors d'un test de marche de six minutes à l'issue d'un programme de 20 séances d'entraînement aérobie sur un vélo stationnaire réparties sur 7 semaines<sup>(35)</sup>. Cette amélioration fonctionnelle n'était cependant pas suffisante pour modifier favorablement la qualité de vie des patients et l'étude ne permettait pas de préciser d'éventuels bénéfices sur les fonctions cognitives,

⑤ dans des modèles animaux de déficit dopaminergique secondaire à une lésion du locus niger comme dans la MP, des modifications comportementales et cérébrales sont observées en réponse à la pratique chronique d'une activité physique soutenue. Le déficit moteur asymétrique qui apparaît suite à l'administration unilatérale de 6-hydroxydopamine (6-OHDA) à des rats adultes se réduit considérablement si l'on contraint l'individu à utiliser le membre atteint par immobilisation

du membre sain<sup>(37)</sup>. Chez des souris adultes, l'effet hypokinétique de l'administration systémique aiguë/subaiguë<sup>(38; 39)</sup> ou chronique<sup>(40; 41)</sup> de 1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), est partiellement réversible après une la pratique d'une activité motrice quotidienne dans une roue à activité (exercice volontaire)<sup>(38; 42)</sup> ou sur un tapis de marche motorisé (exercice contraint)<sup>(39; 41)</sup>. Dans ces modèles animaux, l'amélioration comportementale des individus concerne également des phénomènes non-moteurs<sup>(42)</sup>. Cette évolution comportementale favorable est souvent mais pas toujours<sup>(42; 43)</sup> associée à une augmentation marqueurs dopaminergiques au niveau des corps cellulaires dans le locus niger et/ou des terminaisons dopaminergiques striatales<sup>(37; 40)</sup>.

#### 4. MÉCANISMES NEUROBIOLOGIQUES

Les mécanismes qui président à la relation entre exercices physiques et fonction cérébrale dans la MP restent encore méconnus. Les données disponibles proviennent principalement d'études chez l'animal<sup>(44)</sup>.

Au niveau moléculaire, l'effet bénéfique de l'exercice physique est associé à une augmentation des taux cérébraux de plusieurs facteurs neurotrophiques impliqués dans la survie des neurones dopaminergiques chez l'animal<sup>(45)</sup> mais dont l'expression est réduite dans le cerveau des patients parkinsoniens<sup>(46)</sup>. Dans les modèles de rongeurs précités (vide supra), la pratique chronique d'exercices physiques conduit à une augmentation de la concentration de BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) et de GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor) dans le système dopaminergique nigro-strié<sup>(40; 47)</sup>. D'autres modifications ont été rapportées à l'échelon moléculaire comme une augmenta-

tion l'Insulin Growth Factor (IGF-1)<sup>(48)</sup> dont on sait qu'elle stimule l'angiogenèse. Les études chez l'animal ont également souligné le rôle de certains neurotransmetteurs. Les catécholamines cérébrales, telles la dopamine et la norépinephrine, ont reçu une attention particulière.

A l'échelon cellulaire, l'activité physique chronique pourrait favoriser la neurogenèse et l'angiogenèse au niveau du système nigro-strié de certains modèles lésionnels du système dopaminergique chez le rongeur<sup>(41; 47; 49; 50)</sup>. Chez la souris entraînée à courir pendant la gestation, on assisterait à une augmentation transitoire des phénomènes de neurogenèse de l'hippocampe du nouveau-né<sup>(51)</sup> mais on ne dispose pas de renseignement spécifique quant au rôle du système dopaminergique dans cette situation.

Chez l'homme ce domaine de recherche a connu intérêt croissant au cours de ces dernières années<sup>(52)</sup> mais à ce jour, on ne dispose pas d'études sur des cohortes de patients parkinsoniens. Il s'agit principalement mais pas exclusivement d'études par imagerie cérébrale visant à étudier des phénomènes de plasticité cérébrale chez des individus âgés sains. L'équipe d'Arthur Kramer et coll. est particulièrement prolifique sur ce sujet. Dans l'une de leurs expériences, ces auteurs ont utilisé l'imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique pour mesurer l'effet d'un programme d'exercices aérobie pratiqué 1 heure/jour, 3 jours/semaine, pendant 6 mois sur la substance grise et la substance blanche cérébrale<sup>(53)</sup>. A la fin de la période d'entraînement, ils ont observé une augmentation du volume de substance grise dans certaines régions du cortex frontal et temporal dans le groupe de sujets assignés au programme aérobie par comparaison au groupe contrôle assigné au

programme de gymnastique douce. Des résultats similaires ont été observés au niveau de la substance blanche frontale. On ignore cependant si ces modifications anatomiques étaient directement corrélées à l'amélioration concomitante des performances cognitives. Dans une étude indépendante, la même équipe a mesuré l'effet d'un programme aérobie sur l'activité cérébrale mesurée par IRM fonctionnelle pendant une tâche d'attention. La distribution des zones d'augmentation de l'activité cérébrale pendant la tâche se rapprochait de celle des sujets jeunes dans le groupe de sujets âgés assignés au programme aérobie mais pas dans le groupe contrôle<sup>(64)</sup>. Ces résultats ont été ensuite étendus à l'activité cérébrale mesurée pendant une double tâche sous-tendue par des processus exécutifs<sup>(65)</sup>. Dans une étude par IRM fonctionnelle conduite par une autre équipe, les modifications du volume sanguin cérébral dans le gyrus dentelé de l'hippocampe de 11 individus normaux après 3 mois d'entraînement aérobie étaient corrélées avec l'amélioration des capacités physiques et surtout des performances à un test d'apprentissage verbal et de mémoire<sup>(66)</sup>. Dans une expérience pratiquée parallèlement chez des souris, l'augmentation de volume sanguin cérébral de l'hippocampe paraissait liée à une augmentation locale de la neurogenèse. Bien que ces résultats de ces études aient été accueillis avec un certain enthousiasme, la plupart demandent à être répliqués.

Les résultats d'une étude randomisée impliquant 120 participants indiquent une augmentation relative moyenne de 2% du volume de l'hippocampe chez les individus qui ont participé au programme d'entraînement aérobie trihebdomadaire tandis que le volume hippocampique avait diminué dans le groupe assigné aux exercices d'étirements<sup>(67)</sup>. Cette augmentation de volume était corrélée à

l'amélioration des performances à un test de mémoire spatiale, suggérant pour la première fois un lien possible entre les effets structurels cérébraux et fonctionnels de la pratique chronique d'une activité physique soutenue.

## 5. CONCLUSIONS

La pratique chronique d'une activité physique aérobie représente une nouvelle voie thérapeutique porteuse d'espoirs dans la MP. Les résultats d'études interventionnelles randomisées sont vivement attendus afin de mieux appréhender ses effets sur l'évolution naturelle des troubles (loco)moteurs et cognitifs dans la MP ainsi que leur corrélât cérébral. Cependant les obstacles méthodologiques à des telles études sont nombreux : échelle de temps relativement longue de l'évolution naturelle de la maladie nécessitant un suivi longitudinal prolongé, risque de compliance faible aux programmes proposés, effets des modifications inévitables du traitement pharmacologique, des complications motrices et de troubles de l'humeur ... De plus, de nombreuses incertitudes persistent quant aux paramètres des programmes d'entraînement aérobie : modalités, durée, intensité, fréquence, périodicité,... Ces études devraient également déterminer dans quelle mesure les bénéfices de l'activité physique s'estompent après son interruption. La recherche d'un effet neuroprotecteur nécessiterait l'utilisation de biomarqueur(s) validé(s) de la progression de la perte des corps cellulaires et des terminaisons synaptiques du système dopaminergique nigro-strié et des autres régions qui sont le siège de lésions neuropathologiques. Or, de tels biomarqueurs ne sont pas encore disponibles actuellement (voir par exemple :<sup>(68)</sup>). Le succès d'une telle approche à l'échelon individuel nécessitera préalablement une meilleure compréhension des interactions potentielles avec des facteurs



diététiques, sociaux, économiques et génétiques ainsi qu'avec les capacités cognitives individuelles de base (réserve cognitive). De plus, très peu d'études ont été consacrées à l'identification des variables psychosociales et des stratégies qui (dé)favorisent l'adhésion des individus sédentaires à des programmes d'activité physique. Dans une étude récente ayant pour but d'étudier l'effet d'un programme d'exercices en prévention de chutes, plus de 45% des patients parkinsoniens contactés ont refusé ou n'ont pas répondu à l'invitation à participer à l'étude<sup>(59)</sup>. Une réponse à ce problème de motivation et de compliance pourrait être trouvée dans les techniques de

coaching similaires à celles qui sont utilisées dans le monde du travail ou des sportifs de haut niveau. Ce rôle pourrait être assuré par des dispensateurs de soins (ex : kinésithérapeutes) formés à ces techniques afin de leur permettre d'identifier des facteurs individuels de motivation et d'accompagner au mieux les patients dans leur pratique de ce type de programme. Quand on connaît les coûts directs et indirects de la MP eu égard du coût réduit et l'accessibilité aisée à un programme d'activité physique, les résultats de ces recherches méritent de recevoir une écoute attentive des autorités compétentes pour les aider à améliorer les modèles de soins actuels<sup>(60)</sup>.

## RÉFÉRENCES :

- (1) Bach JP, Ziegler U, Deuschl G, Dodel R, Doblhammer-Reiter G. Projected numbers of people with movement disorders in the years 2030 and 2050. *Mov Disord* 2011;26:2286-90.
- (2) Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease ? : a prospective population-based long-term study. *Neurology* 2010;75:1270-6.
- (3) Bloem BR, Grimbergen YAM, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248:950-8.
- (4) Pickering RM, Grimbergen YAM, Rigney U, Ashburn A, Mazibrada G, Wood B *et al*. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1892-900.
- (5) Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23:837-44.
- (6) Shulman LM. Understanding Disability in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2010;25:S131-S5.
- (7) Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW *et al*. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1112-8.
- (8) Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A *et al*. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268-78.
- (9) Speelman AD, van de Warrenburg BP, van Nimwegen M, Petzinger GM, Munneke M, Bloem BR. How might physical activity benefit patients with Parkinson disease ? *Nat Rev Neurol* 2011;7:528-34.
- (10) Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2008;23:631-40.
- (11) Rosenzweig MR, Bennett EL. Psychobiology of plasticity : effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural Brain Research* 1996;78:57-65.

- (12) Coles K, Tomporowski PD. Effects of acute exercise on executive processing, short-term and long-term memory. *J Sports Sci* 2008;26:333-44.
- (13) Sasco AJ, Paffenbarger RS, Jr., Gendre I, Wing AL. The role of physical exercise in the occurrence of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1992;49:360-5.
- (14) Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernan MA, Ascherio A. Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:664-9.
- (15) Logroscino G, Sesso HD, Paffenbarger RS, JR, Lee IM. Physical activity and risk of Parkinson's disease : a prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1318-22.
- (16) Thacker EL, Chen H, Patel AV, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ *et al.* Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:69-74.
- (17) Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A *et al.* Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:341-8.
- (18) Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease ? *Neurology* 2011;77:288-94.
- (19) Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF, Johnson J. Neurodegenerative diseases : occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health* 1996;86:1281-8.
- (20) Tsui JK, Calne DB, Wang Y, Schulzer M, Marion SA. Occupational risk factors in Parkinson's disease. *Can J Public Health* 1999;90:334-7.
- (21) Kirkey KL, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Gorell JM. Occupational categories at risk for Parkinson's disease. *Am J Ind Med* 2001;39:564-71.
- (22) Frigerio R, Elbaz A, Sanft KR, Peterson BJ, Bower JH, Ahlskog JE *et al.* Education and occupations preceding Parkinson disease : a population-based case-control study. *Neurology* 2005;65:1575-83.
- (23) Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K *et al.* Aerobic Exercise and neurocognitive performance : a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine* 2010;72:239-52.
- (24) Barone P, Aarsland D, Burn D, Emre M, Kulisevsky J, Weintraub D. Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:2483-95.
- (25) Tanaka K, Quadros AC, Jr., Santos RF, Stella F, Gobbi LT, Gobbi S. Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. *Brain Cogn* 2009;69:435-41.
- (26) Cruise KE, Bucks RS, Loftus AM, Newton RU, Pegoraro R, Thomas MG. Exercise and Parkinson's : benefits for cognition and quality of life. *Acta Neurol Scand* 2010.
- (27) Protas EJ, Stanley RK, Jankovic J, MacNeill B. Cardiovascular and metabolic responses to upper- and lower-extremity exercise in men with idiopathic Parkinson's disease. *Phys Ther* 1996;76:34-40.
- (28) Canning CG, Alison JA, Allen NE, Groeller H. Parkinson's disease: an investigation of exercise capacity, respiratory function, and gait. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:199-207.
- (29) de la Cruz CR, Bury T, Le Scanniff S, Robert F, Maquet D, Croisier JL *et al.* Ambulatory monitoring of energy expenditure and physical activity levels using the SenseWear Armband (TM) System in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:355-6.
- (30) Uc EY, Doerschug KC, Headley GM, Newman SR, Dawson JD, Thom-Sen TR *et al.* Aerobic exercise training in mild-moderate Parkinson's disease using an overground walking program. *Neurology* 2011; 76:276-7.
- (31) Katzel LI, Sorkin JD, Macko RF, Smith B, Ivey FM, Shulman LM. Repeatability of aerobic capacity measurements in Parkinson disease. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:2381-7.

- (32) Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
- (33) Uc EY, Doerschug K, Mehta S, Rizzo M, Erickson K, Darling W *et al.* Cardiovascular fitness and cognition in mild-moderate Parkinson's disease. *Neurology* 2008;70:A290.
- (34) Bergen JL, Toole T, Elliott RG, III, Wallace B, Robinson K, Maitland CG. Aerobic exercise intervention improves aerobic capacity and movement initiation in Parkinson's disease patients. *NeuroRehabilitation* 2002; 17(2):161-168.
- (35) Burini D, Farabollini B, Iacucci S, Rimatori C, Riccardi G, Capecci M *et al.* A randomised controlled cross-over trial of aerobic training versus Qigong in advanced Parkinson's disease. *Eura Medicophys* 2006;42:231-8.
- (36) White DK, Wagenaar RC, Ellis TD, Tickle-Degnen L. Changes in walking activity and endurance following rehabilitation for people with Parkinson disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:43-50.
- (37) Tillerson JL, Cohen AD, Philhower J, Miller GW, Zigmond MJ, Schallert T. Forced limb-use effects on the behavioral and neurochemical effects of 6-hydroxydopamine. *J Neurosci* 2001;21:4427-35.
- (38) Fredriksson A, Stigsdotter IM, Hurtig A, Ewalds-Kvist B, Archer T. Running wheel activity restores MPTP-induced functional deficits. *J Neural Transm* 2011;118:407-20.
- (39) Smith BA, Goldberg NR, Meshul CK. Effects of treadmill exercise on behavioral recovery and neural changes in the substantia nigra and striatum of the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse. *Brain Res* 2011;1386:70-80.
- (40) Lau YS, Patki G, Das-Panja K, Le WD, Ahmad SO. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. *Eur J Neurosci* 2011;33:1264-74.
- (41) Al Jarrah M, Jamous M, Al Zailaey K, Bweir SO. Endurance exercise training promotes angiogenesis in the brain of chronic/progressive mouse model of Parkinson's Disease. *NeuroRehabilitation* 2010;26:369-73.
- (42) Gorton LM, Vuckovic MG, Vertelkina N, Petzinger GM, Jakowec MW, Wood RI. Exercise effects on motor and affective behavior and catecholamine neurochemistry in the MPTP-lesioned mouse. *Behav Brain Res* 2010;213:253-62.
- (43) O'Dell SJ, Gross NB, Fricks AN, Casiano BD, Nguyen TB, Marshall JF. Running wheel exercise enhances recovery from nigrostriatal dopamine injury without inducing neuroprotection. *Neuroscience* 2007;144:1141-51.
- (44) Zigmond MJ, Cameron JL, Leak RK, Mirmics K, Russell VA, Smeyne RJ *et al.* Triggering endogenous neuroprotective processes through exercise in models of dopamine deficiency. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:42-5.
- (45) Porritt MJ, Batchelor PE, Howells DW. Inhibiting BDNF expression by antisense oligonucleotide infusion causes loss of nigral dopaminergic neurons. *Exp Neurol* 2005; 192:226-34.
- (46) Siegel GJ, Chauhan NB. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's disease brain. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;33:199-227.
- (47) Tajiri N, Yasuhara T, Shingo T, Kondo A, Yuan WJ, Kadota T *et al.* Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. *Brain Research* 2010; 1310:200-7.
- (48) Lopez-Lopez C, LeRoith D, Torres-Aleman I. Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:9833-8.

- (49) Smith AD, Zigmond MJ. Can the brain be protected through exercise ? Lessons from an animal model of parkinsonism. *Exp Neurol* 2003;184:31-9.
- (50) Steiner B, Winter C, Hosman K, Siebert E, Kempermann G, Petrus DS *et al.* Enriched environment induces cellular plasticity in the adult substantia nigra and improves motor behavior function in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 2006;199:291-300.
- (51) Bick-Sander A, Steiner B, Wolf SA, Babu H, Kempermann G. Running in pregnancy transiently increases postnatal hippocampal neurogenesis in the offspring. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:3852-7.
- (52) Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:58-65.
- (53) Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E *et al.* Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:1166-70.
- (54) Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ *et al.* Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:3316-21.
- (55) Erickson KI, Colcombe SJ, Wadhwa R, Bherer L, Peterson MS, Scalf PE *et al.* Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiol Aging* 2007;28:272-83.
- (56) Pereira AC, Huddlestone DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM *et al.* An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:5638-43.
- (57) Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011;108:3017-22.
- (58) Brooks DJ, Frey KA, Marek KL, Oakes D, Paty D, Prentice R *et al.* Assessment of neuroimaging techniques as biomarkers of the progression of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2003;184:68-79.
- (59) Goodwin VA, Richards SH, Henley W, Ewings P, Taylor AH, Campbell JL. An exercise intervention to prevent falls in people with Parkinson's disease : a pragmatic randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1232-8.
- (60) Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E *et al.* Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:718-79.

## ADRESSES POUR CORRESPONDANCE :

G. GARRAUX - Groupe MoVeRe - Centre de Recherches du Cyclotron

Université de Liège et Service de Neurologie - CHU de Liège - Sart Tilman B30 - 4000, Liège (Belgique)

E-mail : [ggarraux@ulg.ac.be](mailto:ggarraux@ulg.ac.be) · Site Internet : [www.movere.org](http://www.movere.org)

# images & commentaires

M. ANHEIM, D. MALTETE

## CMA DU 02.02.2011 (PARIS)

### CAS N°1 :

M. GONCE (Liège)

#### \_Vidéo :

Melle D... Jolien est âgée de 16 ans ½. Mi-mai 2010, après un «refroidissement», elle se plaint de céphalées, de douleurs au niveau des oreilles. 48 heures plus tard, elle développe des crampes et un blocage au niveau cervical. Le lendemain, elle voit un ostéopathe qui a «débloqué» la musculature mais le soir même est apparu un rétrocolis qui s'est transformé le lendemain en une déviation de la tête vers la droite. Une IRM cérébrale s'est avérée normale. Un diagnostic d'affection psychogène a été évoqué et elle a suivi un traitement à cet effet. Fin juin, elle a reçu 100 unités de Botox° avec un résultat apparemment excellent puisqu'elle est restée asymptomatique durant tout l'été. Fin septembre 2009, apparaît une inclinaison de la tête en latérocolis droit. IRM cervicale normale. Le diagnostic de dystonie est alors évoqué. Elle reçoit du Dysport°. Le bilan biologique de routine est normal sinon des ASLO positifs. Un prélèvement envoyé à Oxford a éliminé un PANDAS. Elle a encore reçu, sans succès, 200 unités de Botox°.

Cliniquement, torticolis spasmodique majeur dirigé vers la droite avec élévation de l'épaule droite ce qui fait que le menton voire la bouche repose sur l'acromion. Cette symptomatologie est pratiquement irréductible passivement ou activement et donc fixée. Elle est présente dans les différentes positions : debout, assise, couchée lors de la marche en avant ou en arrière et ne se modifie pas lors des manœuvres de distraction. Le membre supérieur droit est en extension difficilement réductible. Les doigts sont en flexion dans la paume et l'ouverture par l'observateur entraîne des douleurs avec quelques trémulations «cloniques» lorsque l'on prolonge cette manœuvre. La déviation de la tête perdurerait dans le sommeil.

#### \_Diagnostic :

Dystonie (?) fixée, non réductible. Origine fonctionnelle ?

#### \_DM :

*Dans cette observation la dystonie survient brutalement après une manipulation cervicale suggérant qu'elle pourrait être post-traumatique. Cette hypothèse paraît plausible étant donné la présentation fixée d'emblée et l'absence de geste antagoniste. Le caractère*

*douloureux constitue généralement un trait caractéristique supplémentaire absent dans cette observation. Cependant, il est difficile d'exclure une dystonie psychogène dont la présentation est très similaire. En outre, les mécanismes physiopathologiques de ces dystonies demeurent actuellement débattus à tel point que certains auteurs considèrent qu'il pourrait s'agir d'une seule et même entité.*

*Hawley JS, Weiner WJ. Psychogenic dystonia and peripheral trauma. Neurology 2011;77:496-502.*

## CAS N°2 :

**L. BOTTIN, B. DEGOS, F. SEDEL,  
M. VIDAILHET (Paris)**

### Vidéo :

Un jeune homme de 25 ans nous est adressé par les psychiatres pour une symptomatologie neuropsychiatrique apparue trois ans plus tôt de façon rapide, résistante aux neuroleptiques. Sur le plan psychiatrique, il présente un syndrome délirant avec hallucinations, idées mégalomaniaques et mystiques dans un contexte d'intoxication au cannabis. Les troubles neurologiques apparus dans un second temps sont à type de dystonie prédominant au niveau de la main droite (notamment flexion de l'index) et de la partie inférieure du visage en fermeture de bouche. Par ailleurs, il existe une hypotonie, un syndrome cérébelleux statique (élargissement du polygone de sustentation, appui monopodal difficile) et cinétique (dysmétrie des quatre membres) et une dysarthrie cérébelleuse (score SARA à 15/40). L'étude de l'oculomotricité du patient révèle une paralysie supra-nucléaire affectant principalement la verticalité du regard. Le reste de l'examen met en évidence

un ralentissement psychomoteur avec un syndrome dysexécutif (BREF = 4/18) et quelques troubles cognitifs (MMS = 23/30). Dans les antécédents du patient, on note une sœur schizophrène, ses parents étant non consanguins. L'IRM cérébrale montre une atrophie diffuse modérée. Le LCR est sans particularité et la recherche de maladie de Huntington négative. Devant l'association d'un syndrome cérébelleux, de troubles comportementaux d'allure psychiatrique, de troubles frontaux et cognitifs, et d'une paralysie supra-nucléaire, l'hypothèse d'une maladie de Niemann Pick type C a été suspectée et confortée par une biopsie de peau avec test à la filipine positif. L'étude génétique a permis de confirmer ce diagnostic. Enfin, une échographie abdominale a révélé une hépatosplénomégalie.

### Discussion :

La maladie de Niemann Pick type C est une maladie autosomique récessive dans laquelle peuvent être fréquemment retrouvés une ataxie cérébelleuse avec dysarthrie, une paralysie supra-nucléaire, des mouvements anormaux, une hépatosplénomégalie, des troubles psychiatriques, une dysphagie. Cette pathologie est liée à une mutation du gène NPC1 (chromosome 18 q11-q12 ; 95 % des cas) ou NPC2 (chromosome 14 q24.3 ; 5 % des cas). Il en résulte un trouble du transport et de l'homéostasie lipidique intracellulaire avec accumulation de cholestérol et de glycolipides dans les lysosomes, en particulier au niveau du foie, de la rate et du cerveau. Il est important d'établir un diagnostic car il existe un traitement spécifique : le miglustat (Zavesca®) ; il s'agit d'un inhibiteur de la glucosyl-céramide synthétase, enzyme responsable de la première étape de la synthèse de la plupart des glycolipides ce qui permet de diminuer leur accumulation intracellulaire.

**\_Références :**

Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B *et al.* for the NP-C Guidelines Working Group. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab* 2009;98:152-65.

Sévin M, Lesca G, Baumann N, Millat G, Lyon-Caen O, Vanier MT, Sedel F. The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain* 2007;130:120-33.

Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inher Metab Dis* 2007;30:654-63.

**\_MA :**

*Il s'agit d'une forme de l'adulte de la maladie de Niemann-Pick de type C (NP-C) telle qu'elle a été décrite par Mathieu Sévin et al. (référence ci-dessus). Cette observation nous rappelle que la NP-C peut se révéler par des manifestations psychiatriques, et qui plus est de façon subaiguë voire aiguë. D'une façon générale, des antécédents de troubles psychiatriques sont très fréquemment mis en évidence lorsque l'hypothèse d'une NP-C de l'adulte est évoquée. Ce cas souligne aussi la grande fréquence d'une part de l'ataxie cérébelleuse et d'autre part des mouvements anormaux (dystonie, chorée) dans la NP-C de l'adulte. L'IRM cérébrale peut être dans les limites de la normale ou révéler une atrophie généralisée modérée à marquée qui peut concerner le cervelet. Il faut souligner que l'EMG est normal dans la NP-C qui appartient au groupe des ataxies récessives sans neuropathie périphérique associée. Il est nécessaire de faire le diagnostic le plus tôt possible non seulement pour expliquer au patient quelle est la maladie dont il souffre, pour débiter le traitement le*

*plus précocément possible, et pour proposer un conseil génétique. En ce qui concerne l'enquête étiologique, il convient de procéder à un test à la filipine sur une biopsie de peau qui reste un examen très intéressant en pratique avant de séquencer le gène NPC1 (beaucoup plus souvent en cause que le gène NPC2) et pour interpréter ce séquençage.*

**CAS N°3 :****RN GOSPODARU (Nancy)****\_Vidéo :**

Il s'agit d'une patiente de 29 ans, provenant d'une famille consanguine (parents cousins germains), sans antécédents personnels ou familiaux notables, qui commence à présenter vers l'âge de 25 ans des troubles de comportement : un enfermement sur elle-même inexpliqué, des actes illogiques (destruction de son appartement), un délire de persécution.

Une « probable schizophrénie » est évoquée. Un traitement psychotrope est instauré avec entre autres des neuroleptiques ; les tentatives de réinsertion sociale échouent.

Aux troubles comportementaux se surajoutent rapidement des mouvements anormaux surtout évidents au niveau du visage. La description d'un médecin psychiatre est la suivante : « ces curieux tics bucco-faciaux ... besoin par moment de recracher les aliments puis de les remastiquer ... ». Il arrive à la patiente de se mordre les joues, surtout en mangeant.

A l'examen clinique, on remarque d'emblée des mouvements choréiques généralisés au niveau du tronc et des membres. La voix est dysarthrique et au niveau du visage on constate des mouvements dystoniques oro-linguaux se majorant nettement lorsque la patiente essaye

de manger ou de boire. Les aliments et les boissons ressortent pratiquement de la bouche mais il ne s'agit pas d'un « besoin de recracher » mais de mouvements involontaires. On constate aussi des vocalisations. Le contact avec la patiente est bon. Un bilan cognitif révèle une efficacité cognitive globale préservée mais une incapacité à percevoir correctement les émotions. D'après la patiente et sa famille, les mouvements involontaires étaient déjà présents avant tout traitement y compris neuroleptique. L'IRM cérébrale montre une atrophie nette des noyaux caudés. Le bilan sanguin standard montre une légère élévation des transaminases (TGO 40, N<31) et des CPK fortement augmentés à 1440 (N < 190). Le tableau clinique associant des mouvements choréiques généralisés, une dystonie oro-linguale d'alimentation, morsure des joues, vocalisation, dysarthrie, des troubles psychiatriques, l'atrophie de noyaux caudés à l'IRM, l'augmentation des CPK, le contexte de famille consanguine, tous ces éléments suggèrent une chorée acanthocytose. La recherche des acanthocytes est négative à deux reprises mais le diagnostic est confirmé par le dosage de la Choreine - absente en Western blot et par la mise en évidence d'une mutation du gène VPS13A à l'état homozygote (nouvelle mutation : c.1203\_1205delTAG).

#### **\_DM :**

*Dans ce cas, la présence des "ces curieux tics bucco-faciaux" constitue un élément clinique majeur pour l'orientation du diagnostic. En effet, cette dystonie oro-linguale est souvent considérée comme pathognomonique de la chorée acanthocytose, en particulier lorsqu'elle s'associe à des mutilations de la langue ou des joues, dans un contexte de CPK élevé. Toutefois, des dystonies oro-linguales sont également décrites dans d'autres syndromes tels que le PKAN, Lesch-Nyhan ou*

*dans les dystonies tardives post-anoxiques. Plusieurs observations récentes ont également souligné l'existence de présentations cliniques similaires dans le syndrome de MacLeod suggérant ainsi, un chevauchement phénotypique au sein du groupe des neuro-acanthocytoses.*

#### **\_Références :**

Gantenbein AR, Damon-Perrière N, Bohlender JE, Chauveau M, Latxague C, Miranda M, Jung HH, Tison F. Feeding dystonia in McLeod syndrome. *Mov Disord* 2011;26:2123-6.

## **CAS N°4 :**

### **B. DEGOS (Paris)**

#### **\_Vidéo :**

.....

Patiente de 25 ans, d'origine turque, vue pour des mouvements anormaux touchant principalement la partie supérieure du corps présents depuis quelques années. A l'examen clinique, on note des mouvements dystoniques soutenus, toniques, peu mobiles, à type de contractures de la face surtout du côté droit avec ouverture de bouche mais aussi du membre supérieur droit avec flexion ulnaire du poignet. Il existe par ailleurs un retard intellectuel, une réduction de la pilosité et une alopecie fronto-temporale. L'interrogatoire retrouve une notion de consanguinité chez les parents (cousins germains), l'absence de menstruations spontanées et l'existence d'une dysthyroïdie. De plus, elle a une sœur et deux frères sur une fratrie de 6 enfants atteints de la même symptomatologie.

#### **\_Diagnostic :**

La notion de consanguinité (transmission autosomique récessive) associée à une alopecie, un hypogonadisme, une dystonie et une dysthyroïdie doit faire évoquer le syndrome de Woodhouse Sakati dont le marqueur biolo-



gique est la baisse de l'IGF-1. Le diagnostic génétique avait été confirmé antérieurement chez l'un de ses frères avec la découverte d'une mutation du gène *C2orf37*.

Il est intéressant de noter que le phénotype dystonique de cette jeune femme est tout à fait superposable à celui de ce frère déjà examiné dans le service.

### **\_Discussion :**

Le syndrome de Woodhouse Sakati est une neuro-endocrino-ectodermose autosomique récessive exceptionnelle causée par la mutation du gène *C2orf37* qui code pour une protéine nucléolaire. Jusqu'à ce jour, 29 familles ont été rapportées, toute d'origine du moyen-orientale et notamment saoudienne.

Cliniquement, cette pathologie est caractérisée par l'association, plus ou moins complète, d'un hypogonadisme, d'une alopecie/pilosité réduite, d'un retard mental, d'une dysthyroïdie, d'un diabète, de symptômes extrapyramidaux (dystonie/chorée) et d'une surdité (d'autres symptômes moins fréquents peuvent être présents). L'IRM cérébrale (T2) montre des hypersignaux de la substance blanche et des hyposignaux du pallidum. Un taux abaissé de l'IGF-1 représente un marqueur biologique de la maladie.

Les huit mutations rapportées à ce jour sont des mutations tronquantes entraînant une perte de fonction de la protéine exprimée dont la fonction normale reste méconnue.

Une autre affection associant alopecie, endocrinopathie et hypogonadisme a été décrite et est aussi en rapport avec une mutation d'un gène nucléolaire (*RBM28*) suggérant un nouveau genre de pathologie, les nucléolopathies.

### **\_Références :**

Al-Semari A, Bohlega S. Autosomal-recessive syndrome with alopecia, hypogonadism, progressive extra-pyramidal disorder, white matter disease, sensory neural deafness, diabetes mellitus, and low IGF1. *Am J Med Genet* 2007;143:149–60.

Anas M *et al.* Mutations in *C2orf37*, Encoding a Nucleolar Protein, Cause Hypogonadism, Alopecia, Diabetes Mellitus, Mental Retardation, and Extrapryamidal Syndrome. *Am J Med Genet* 2008;83:684–91.

Schneider SA, Bhatia KP. Dystonia in the Woodhouse Sakati Syndrome: A New Family and Literature Review. *Mov Disorders* 2008;23;592-5.

Alazami AM *et al.* *C2orf37* Mutational Spectrum in Woodhouse-Sakati Syndrome Patients. *Clin Gen* 2010;78:585-90.

### **\_MA :**

*Bertrand Degos nous explique tranquillement que l'association hypogonadisme, diabète, alopecie, diabète, retard mental, syndrome extrapyramidal doit faire évoquer le syndrome de Woodhouse-Sakati. Je dois dire que moi cela ne m'a rien évoqué du tout lorsque j'ai vu cette vidéo. Mais alors rien du tout. Par contre, si vous tapez "Hypogonadism, Alopecia, Diabetes Mellitus, Mental Retardation, and Extrapryamidal Syndrome" sur PubMed, vous trouverez 7 références dont 6 contiennent « Woodhouse-Sakati Syndrome » dans le titre. Il faut peut-être retenir qu'en 2012, avec l'explosion des gènes identifiés à la faveur du séquençage à haut débit, il faut savoir où et comment chercher les informations médicales. Il n'en reste pas moins qu'il fallait repérer les différents éléments cliniques de cette entité complexe. Bravo !*

## CAS N°5 :

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

### \_Vidéo :

Une patiente de 18 ans, d'origine turque, est hospitalisée pour explorer des « tremblements » des membres supérieurs évoluant depuis 5 ans. A l'examen clinique, on retrouve des secousses myocloniques des membres supérieurs survenant lors du maintien d'une posture et à l'action et des membres inférieurs au repos, peu fréquentes et non gênantes. Il existe également une note cérébelleuse avec une hypotonie marquée et une discrète ataxie caractérisée par une légère instabilité posturale et des difficultés de marche en tandem. L'anamnèse nous apprend que cette patiente a des parents consanguins et qu'elle a pour antécédents une cataracte juvénile bilatérale opérée et des troubles digestifs dans la petite enfance étiquetés « intolérance au gluten ». Elle a également une sœur de 13 ans présentant un tableau neurologique comparable au sien.

L'enregistrement des mouvements anormaux conclut à une dystonie myoclonique sous-corticale. L'IRM cérébrale montre des hypersignaux FLAIR des noyaux dentelés du cervelet, des radiations optiques, des corona radiata et des centres semi-ovales. L'ENMG effectué dans ce contexte d'atteinte multisystémique avec composante héréditaire probable met en évidence une neuropathie de profil plutôt démyélinisant, motrice et sensitive. Devant l'association, chez une jeune patiente dont les parents sont consanguins, d'antécédents particuliers, de signes cliniques et paracliniques évocateurs, le diagnostic de xanthomatose cérébro-tendineuse a été fortement suspecté et confirmé par un taux sanguin élevé de cholestanol à 90  $\mu\text{mol/l}$  ( $2 < N < 10$ ).

### \_Discussion :

La xanthomatose cérébro-tendineuse (XCT) est une maladie autosomique récessive liée au déficit en l'enzyme mitochondriale 27-sterol hydroxylase (CYP 27) ce qui conduit à une surcharge en lipides. Les principaux symptômes évocateurs sont une cataracte bilatérale précoce, une diarrhée dans la petite enfance, la présence de xanthes tendineux, en particulier au niveau du tendon d'Achille, une ostéoporose et un athérome précoces, et des manifestations neurologiques (Verrips *et al.* 2000). Les principaux signes neurologiques sont : un syndrome cérébelleux, un syndrome pyramidal, une neuropathie périphérique, des troubles cognitifs pouvant aller jusqu'à la démence, une épilepsie, voire des troubles psychiatriques. Le diagnostic biologique repose essentiellement sur le dosage du cholestanol qui est élevé, alors que le cholestérol sanguin est le plus souvent normal voire abaissé. L'IRM cérébrale montre en principe de façon classique des hypersignaux FLAIR des noyaux dentelés du cervelet, avec en spectroscopie, une diminution du pic de N-acétylaspartate et une augmentation des lactates (De Stefano *et al.* 2001). Des hypersignaux T2 peuvent également être visibles au niveau du globus pallidus, de la substantia nigra et de l'olive inférieure (Barkhof *et al.* 2000).

Peu de manifestations neurologiques faisant intervenir le système des ganglions de la base ont été rapportées. Les cas les plus fréquents sont ceux concernant la survenue de syndromes parkinsoniens chez des patients ayant une XCT avérée (Wakamatsu *et al.* 1999 ; Su *et al.* 2010), cela semblant pouvoir être mis en relation avec des lésions de la substantia nigra pars compacta. Des troubles dystoniques ont été très rarement rapportés avec une dystonie oro-mandibulaire dans un cas (Alcalay *et al.* 2009) et une attitude dystonique des membres

associée à un tremblement distal et des myoclonies du palais (Szlago *et al.* 2008).

Le diagnostic est important car un traitement par acide chenodésoxycholique, qui permet le rétablissement d'un rétrocontrôle négatif dans la voie de synthèse du cholestérol, est disponible (Verrips *et al.* 1999). Ce traitement ne permet pas en principe une disparition des symptômes neurologiques, mais il semble qu'une administration précoce en période néonatale puisse en prévenir l'apparition (Pierre *et al.* 2008).

### **\_Références :**

Verrips A, Hoefsloot LH, Steenbergen GCH, Theelen JP, Wevers RA, Gabreëls FJM, van Engelen BGM, van den Heuvel LPWJ. Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2000;123:908-19.

De Stefano N, Dotti MT, Mortilla M, Federico A. Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brains of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2001;124:121-31.

Barkhof F, Verrips A, Wesseling P, van der Knaap MS, van Engelen BGM, Gabreëls FJM, Keyser A, Wevers RA, Valk J. Cerebrotendinous xanthomatosis : the spectrum of imaging findings and the correlation with neuropathologic findings. *Radiology* 2000;217:869-76.

Wakamatsu N, Hayashi M, Kawai H, Kondo H, Gotoda Y, Nishida Y, Kondo R, Tsuji S, Matsumoto T. Mutations producing premature termination of translation and an amino acid substitution in the sterol 27-hydroxylase gene cause cerebrotendinous xanthomatosis associated with parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:195-8.

Su CS, Chang WN, Huang SH, Lui CC, Pan TL, Lu CH, Chuang YC, Huang CR, Tsai NW, Hsieh MJ, Chang CC. Cerebrotendinous xanthomatosis patients with and without parkinsonism : clinical characteristics and neuroimaging findings. *Mov Disord* 2010;25:452-8.

Alcalay RN, Wu S, Patel S, Frucht S. Oromandibular dystonia as a complication of cerebrotendinous xanthomatosis. *Mov Disord* 2009;24:1397-9.

Szlago M, Gallus GN, Schenone A, Patino ME, Sfaelo Z, Rufa A, Da Pozzo P, Cardaioli E, Dotti MT, Federico A. The first cerebrotendinous xanthomatosis family from Argentina : a new mutation in CYP27A1 gene. *Neurology* 2008;70:402-4.

Verrips A, Wevers RA, van Engelen BGM, Keyser A, Wolthers BG, Barkhof F, Stalenhoef A, de Graaf R, Janssen-Zijlstra F, Van Spreken A, Gabreëls FJM. Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1999;48:233-8.

Pierre G, Setchell K, Blyth J, Preece MA, Chakrapani A, McKiernan P. Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy. *J Inher Metab Dis* 2008 ;DOI 10.1007/s10545-008-0815-z.

### **\_DM :**

*La discussion très détaillée n'appelle aucun commentaire.*

## CAS N°6 :

**A. MENERET, C. MIGNOT, I. AN,  
E. ROZE (Paris)**

### **\_Vidéo :**

Une patiente de 38 ans consulte pour aggravation récente de troubles de la marche. Il n'y a pas d'antécédents familiaux de maladie neurologique ou psychiatrique, et pas de consanguinité. La grossesse et l'accouchement se sont bien déroulés, et il n'y a pas eu de complications périnatales. Un retard psychomoteur est noté dès l'âge de 3 mois (hypotonie sévère, troubles de déglutition), la marche n'est acquise qu'à 5 ans et le langage ne l'est jamais. Une épilepsie tonico-clonique généralisée pharmaco-ensible apparaît à l'âge de 8 ans. Des stéréotypies manuelles sont notées au moins depuis l'adolescence, sans plus de précision. Vers l'âge de 30 ans, elle développe des mouvements anormaux mobiles invalidants. A l'examen, on retrouve sur le plan morphologique une microcéphalie (PC 50cm : -3DS), un strabisme convergent et des pieds plats. Elle présente également des stéréotypies incessantes de la langue et des mains, une bradykinésie, une dystonie généralisée et des mouvements choréoathétosiques avec phénomène d'overflow. Le bilan biologique est sans particularité, on ne retrouve pas de remaniement chromosomique par puce ADN, et les recherches de mutation UBE3A (syndrome d'Angelman) et MecP2 (syndrome de Rett) sont négatives. L'IRM cérébrale est sans particularité en-dehors de la microcéphalie. Les troubles de la marche ainsi que les mouvements dystoniques et choréoathétosiques ont été bien améliorés sous traitement par tetrabenazine 12.5mg/j. La vidéo est réalisée sous traitement.

### **\_Diagnostic :**

Variant congénital de syndrome de Rett par mutation FOXG1.

### **\_Discussion :**

Le gène FOXG1 (Forkhead Box G1) code pour un facteur de transcription ayant un rôle majeur dans le développement du SNC. Il a été récemment impliqué dans le variant congénital de syndrome de Rett (RTT). Le phénotype classique associe une encéphalopathie sévère et précoce, une microcéphalie, des stéréotypies de la langue et des myoclonies des membres. L'IRM cérébrale montre le plus souvent un retard de myélinisation et des anomalies corticales et/ou du corps calleux. Notre patiente présente donc un nouveau phénotype de mutation FOXG1, globalement moins sévère que les cas décrits jusqu'à présent chez l'enfant, et qui se caractérise tardivement par des mouvements anormaux au premier plan. Cela est à mettre en parallèle avec ce qui est connu dans le RTT classique, où syndrome parkinsonien akinéto-rigide et dystonie sont décrits chez plus de 50% des patients de plus de 8 ans, et dominant le tableau clinique chez les cas adultes. Les mutations de FOXG1 sont donc à évoquer chez un adulte présentant dystonie mobile ± mouvements choréoathétosiques dans un contexte de retard psychomoteur sévère et précoce avec stéréotypies manuelles.

### **\_Références :**

Ariani F *et al.* FOXG1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J of Hum Gen* 2008;83:89-93.

Roze E *et al.* Rett syndrome: an overlooked diagnosis in women with stereotypic hand movements, psychomotor retardation, Parkinsonism and dystonia ? *Mov Disord* 2007;3:387-9.

### **\_MA :**

*Il s'agit d'une pathologie développementale qui constitue un variant du syndrome de Rett. L'absence de langage et l'existence d'un strabisme convergent semblent être des points d'appel*

*intéressants en pratique. Dans ce cas, ce sont les divers mouvements anormaux, non seulement les classiques stéréotypies – qui revêtent toujours une importance capitale – mais aussi la dystonie généralisée, les mouvements choréiques et le syndrome parkinsonien qui permettent finalement de faire le diagnostic après près de quarante années d'évolution de la maladie.*

## CAS N°7 :

**CP JEDYNAK (Paris)**

### **\_ Vidéo :**

Est issue d'une vidéothèque et date de 1994. Le cas aurait pu être filmé aujourd'hui chez une patiente souffrant d'une taupathie, d'une forme avancée de maladie de Parkinson, d'une suite ou conséquence d'une stimulation STN<sup>(1)</sup> ou dans le cadre d'une dystonie focale sous le titre de blépharospasme idiopathique.

La patiente regarde celui qui filme à travers ses cils en levant la tête, sous ses paupières supérieures abaissées. Elle nous dit être incapable de commander volontairement l'ouverture de ses yeux. Remarquons sur la vidéo :

- la différence entre la contraction volontaire des orbiculaires qu'elle obtient et le phénomène d'apraxie qui s'apparente à un ptosis bilatéral,
- la compensation de ce défaut d'ouverture par le contact de la main sur le front et le fait de soulever d'un doigt une paupière. Ainsi l'ouverture est obtenue, comme dans d'autres circonstances, le bâillement et dans un moindre degré, pendant une courte période matinale qui suit le sommeil de nuit.

De nombreux problèmes sont soulevés par cette observation : l'épidémiologie : les formes idiopathiques sont vues par les oph-

talmologistes et sous estimées par les neurologues.

Le mécanisme a été démontré par l'enregistrement séparé des muscles orbiculaires et releveur<sup>(2)</sup>. Il existe au sein de 5 formes différentes de blépharospasme celle extrême d'une inactivation isolée du releveur, sans contraction orbiculaire.

Si cette «apraxie» est de nature dystonique, elle invite à considérer que l'inactivation volontaire de certains muscles y participe.

### **\_ Références :**

- 1) 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.
- 2) 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.

### **\_ DM :**

*L'apraxie d'ouverture des yeux correspond à un spasme de la portion pré-tarsale de l'orbiculaire des paupières. Les symptômes allégués par le patient sont souvent une occlusion brutale des paupières et l'impossibilité d'ouvrir les yeux de manière prolongée pendant parfois plusieurs minutes. Le patient utilise alors souvent un geste facilitateur, en tirant sur les paupières comme dans l'observation, afin d'essayer d'initier le mouvement. La distinction avec le blépharospasme est importante car elle oriente le site d'injection de la toxine botulique en visant la portion pré-tarsale au ras des cils.*

**CAS N°8:****C. KARACHI, ML WELTER (Paris)****\_Vidéo :**

Une jeune femme de 33 ans, droitière, représentante commerciale, sans antécédent personnel, présente un tremblement de la main droite évoluant depuis 5 ans. Ce tremblement touche la partie distale du membre, semble un peu irrégulier et s'est progressivement aggravé. Il est présent dans le maintien de la posture et l'action. L'aggravation a été progressive sur 1 an puis s'est stabilisé depuis. Il est toutefois invalidant, gênant la réalisation des gestes de la vie courante ayant obligé la patiente à arrêter son activité professionnelle depuis quelques mois. A l'examen, le tremblement touche la main droite mais aussi le membre inférieur du même côté et le chef, épargnant la voix. On ne retrouve pas de sensibilité à l'alcool et les traitements médicamenteux ont été sans effet, ainsi que des injections de toxine botulique.

A l'examen clinique, on retrouve par ailleurs un déficit brachiofacial du même côté évoquant l'existence d'une lésion intracérébrale. L'IRM cérébrale montre la présence d'une lésion kystique thalamo-péronculaire gauche cloisonnée à sa partie basse avec un effet de masse sur le parenchyme adjacent évoquant un kyste épithélial, encore appelé lacune géante malformative. Le traitement chirurgical a consisté à la mise en place d'un réservoir de Rickham, en condition stéréotaxique. Deux ponctions de 5cc d'un liquide de type LCS ont permis une réduction significative du tremblement ainsi qu'une réduction partielle du déficit moteur.

**\_MA:**

*Le retentissement d'un tremblement dans les actes de la vie quotidienne, professionnelle ou domestique, reste l'élément fondamental pour juger de sa gravité. Ici, elle est majeure puisque l'activité professionnelle est empêchée depuis des mois. Par contre, l'effet de l'alcool est un signe peu utile en pratique, puisque certains tremblements essentiels ne sont pas sensibles à l'alcool, alors que certains tremblements d'autre nature le sont. Le caractère unilatéral du tremblement, touchant les membres supérieur et inférieur droits, et la présence d'une parésie surajoutée sont deux arguments forts pour rechercher une lésion à l'origine de la symptomatologie. Retenons qu'une lésion thalamo-péronculaire peut évidemment être à l'origine d'un tremblement, mais peut aussi être l'objet d'un traitement neurochirurgical efficace.*

**CAS N°9:****M. ANHEIM (Paris)****\_Vidéo :**

Il s'agit d'un patient âgé de 25 ans, d'origine tunisienne qui n'a aucun antécédent particulier et ne suit aucun traitement au long cours. Il se plaint de troubles de la marche et de l'équilibre et d'un tremblement du chef apparu alors qu'il avait 17 ans et d'aggravation progressive. A l'interrogatoire il n'existe pas d'autre cas net dans la famille mais sa petite sœur vivant en Tunisie aurait également de discrets troubles de la marche. Ses parents sont consanguins au 2ème degré, natifs de Sousse. A l'examen clinique, il existe une ataxie mixte à la fois cérébelleuse et proprioceptive d'intensité légère à modérée. Une

hypopallesthésie des chevilles est notée ainsi qu'une abolition des réflexes ostéo tendineux. Le réflexe cutané plantaire droit est en flexion et le gauche indifférent. Il existe un tremblement du chef au repos et en attitude, une dystonie cervicale légère avec latérocollis gauche, une dysmétrie cérébelleuse des membres supérieurs et inférieurs nette, une dysarthrie cérébelleuse et une poursuite qui semble saccadique sans autre anomalie. Le reste de l'examen est sans particularité. Un électromyogramme a révélé une neuropathie sensitive pure alors que l'IRM cérébrale ne met pas en évidence d'atrophie cérébelleuse ni d'autre anomalie. L'enregistrement du mouvement anormal du chef était en faveur d'une dystonie cervicale tremblante qui a motivé une injection de toxine botulique dans les muscles sterno-cléido-mastoidien droit et splénius gauche. Le dosage de la vitamine E s'est avérée effondrée, et l'analyse génétique a mis en évidence la mutation homozygote classique en Tunisie 744delA ; liée à un effet fondateur, confirmant le diagnostic d'ataxie avec déficit en vitamine E (AVED).

#### **\_Vidéo :**

Ce patient présente une ataxie cérébelleuse progressive autosomique récessive, complexe, avec une ganglionopathie, mais sans atrophie cérébelleuse ni nystagmus. L'origine tunisienne du patient et le tremblement du chef (décrit chez près de 30 % des patients mais dont le caractère dystonique n'avait jamais été rapporté) évoquent volontiers une ataxie avec déficit en vitamine E, et il convenait également d'évoquer une maladie de Friedreich en terme de fréquence. La vitamine E est un remarquable biomarqueur qui oriente de façon décisive le diagnostic étiologique lorsqu'elle est nettement abaissée. Un traitement par Toco 500 doit être débuté dont la posologie est à

adapter au taux sanguin de vitamine E lors du dosage de contrôle.

#### **\_DM :**

*La vitamine E est présente dans les huiles végétales, principalement dans l'huile de figue de barbarie, l'huile de germe blé, l'huile de palme et dans les huiles de tournesol, de soja, d'arachide ou d'olive. On la trouve également, en moindre quantité dans les céréales, les amandes, les légumes verts et les poissons gras. Dans les conditions de nutrition normale, les carences en vitamine E sont rarement observées : d'une part, parce que l'alimentation couvre largement les besoins journaliers (de l'ordre de 15 mg/jour chez l'adulte) ; d'autre part, par que cette vitamine stockée par le foie et dans les graisses est peu détruite par l'organisme. Néanmoins, certaines affections, telles que les abetalipoprotéinémies et les hypobetalipoprotéinémies, sont responsables d'une malabsorption. Ces maladies métaboliques sont rarement pourvoyeuses de mouvements anormaux. En revanche, elles associent souvent un tableau de neuropathie sensitive et un syndrome cordonal postérieur.*

## CMA 28.04.2011 (DANS LE CADRE DES JNLF 2011)

**CAS N°1 :**

**N. MOREL, V. FRAIX, A. PERRIN,  
C. CORNE, G. BESSON (Grenoble)**

**\_Vidéo :**

Patient, d'origine macédonnienne, en France depuis 3 mois, âgé de 19 ans (né en 1991), a été hospitalisé en neurologie au CHU de Grenoble en mars 2011.

Son histoire débute à l'âge de 10 ans par des douleurs diffuses, en particulier rachidiennes, associées à une lenteur de la marche, d'aggravation progressive. Il est traité dans son pays d'origine de manière symptomatique par antalgiques simples. Il apparait quelques mois plus tard des difficultés d'apprentissage avec une agressivité, responsables d'un arrêt de la scolarité en fin de collège à 12 ans. L'aggravation est surtout plus importante depuis 7 mois avec augmentation des douleurs, mouvements anormaux, dysarthrie avec difficultés à trouver ses mots et changement de personnalité (majoration des troubles du comportement : agressivité majeure). Depuis 2 mois, il existe des idées suicidaires avec une tentative de passage à l'acte. Sa mère présente un syndrome dépressif, des symptômes neurologiques similaires sont retrouvés chez son frère, né en 1995, et sa sœur, née en 1996, qui auraient débuté pour l'un vers l'âge de 9 ans et pour l'autre vers l'âge de 15 ans. La famille est arrivée en France il y a 3 mois.

L'examen clinique objective un syndrome akinéto-rigide bilatéral associé à des postures

dystoniques axiales et des membres. Il existe des stéréotypies des membres supérieurs à la marche. Il n'y a ni syndrome pyramidal, ni syndrome cérébelleux. L'évaluation neuropsychologique n'a pu être réalisée du fait de la barrière de langue ; La diminution du taux de céruloplasmine (43 mg/l pour une normale entre 250 et 490) et de la cuprémie à 4.9 umol/l (pour une normale entre 12.4 et 18), associée à une augmentation de la cuprurie (15.90 umol/l pour une normale entre 0.28 et 1.23) font évoquer le diagnostic de maladie de Wilson. Il n'existe ni cytolyse ni cholestase hépatique par ailleurs (transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT, bilirubines totale et conjuguées normales). Les sérologies virales VIH, VHB et VHC sont négatives. Les sérologies EBV, HSV et CMV sont positives en IgG, négatives en IgM. Il existe une insuffisance rénale avec créatininémie à 122 umol/l soit une clairance à 70 ml/Min, avec protéinurie à 0.39 g/24 h. Ces examens ont conduit à une biopsie hépatique retrouvant un dosage de cuivre hépatique à 245 ug/g pour une normale inférieure à 50, sans élément associé cytologique évocateur de fibrose. Le bilan gastroentérologique conclut à une cirrhose hépatique avec des varices œsophagiennes de stade 1. L'IRM cérébrale met en évidence des hypersignaux T2 mésencéphalique, des putamens, des noyaux caudés, des thalami et de la substance blanche frontale (gyrus supérieur et moyen droit). Le patient a été traité par Trolovol (900 mg/j atteints progressivement), responsable d'une aggravation neurologique initiale.



**\_Diagnostic :**

Il s'agit donc d'un syndrome parkinsonien avec dystonies lié à un neurowilson.

**\_Discussion :**

La maladie de Wilson est une maladie héréditaire rare, autosomique récessive entraînant une diminution voire une absence de transport du cuivre vers la bile, responsable de son accumulation dans les organes. Elle se manifeste par des signes hépatiques (le plus souvent isolés chez l'enfant) et/ou neurologiques (syndrome parkinsonien, tremblement, dyskinésies, troubles neuropsychiatriques). L'IRM montre classiquement des anomalies de signal au niveau des noyaux gris centraux. L'existence chez ce patient d'hypersignaux de la substance blanche au niveau frontal est atypique (par ailleurs, les hypersignaux de la substance blanche sembleraient être associés à une moindre réponse thérapeutique). Ce diagnostic, même rare, doit être évoqué systématiquement dans ce type de tableau clinique compte tenu de l'existence de traitements spécifiques (chélateurs du cuivre) dont l'administration, si elle est précoce, permet la régression des signes cliniques et des hypersignaux en imagerie (souvent après une première phase de rebond des symptômes à l'instauration du traitement).

**\_Références :**

Ghika J, Vingerhoets F, Maeder , Borruat FX, Bousslavsky J. Maladie de Wilson. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2004;17060:A.10.

Gouider-Khouja N. Wilson's disease. Parkinsonism and Related Disorders 2009;15S3:126-9.

Rodrigo Agudo JL. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of 29 patients with Wilson's disease. Rev Esp Enferm Dig 2008 ;100 :456-61.

Aikath D. Subcortical white matter abnormalities related to drug resistance in Wilson disease. Neurology 2006;67:878-80.

Sinha S. Wilson's disease : cranial MRI observations and clinical correlation. Neuroradiology 2006;48 :613-21.

**\_DM :**

*Profitons de cette observation pour souligner que la mise en évidence lors d'un examen par lampe à fente d'un anneau de Keyser Fleischer, reflet d'un dépôt de cuivre cornéen, est fortement évocatrice mais non pathognomonique de la maladie de Wilson. En effet, la présence d'anneau KF est également décrite dans d'autres affections hépatiques (cirrhose biliaire primitive, hépatites chroniques actives...), la galactosialidose, les affections parasitaires à schistosomes, le myélome multiple, et chez des patientes sous oestro-progestatifs !*

Suvarna JC. Kayser-Fleischer ring. J Postgrad Med 2008;54:238-40.

**CAS N°2 :**

**E. COGNAT, B. DEGOS, M. VIDAILHET,  
E. ROZE (Paris)**

**\_Vidéo :**

Jeune homme de 19 ans adressé dans notre service pour avis diagnostique concernant des mouvements choréiques évoluant depuis l'enfance avec notion d'amélioration sous Levodopa. Il s'agit d'un jeune homme sans autre antécédent personnel, ni familial, né à terme sans complication, ayant eu un développement psychomoteur normal, qui a un CAP de cuisinier.

Il rapporte des mouvements anormaux apparus dès la petite enfance et d'aggravation progressive jusqu'à l'introduction d'un traitement par l-dopa à l'âge de 15 ans. A l'examen initial on note une hypotonie globale et des mouvements choréiques des membres et de la face sans autre anomalie à l'examen neurologique. Une réévaluation après sevrage en l-dopa est décidée en accord avec le patient. L'examen clinique est alors très modifié : absence de mouvements choréiques, tremblement fin et rapide des extrémités avec myoclonies, dystonie des membres et du cou au repos, majorée à la marche, akinésie, dysarthrie et troubles de l'initiation de la parole, anxiété avec akathisie. De franches fluctuations nyctémérales sont observées avec tableau peu sévère au réveil, s'aggravant au fil de la journée, avec apparition vespérale de nausées et d'une somnolence. L'amélioration de la symptomatologie par le sommeil (sieste dans l'après-midi) est nette. Devant ce tableau de dystonie fluctuante « plus » (associée à d'autres mouvements anormaux et à une somnolence) répondant à la l-dopa et évoluant depuis l'enfance, on évoque une déficience enzymatique sur les voies de synthèse des monoamines. Une hyperprolactinémie sérique confirme la carence chronique en dopamine. Le dosage des ptérides et neurotransmetteurs dans le LCR révèle un profil de déficit en sépiaptéridase (SPR), enzyme intervenant dans la synthèse de la tétrahydrobioptéridine (BH4) cofacteur essentiel pour la biosynthèse de la dopamine et de la sérotonine. L'analyse génétique est actuellement en cours pour confirmer définitivement le diagnostic. La réintroduction d'un traitement par l-dopa (150 mg/j) a permis la disparition en quelques dizaines de minutes des éléments dystoniques, de la dysarthrie, de la somnolence et des troubles anxieux au prix d'une légère excitation psychomotrice initiale et de la réapparition de mouvements choréiques.

### **Discussion :**

Les dystonies répondant à la dopa (DRD) sont des affections génétiques débutant le plus souvent dans la petite enfance, liées dans plus de 80 % des cas à une déficience enzymatique sur les voies de synthèse de la tétrahydrobioptéridine (BH4) ou de la dopamine. On distingue habituellement les DRD pures, de transmission généralement autosomique dominante en rapport avec une mutation du gène de la GTP cyclohydrolase 1 (GTPCH), enzyme catalysant la première étape de la synthèse de la BH4 à partir du GTP et les DRD « plus » dans lesquelles la dystonie s'accolle à d'autres anomalies neurologiques. Les déficiences en sépiaptéridase réductase (enzyme catalysant la dernière étape de la synthèse de la BH4) seraient responsables de près de 30 % de ces DRD plus. Ce diagnostic ne doit pas être méconnu car le traitement par l-dopa améliore la symptomatologie de manière spectaculaire. Sa prescription devant un tel tableau clinique peut constituer un véritable test diagnostique et thérapeutique. Ces patients développent cependant de véritables dyskinésies sous traitement dopaminergique qui peuvent, comme dans notre cas clinique, rendre le diagnostic difficile en l'absence d'interrogatoire approfondi et d'examen après sevrage médicamenteux. Les signes non-moteurs, en particulier la somnolence et les troubles du sommeil peuvent être un indice pertinent orientant vers le diagnostic de déficit en sépiaptéridase réductase.

### **Références :**

Clot F, Grabli D, Cazeneuve C, Roze E, Castelnau P, Chabrolb, Landrieu P, Nguyen K, Ponsot G, Abada M, Doummar D, Damier P, Gil R, Thobois S, Ward AJ, Hutchinson M, Toutain A, Picard F, Camuzat A, Edirko E, Sânc, Bouteiller D, Le Guern E, Durr A, Vidailhet M, Brice A. French dystonia network. Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis

genes in patients with dopa responsive dystonia. *Brain* 2009;132:1753-63.

Leu-Semenescu S, Arnulf I, Decaix C, Moussa F, Clot F, Boniol C, Toutitou Y, Levy R, Vidailhet M, Roze E. Sleep and rhythm consequence of a genetically loss of serotonin. *Sleep* 2010;33:307-14.

### **\_MA :**

*En pratique, il convient de toujours tester l'efficacité de petites doses de levodopa en cas de symptômes dystoniques et/ou parkinsoniens chez un sujet jeune. L'amélioration doit être à la fois nette, rapide et soutenue. Les symptômes variés décrits chez ce patient sont le fait du déficit combiné en dopamine et en sérotonine. Rappelons que la fluctuation de la symptomatologie au cours de la journée (aggravation en fin de journée) ponctuée par le sommeil (état satisfaisant le matin au réveil, effet réparateur de la sieste) militent aussi en faveur d'une DRD. Pour mémoire, le DATScan est normal dans la DRD, alors qu'il est nettement perturbé dans la maladie de Parkinson liée à des mutations du gène de la parkine, qui peuvent constituer un diagnostic différentiel de la DRD, en raison du caractère précoce de la maladie, des éléments parkinsoniens et dystoniques, de la grande efficacité de la levodopa au prix de dyskinésies dopa-induites précoces.*

## **CAS N°3 :**

**H. BENRHOUMA, J. YACOUBI,  
N. GOUIDER-KHOUJA (Tunis),  
E. LEGUERN (Nancy)**

### **\_Vidéo :**

J.J. âgée de 28 ans, issue d'un mariage non consanguin, aux antécédents de troubles

obsessionnels compulsifs chez le père suivi depuis l'âge de 3 ans pour des secousses du tronc et des membres supérieurs associés à une attitude anormale du cou. Le premier examen à l'âge de 3 ans a conclu à une dystonie avec des myoclonies. L'IRM cérébrale et le bilan cuprique étaient normaux. Elle a été mise sous Levodopa avec une amélioration totale. L'évolution au cours des années suivantes a été marquée par l'apparition de tics vocaux et moteurs complexes que la patiente peut refréner et pour lesquels elle a reçu de nombreux traitements (neuroleptiques, antiépileptiques, alcool ...) avec une amélioration à chaque fois durant 3 mois puis échappement. Devant ce tableau clinique et évolutif, le diagnostic de maladie des tics a aussi été évoqué et la patiente a même été mise sous Abilify sans amélioration (voire une intolérance).

L'examen à l'âge de 27 ans objective des secousses musculaires violentes du tronc la projetant en arrière et des vocalisations que la patiente peut contrôler. Devant la persistance d'un doute sémiologique, un EMG a été réalisé et a montré une activité dystonique cervicale et du tronc. Une étude moléculaire a alors été demandée à la recherche d'une DYT11 et a objectivé une mutation du gène SGCE confirmant ce diagnostic. Toute tentative d'arrêt des neuroleptiques est suivie d'une aggravation des mouvements anormaux. Les secousses myocloniques s'améliorent à l'ingestion d'alcool. Cette observation exceptionnelle soulève deux hypothèses diagnostiques : soit un profil phénotypique et évolutif particulier (mimant une maladie des tics) d'une DYT11 ou de l'association de maladie des tics à une dystonie myoclonique. Cette dernière hypothèse est appuyée par l'existence de troubles obsessionnels compulsifs chez le père et par l'amélioration sous neuroleptiques.

**\_DM :**

*Des troubles psychiatriques, en particulier les troubles obsessionnels compulsifs, une dépendance à l'alcool et des désordres psycho affectifs (anxiété, dépression) sont rapportés chez les patients affligés d'une dystonie myoclonique par mutation de l'épsilon-sarcoglycane. Par conséquent, il est difficile de retenir l'existence de TOC chez le père pour asseoir l'hypothèse diagnostic d'une maladie des tics associée à la dystonie myoclonique. En revanche, on peut s'interroger sur le statut génétique du père qui pourrait être porteur de la mutation l'épsilon-sarcoglycane avec un phénotype qui se résumerait à des TOC.*

*D'un point de vue thérapeutique, une prise en charge chirurgicale par stimulation bi-pallidale pourrait sembler opportune. Cependant, si les effets bénéfiques sont avérés sur les symptômes moteurs (amélioration significative de la dystonie et des myoclonies), ils demeurent controversés pour les manifestations psychiatriques. En effet, Contarino et al., rapportent les cas de 5 patients avec dystonie myoclonique par mutation de l'épsilon-sarcoglycane dont les symptômes psychiatriques (TOC, dépression, psychose) se sont aggravés après stimulation du GPi en dépit d'un bénéfice moteur.*

*Marechal L, Raux G, Dumanchin C, Lefebvre G, Deslandre E, Girard C, Campion D, Parain D, Frebourg T, Hannequin D. Severe myoclonus-dystonia syndrome associated with a novel epsilon-sarcoglycan gene truncating mutation. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2003;119:114-7.*

*Saunders-Pullman R, Shriberg J, Heiman G, Raymond D, Wendt K, Kramer P, Schilling K, Kurlan R, Klein C, Ozelius LJ, Risch NJ, Bressman SB. Myoclonus dystonia: possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence. Neurology 2002;58:242-5.*

*Azoulay-Zyss J, Roze E, Welter ML, Navarro S, Yelnik J, Clot F, Bardinet E, Karachi C, Dormont D, Galanaud D, Pidoux B, Cornu P, Vidailhet M, Grabli D. Bilateral deep brain stimulation of the pallidum for myoclonus dystonia due to  $\epsilon$ -sarcoglycan mutations : a pilot study. Arch Neurol. 2011;68:94-8.*

*Contarino MF, Foncke EM, Cath DC, Schuurman PR, Speelman JD, Tijssen MA. Effect of pallidal deep brain stimulation on psychiatric symptoms in myoclonus dystonia due to  $\epsilon$ -sarcoglycan mutations. Arch Neurol 2011;68:1087-8 ; author reply 1088-9.*

## CMA DU 16.10.2011 (DANS LE CADRE DES 25 ANS DU CMA - BRUXELLES)

**CAS N°1 :**

**O. COLIN, I. BENATRU,  
J.L. HOUETO (Poitiers)**

**\_Vidéo :**

Une patiente de 77 ans, hypertendue et diabétique, souffre d'un syndrome anxio-dépressif

depuis plusieurs années et de troubles de la marche d'aggravation progressive depuis deux ans. Il n'y a pas d'antécédent familial notable. Depuis six mois, la marche seule est devenue impossible, avec de nombreuses chutes, en particulier vers l'arrière, et sont apparus une dysarthrie et des troubles vésico-sphinctériens. Son autonomie est ainsi gravement compromise.

**\_DM:**

*Différents critères ont été proposés pour définir le syndrome corticobasal : ceux de Lang et Bergeron (Toronto), Boeve et al. (Mayo Clinic) et Bak et Hodges (Cambridge). Dans une publication très récente, Mathew et al. ont réévalué et comparé ces différents critères sur une série de 40 patients présentant un syndrome corticobasal. Ils concluent que les critères de Bak et Hodges sont les plus performants pour un diagnostic précoce et proposent les critères modifiés suivants : **Les critères obligatoires** : un début insidieux, une progression lente et l'absence de réponse à la lévodopa. **Les critères majeurs** : un syndrome akinéto-rigide, l'apraxie d'un membre, une dysarthrie et un trouble du langage (aphasie, dysarthrie). **Les critères mineurs** : des myoclonies focales ou segmentaires, une dystonie asymétrique, un alien limb, un déficit sensitif cortical ou une acalculie, un syndrome dyséxecutif, et un déficit visuospatial.*

*Le diagnostic de syndrome corticobasal est validé en présence des critères obligatoires associés à 2 critères majeurs et 2 critères mineurs.*

*Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:405-10.*

**CAS N°2 :**

**S. ANSQUER, JP NEAU, P. GIRE,  
I. BENATRU, JL HOUETO (Poitiers)**

**\_Vidéo :**

Un homme de 56 ans, aux antécédents de néoplasie laryngée traitée par chirurgie d'exérèse et radiothérapie cervicale, est adressé en consultation pour la survenue de mouvements

anormaux involontaires associés à une posture cervicale anormale.

L'examen clinique révèle la présence d'une antéflexion cervicale et de contractions musculaires brèves, répétitives, des muscles sternocléïdomastoïdiens, trapèzes et des membres supérieurs. Ces secousses musculaires, responsables de mouvements de flexion des membres supérieurs, persistent et sont majorées pendant la nuit et lors d'efforts de concentration. Elles ne présentent pas de caractère réflexe. L'enregistrement électrophysiologique met en évidence des bouffées musculaires rythmiques, débutant au niveau des muscles sternocléïdomastoïdiens et s'étendant ensuite aux muscles trapèzes puis aux deltoïdes moyens. Elles surviennent au repos, à une fréquence inférieure à 1 par seconde et sont de durée longue pouvant aller jusqu'à 450 ms. Il n'existe pas de renforcement dystonique. Le diagnostic de myoclonies propriospinales est alors évoqué. Un traitement par clonazepam est prescrit en première intention. Ce dernier n'ayant pas apporté de bénéfice thérapeutique, le levetiracetam a été proposé.

**\_MA :**

*Il convient de se demander si l'irradiation cervicale n'a pas été à l'origine d'une myélopathie radique haute responsable de la symptomatologie. Le traitement des myoclonies propriospinales est souvent complexe ou décevant. Lorsque les benzodiazépines sont inefficaces ou mal tolérées, le lévétiracetam est effectivement un traitement de choix. Le zonisamide peut également être testé avec parfois une efficacité satisfaisante (Roze et al. Neurology, 2009). De même, l'usage d'un TENS peut également s'avérer salutaire dans les myoclonies propriospinales (Maltête et al. Mov Disord, 2008).*

Roze E, Bounolleau P, Ducreux D, Cochen V, Leu-Semenescu S, Beaugendre Y, Lavallard-Rousseau MC, Blancher A, Bourdain F, Dupont P, Carluer L, Verdure L, Vidailhet M, Apartis E. *Propriospinal myoclonus revisited: Clinical, Neurophysiologic, and neuroradiologic findings. Neurology* 2009;72:1301-9.

Maltête D, Verdure P, Roze E, Vidailhet M, Apartis E, Bellow F, Verdure L. *TENS for the treatment of propriospinal myoclonus. Mov Disord* 2008;23:2256-7.

## CAS N°3 :

**D. DOUMMAR, I. KEMLIN, N. LOPEZ,  
T. BILLETTE DE VILLEMEUR (Paris)**

### Vidéo :

Les parents de l'enfant L. 23 mois, consultent pour une perte de la marche de leur fils depuis quelques jours. C'est un enfant qui a un développement psychomoteur tout à fait normal avec une marche autonome à l'âge normal de 13 mois. Les troubles de la marche ont débuté un mois auparavant (à 22 mois) par une boiterie gauche en rapport avec une raideur de ce membre inférieur puis bilatéralisation et impossibilité de marcher sans main tenue. Aucun élément déclenchant. Il n'y a pas d'altération de l'état général, ni aucune douleur : on note sur la vidéo une raideur des 2 membres inférieurs avec genu recurvatum, instabilité, chutes fréquentes ne l'empêchant pas de poursuivre ses activités. L'enfant reprenant la marche à 4 pattes dans laquelle il est à l'aise. Il peut faire difficilement deux pas seul en se déhanchant puis chute s'il n'a pas d'appui. Il peut tenir debout seul avec un appui, pas de déficit moteur, ni syndrome cérébelleux. Il est très souriant, manipule bien

les jouets. Lors des jeux en position assise, on peut remarquer une discrète myoclonie axiale. L'examen neurologique sur table ne retrouve rien d'anormal, pas d'hypertonie évidente des membres inférieurs, ROT normaux.

### Diagnostic :

Ces troubles de la marche sont en rapport avec une dystonie des membres inférieurs qui deviennent raides à la marche alors que l'enfant peut tenir debout seul sans élargissement du polygone de sustentation, ni déficit moteur, ni atteinte cérébelleuse. Des myoclonies axiales sont notées très discrètes. Ce symptôme ainsi que les antécédents familiaux vont aider au diagnostic. En effet, la grande sœur (de deux ans son aînée) est venue consulter une autre collègue à l'âge de 3 ans ½ pour des myoclonies axiales et proximales apparues vers l'âge de 6 mois. La symptomatologie pour la mère est bien différente, sa fille a marché un peu tard vers 20 mois en raison des myoclonies qui la faisaient chuter. Sur la vidéo, on note bien les myoclonies d'action gênant la manipulation, l'alimentation et le dessin. La marche est normale. Pour la mère, il n'y avait pas de dystonie comme chez le frère. La recherche de mutation du gène epsilon sarcogykan de la dystonie DYT1 est revenue positive avec une mutation sur un site d'épissage (c.826-2A>G intron 6). L'étude pour le frère est en cours. Les parents ainsi que les grands-parents sont asymptotiques. Les symptômes chez le frère étant très invalidants du fait de cette impossibilité de marche autonome, un traitement par clobazam (Urbanyl) a été initié avec augmentation progressive. Quelques jours après l'augmentation à 0.5 mg/kg l'enfant a pu reprendre une marche autonome mais quelques petites myoclonies axiales peu gênantes persistent.

**\_Discussion :**

La dystonie myoclonique ou myoclonus dystonia (DYT11) est une affection génétique soumise à l’empreinte liée dans environ 50% des cas à une mutation du gène epsilon sarcoglycan. Le phénotype est très hétérogène en intra et interfamilial<sup>(1)</sup>. Ceci est bien illustré dans cette famille. Les formes classiques débutent chez l’enfant soit par des myoclonies d’action, parfois de repos, bien analysées par E. Apartis<sup>(2)</sup> soit par une dystonie. Dans notre série pédiatrique de 14 enfants mutés sur le gène epsilon sarcoglycan, la présentation initiale avec dystonie survient environ dans 50% des cas touchant les membres inférieurs gênant la marche ou les membres supérieurs. Le traitement médicamenteux est souvent décevant (benzodiazépine, trihexyphénidyle, anti-épileptique). L’évolution de cette dystonie précoce est variable. Ans notre série, deux patients ont vu disparaître spontanément cette dystonie en plusieurs mois avec persistance des myoclonies ; deux autres ont guéri rapidement de leur dystonie sous Urbzanyl justifiant l’essai de ce médicament, un s’est un peu amélioré sous trihexyphénidyle, deux autres enfin n’ont réagi à aucune médication et restent très invalidés. La stimulation bipallidale a été utilisée avec efficacité dans les formes sévères à l’âge adulte<sup>(3)</sup>.

**\_Références :**

- 1) Kinugawa K et al. Myoclonus dystonia an update. *Mov Disord* 2009;24:479-89.
- 2) Roze E et al. Myoclonus dystonia : clinical and electrophysologic pattern related to SGCE mutations. *Neurology* 2008;70:1010-6.
- 3) Azoulay J et al. Bilateral deep brain stimulation of the pallidum for myoclonus dystonia due to  $\epsilon$ -arcoglycan mutations. *Arch Neurol* 2011;68:94-8.

**\_DM :**

*Pas de commentaire. Un second cas de DYT 11, cf cas n°3 précédent.*

**CAS N°4 :****M. VAILHANT (Grenoble)****\_Vidéo :**

Patiente âgée de 66 ans, hospitalisée pour des crises dystoniques de la région cervicale, en extension, rotation droite, révulsion oculaire, extension des membres inférieurs. Ces crises dystoniques peuvent durer plusieurs heures d’affilée et se répéter plusieurs fois par jour entraînant une perte d’autonomie totale pendant leur durée. Elle présente un syndrome parkinsonien depuis l’âge de 61 ans ayant débuté par une micrographie et d’aggravation rapide, marquée par une dysphagie, des chutes, une dysarthrie et une diminution de réponse à la l-dopa.

Un DAT-scan réalisé en 2009 confirme une importante dénervation dopaminergique. Son traitement antiparkinsonien repose sur les associations suivantes :

- rasagiline 1 mg : 1 le matin à 6 h,
- levodopa 200 mg, carbidopa 50 mg, entacapone 200 mg : 1 à 6 h et 18 h,
- levodopa 150 mg, carbidopa 37.5 mg, entacapone 200 mg : 1 à 12 h et 22 h,
- pramipexole LP 1.05 mg : 1 à 22 h.

L’examen somatique retrouve une hypophonie, une hypomimie, un ralentissement psychomoteur, une akinésie globale prédominant au niveau axial, une lenteur des mouvements oculaires essentiellement dans le regard vertical alors que le regard est spontanément de type regard écarquillé. L’oculomotricité réflexe est normale.

**\_Diagnostic :**

Crises dystoniques axiales avec crises oculogyres dans un contexte de déficit moteur volontaire de l'élévation du regard.

**\_Discussion :**

Les crises oculogyres ont été primitivement décrites dans les encéphalites post-infectieuses (encéphalites léthargiques) dont les agents responsables décrits sont les herpès viridae, *treponema pallidum* (syphilis) et l'encéphalite japonaise due à un flavivirus. Ces manifestations cliniques ont également été décrites suite à la prise de traitements neuroleptiques ou neuroleptiques cachés (haloperidol, metoclopramide). Ces manifestations cliniques sont peu décrites dans la maladie de Parkinson idiopathique (MPI). Toutefois, la levodopa prescrite peut induire des dyskinésies et parfois des dystonies aiguës. Dans ce cas, le mécanisme physiopathologique correspond au « priming ». Ce phénomène est induit par l'exposition intermittente à la l-dopa et responsable d'une augmentation de la sensibilité des récepteurs post-synaptiques à la dopamine. Le tableau clinique que présente cette patiente est peu évocateur d'une MPI ; mais oriente vers une Paralyse Supra Nucléaire Progressive (PSP). La motricité dans le regard vertical est perturbée dans les mouvements volontaires mais l'oculomotricité réflexe est normale. Le traitement par l-dopa provoque des crises oculogyres. La fonctionnalité des noyaux oculomoteurs est conservée ; reflet de l'élévation du regard au cours de ces crises dystoniques oculaires vers le haut. La réponse excessive à la prise de l-dopa signe un fonctionnement correct du circuit au niveau des ganglions de la base. L'imagerie de la transmission nigro-striée est perturbée ; soit il s'agit, comme dans le cadre des dyskinésies induites par la l-dopa dans la MPI, d'un phénomène de « priming », soit d'une relative hyperactivité cholinergique. L'atteinte de la verticalité du

regard dans la PSP est donc bien celle d'une atteinte supra nucléaire. D'un point de vue physiopathologique, la PSP est secondaire à une dégénérescence neurofibrillaire avec l'accumulation de protéine Tau ; en particulier au niveau du noyau rostrale interstitiel du faisceau longitudinal médian du mésencéphale, dont l'atteinte est responsable d'une parésie du regard vers le haut. Ces lésions ont également été décrites dans les syndromes parkinsoniens post-encéphaliques.

En somme, les manifestations dystoniques et les crises oculogyres de cette patiente présentant une Paralyse Supra Nucléaire Progressive sont provoquées par la prise de l-dopa, reflet d'un fonctionnement encore présent des circuits des ganglions de la base et des noyaux oculomoteurs alors qu'il existe une atteinte supra nucléaire dans le noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médian du mésencéphale.

**\_Références :**

Bogouslavsky J. Syndromes oculomoteurs résultant de lésions mésencéphaliques chez l'homme. *Rev Neurol* 1989;145:546-59.

Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy : clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009;8:270-9.

Schneider SA et al. Recurrent acute dystonic reaction and oculogyric crisis despite withdrawal of dopamine receptor blocking drugs. *Mov Disord* 2009;8:1226-8.

Sachdev P. Tardive and chronically recurrent oculogyric crises. *Mov Disord* 1993;8:93-7.

**\_DM :**

*La discussion détaillée n'appelle pas de commentaire supplémentaire. Rappelons seule-*



ment la valeur diagnostique de la combinaison très précoce dans le cours évolutif de la maladie d'une lenteur des mouvements oculaires verticaux et des chutes (Hughes et al., Brain, 2002).

Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. Brain 2002;125:861-70.

## CMA DU 07.12.2011 (PARIS)

### CAS N°1 :

#### V. BOUILLERET (Le Kremlin Bicêtre)

##### \_Vidéo :

L'observation d'un enfant adressé pour une modification brutale de son comportement sous la forme d'épisodes de rires immotivés et d'agitation fait discuter la classification syndromique des symptômes et les mécanismes physiopathologiques qui les sous-tendent. S. est le second d'une fratrie de 3 enfants sans antécédent personnel, de parents caucasiens non consanguins. Des cas d'épilepsie sont rapportés chez deux 2 cousines germaines de la maman, trois grands oncles et une arrière-grand-mère. S. est un élève moyen de 11 ans et mois, décrit comme un peu dissipé. Cependant à la rentrée des vacances de Noël 2010, son coté dissipé se majore de façon dramatique. Il présente des épisodes de rires immotivés et d'agitation qui retentissent sur son propre suivi scolaire mais aussi sur la discipline de l'ensemble de sa classe et conduit après 3 semaines de la rentrée à son éviction scolaire. Les parents constatant le caractère inhabituel du comportement de S. consultent et un enregistrement électroencéphalographique (EEG) est réalisé sous contrôle vidéo continu, pendant une matinée, (Micromed ; système Electrocap – Montage 19 électrodes) pour documenter ces éclats de rire avec agitation qui se répètent plus

de 50 fois par jour. S décrit une sensation thoracique remontant dans la tête précédant les accès. Le tracé intercritique (figure 1) ne retrouve aucune anomalie.

Trois épisodes de rire avec agitation sont enregistrés. Cliniquement ils sont courts, stéréotypés débutant par un discret rictus à droite, une fermeture de l'œil droit. S. porte alors sa main droite devant la bouche puis présente des « clonies laryngées » avec émission d'un bruit saccadé suivi immédiatement d'un rire. En quelques secondes apparaît une agitation motrice (s'assoit, se relève, fait « coucou » à la caméra, agitation des membres supérieurs et inférieurs) pendant que persiste le rire. Il reste conscient pendant tout l'épisode (sert la main de l'examineur sur commande, il peut compter à voix haute voire chanter...). Au décours de l'épisode, S. semble essoufflé mais euphorique et sans déficit moteur, ni trouble phasique. L'ensemble dure entre 35 et 45s. S. décrit spontanément sa faculté à déclencher des épisodes s'il bloque sa respiration. Le troisième épisode est enregistré dans ces circonstances après une dizaine de secondes d'apnée.

##### \_Discussion :

Ces manifestations soulèvent deux points de discussion : d'une part, la classification syndromique de cette épilepsie, d'autre part, sa

composante réflexe et ses relations avec la physiopathologie du rire.

Les crises entraînant un rire sont classiquement considérées comme des crises gélastiques selon la description princeps de Trouseau (1877), où le rire (crises gélastiques) ou les pleurs (crises dacrystiques), surviennent brutalement dans un accès bref, stéréotypé, sans objet, sous la forme le plus souvent d'un rire sardonique sans joie. Elles s'associent à d'autres manifestations épileptiques. Elles se manifestent volontiers précocement (<3-4 ans) et s'associent à un déclin cognitif et des trouble endocriniens (Berkovic et al. 1988 ; Valdueza *et al.* 1994). L'EEG n'est pas toujours démonstratif. La cause la plus fréquente en est l'hamartome hypothalamique, dont la topographie peut-être variable sans réel lien avec le type de manifestation épileptique (Parvizi, 2011). Dans la situation de S., la normalité de l'IRM élimine la présence d'un hamartome. S'agit-il cependant de crises gélastiques ? Si le rire sans objet correspond bien à la définition même des crises gélastiques, la précession de la crise par une sensation thoracique tout comme l'automatisme de la main droite (porte sa main droite devant la bouche) est inhabituel mais oriente plus vers une origine temporale. De même, le rire est peu explosif, long et joyeux et s'accompagne indéniablement de signes fronto-centraux (contraction laryngo-diaphragmatique et agitation). Comme déjà rapportées, les crises présentées par S. évoquent plutôt des crises corticales avec une participation fronto-temporale (Nicolae 2010 ; Chai 2010).

L'autre élément marquant de cette observation est son caractère réflexe par blocage respiratoire. Ceci conduit à reprendre ce que l'on connaît de la physiologie du rire. Les stimuli entraînant le rire sont variés. Qu'ils soient visuels, auditifs ou cutanés, ces informations

considérées comme «sujettes au rire» vont être «traitées» au sein du système limbique qui va en informer à la fois des aires motrices et le tronc cérébral. La participation des aires motrices va entraîner, sous contrôle du cervelet, les contractions abdominales voire les mouvements des membres lors des éclats de rires intenses. Via le tronc cérébral, les aires motrices vont aussi contrôler les mouvements de la face (ex : étirement des commissures) comme la dilatation du larynx. C'est aussi via le tronc cérébral que sont contrôlées les contractions intercostales et diaphragmatiques. Le système limbique quant à lui va entraîner via le tronc cérébral, l'augmentation de la fréquence cardiaque, la baisse de la tension artérielle et l'augmentation de la ventilation. C'est aussi par ces mêmes centres végétatifs du tronc cérébral qu'une augmentation de la sécrétion lacrymale survient. Mais attention, si le rire devient trop intense, des accidents peuvent survenir par renforcement de la contraction vésicale et relâchement anal... Le système limbique via l'hypothalamus libère de plus des endorphines par le rire qui ont à la fois un effet analgésiant et confère un état de bien être (figure 3). Par mécanisme réflexe conduisant au déclenchement des crises par blocage respiratoire, tout ce passe comme si ce blocage périphérique entraînait une réentrée dans la boucle «centrale» qui conduit au rire. Jusqu'où cette épreuve de blocage respiratoire ne pourrait-elle pas constituer une épreuve d'activation des enregistrements EEG standard tout comme l'hyperpnée ?

### Références :

Berkovic SF, Andermann F, Melanson D, Ethier RE, Feindel W, Gloor P. Hypothalamic hamartomas and ictal laughter: evolution of a characteristic epileptic syndrome and diagnostic value of magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1988;23:429-39.

Valdueza JM, Cristante L, Dammann O, Bentele K, Vortmeyer A, Saeger W, Padberg B, Freitag J, Herrmann HD. Hypothalamic hamartomas: with special reference to gelastic epilepsy and surgery. *Neurosurgery* 1994;34:949-58.

Parvizi J, Le S, Foster BL, Bourgeois B, Riviello JJ, Prenger E, Saper C, Kerrigan JF. Gelastic epilepsy and hypothalamic hamartomas: neuroanatomical analysis of brain lesions in 100 patients *Brain* 2011;134:2960-8.

Nicolae L, Iacob G, Poparda M, Popescu BO. Case report. Gelastic seizures in a patient with right gyrus cinguli astrocytoma. *J Med Life* 2010;3:433-6

Chai Y, Adamolekun B. Cryptogenic gelastic epilepsy originating from the right temporal lobe. *Med Princ Pract* 2010;19:153-8.

Hoepke H. Précis d'anatomie et de physiologie du système nerveux central et végétatif, Paris, Ed. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1959, 152p.

Guyton A. Anatomie et physiologie du système nerveux. Montreal. Ed Decaries, 1989, 423p

#### **\_DM :**

*La discussion très détaillée n'appelle aucun commentaire.*

## **CAS N°2 :**

**D. GAYRAUD (Aix en Provence)**

#### **\_Vidéo :**

Patiente âgée de 41 ans vue pour la première fois à Aix en Provence au mois d'octobre 2011 en neurologie pour le bilan d'un tableau de mouvements anormaux complexes évoluant depuis plusieurs années associés à d'autres symptômes neurologiques. Dans les antécédents, on retrouvait les premiers signes à l'âge de 5 ans se manifestant par des crises d'épilepsie étiquetée absences atypiques avec rupture de contact brève, quelques secousses de la tête (myoclonies ?) ; l'hypothèse retenue était celle d'une épilepsie généralisée cryptogénique. On notait également un retard mental d'intensité modérée, associé également à des troubles de l'équilibre secondaires rentrant dans le cadre d'une ataxie cérébelleuse statique. L'épilepsie absence était pharmaco résistante sans crises généralisées associées tonico-cloniques. Des mouvements anormaux qualifiés de myoclonies spontanées et d'intention étaient notés plus tard et s'accroissaient progressivement. L'EEG retrouvait des anomalies généralisées à type de pointes-ondes, pointes lentes diffuses. L'imagerie (scanner cérébral) était normale. Un traitement par valproate et ethosuximide était mis en place. Le valproate était ensuite remplacé par du clobazam. Une IRM pratiquée en 2008 ne retrouvait aucune atrophie des noyaux caudés, ni d'anomalies de la substance blanche. L'évolution était marquée par l'aggravation progressive des troubles de l'équilibre et des mouvements anormaux. Les troubles cognitifs restaient stables avec une composante dépressive réactionnelle. Lors de sa consultation à Aix en Provence, une vidéo était réalisée et retrouvait outre l'ataxie à la marche, l'association de

myoclonies et d'une composante choréique, sans troubles de l'oculomotricité. Un traitement par tetrabenazine était associé aux antiépileptiques à doses progressives. Un nouveau bilan est programmé pour un bilan génétique à la recherche d'hypothèses pouvant expliquer cette association épilepsie, retard mental, ataxie cérébelleuse et mouvements anormaux choréiques et myocloniques (DRPLA, SCA 17, CHB, HD?) après une discussion vidéo-clinique de l'observation.

### **\_Références :**

Wardle M, Morris HR, Robertson NP. Clinical and genetic characteristics of non-Asian dentatorubral-pallidolusian atrophy: A systematic review. *Mov Disord* 2009;15:1636-40.

Le Ber I, Camuzat A, Castelnovo G, Azulay JP, Genton P, Gastaut JL, Broglin D, Labauge P, Brice A, Durr A. Prevalence of dentatorubral-pallidolusian atrophy in a large series of white patients with cerebellar ataxia. *Arch Neurol* 2003;60:1097-9.

Tremolizzo L, Curtò NA, Marzorati L, Lanzani F, Tarantino P, Annesi G, Ferrarese C. Early-onset SCA17 with 43 TBP repeats: expanding the phenotype ? *Neurol Sci* 2011;32:941-3.

### **\_MA :**

*En résumé, il s'agit d'une pathologie neurologique sporadique, ayant débuté précocement (5 ans environ), évoluant de façon lentement progressive (bien qu'il ne soit pas clairement indiqué le degré de handicap de la patiente) et combinant épilepsie, retard mental, ataxie cérébelleuse, chorée et myoclonies. La DRPLA est une affection autosomique dominante très rare touchant principalement les asiatiques. Le tableau, qui plus est progressif, semble déborder la chorée héréditaire bénigne, et les*

*formes juvéniles si précoces de maladie de Huntington évoluent habituellement de façon défavorable plus rapidement que dans le cas présenté. L'absence de trouble de l'oculomotricité et l'évolution lentement progressive de la maladie ne plaident pas pour une maladie de Niemann-Pick C. Si l'on considère qu'il s'agit ici d'une épilepsie myoclonique progressive avec ataxie, il convient d'envisager une maladie d'Unverricht-Lundborg, un MERRF, une variante de céroïde lipofuscinose, une sialidose ou une maladie de Lafora notamment.*

# revue de presse

**A. MARQUES, W. MEISSNER,  
A. EUSEBIO**

## **Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease : a double-blind, randomised, controlled trial.**

La thérapie génique représente depuis une dizaine d'années un espoir thérapeutique dans le cadre des maladies neurodégénératives et notamment dans la maladie de Parkinson. Cet article détaille les résultats d'un essai randomisé en double aveugle d'administration du gène de la neurturine, analogue du facteur neurotrophique des cellules gliales (GDNF) qui est un neuroprotecteur des neurones dopaminergiques, chez 58 patients parkinsoniens fluctuants. Le gène était apporté par le vecteur AAV2 injecté dans les deux putamens. Le critère principal était l'évolution du score UPDRS moteur sur 12 mois. Les modifications de l'imagerie cérébrale par Fluorodopa PET faisaient également partie des critères secondaires. Ni le critère principal ni ce dernier critère n'ont été vérifiés au terme de l'étude. Plusieurs essais d'infusion directe de GDNF ont été des échecs. Après un premier essai en ouvert prometteur (Marks et al. *Lancet Neurol* 2008;7:400-8), cet essai devait permettre d'étudier la supériorité de la thérapie génique par rapport à l'infusion directe du facteur qui nécessite des injections répétées. Plusieurs

éléments permettent d'expliquer partiellement la négativité de l'essai. Premièrement, l'étude autopsique de trois patients décédés en cours ou après l'essai a révélé que l'expression de la neurturine se faisait presque exclusivement dans les striata et non dans la substance noire suggérant que la cible à injecter doit plutôt être cette dernière. Deuxièmement, une analyse post-hoc à 18 mois de 30 des 58 patients a révélé une différence significative entre les deux bras de traitement suggérant qu'un suivi de 12 mois est insuffisant pour mettre en évidence une différence dans ce type d'essai. Troisièmement, surtout, les auteurs suggèrent à juste titre que l'administration de la neurturine doit être envisagée à des stades plus précoces de la maladie. En effet, le stade des fluctuations est peut-être trop tardif pour voir l'effet d'une approche de neuroprotection quelle qu'elle soit.

### **Références :**

Marks WJ, Bartus RT, Siffert J, Davis CS, Nutt J, Kieburtz K, Kordower JH, Olanow CW. *Lancet Neurol* 2010;9:1164-72. ■

## Gait ataxia in essential tremor is differentially modulated by thalamic stimulation.

Les formes sévères de tremblement essentiel (TE) représentent une source majeure de handicap contre lequel les approches médicamenteuses restent souvent inefficaces. Dans ce contexte, la stimulation du noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM) permet depuis une vingtaine d'années de réduire efficacement la sévérité du tremblement. En revanche, l'effet de la stimulation du VIM sur les signes d'ataxie cérébelleuse régulièrement retrouvés dans ce type de tableau est mal connu. Les auteurs ont étudié 11 patients consécutifs présentant un TE sévère implantés d'électrodes de stimulation dans les deux VIM. La sévérité du tremblement et de l'ataxie étaient évaluée au moyen d'échelles. La marche sans et avec stimulation efficace et supra-maximale était analysée par une étude cinématique lors de la marche normale, en tandem, sur tapis roulant avec et sans assistance. L'analyse cinématique de la marche réalisée dans cette étude a permis en préambule de confirmer le fait que les signes d'ataxie observés chez ces patients n'étaient pas secondaires au tremblement mais évoquaient au contraire un dysfonctionnement d'origine cérébelleuse. Ceci va également dans le sens de l'hypothèse olivo-cérébelleuse à l'origine du tremblement essentiel (Elble et al. *Neurol Clin* 2009;27:679-95). D'autre part, les résultats ont montré que la stimulation appliquée à des intensités thérapeutiques supprime le tremblement et réduit l'ataxie. En revanche, lorsqu'elle était appliquée à des intensités supra-thérapeutiques, la stimulation gardait un effet anti-tremorifique mais entraînait la réapparition de l'ataxie. Les coordonnées stéréotaxiques de chaque plot des électrodes ont été obtenues par fusion des IRM

pré et post-opératoires. Les plots de stimulation étaient localisés juste en dessous du thalamus dans la région prélemniscal, région contenant des fibres cérébello-thalamiques et pallido-thalamiques et les plus efficaces étaient ceux situés dans le tractus subthalamique des radiations prélemniscals. Forts de ces constatations, et sans nécessairement préjuger de l'origine anatomique du tremblement essentiel, les auteurs formulent l'hypothèse que la stimulation du VIM agit sur deux boucles : une boucle cérébello-cortico-cérébelleuse et une boucle thalamo-corticale. La stimulation à intensités thérapeutiques permettrait de réduire les oscillations neuronales anormales dans ces boucles responsables du tremblement et de l'ataxie alors que la stimulation supra-thérapeutique perturberait l'activité physiologique dans ces boucles entraînant des signes d'ataxie. Cette étude apporte des informations intéressantes sur la physiopathologie du tremblement essentiel, sur la localisation optimale des électrodes de stimulation et propose un modèle permettant d'expliquer en partie les phénomènes ataxiques fréquemment observés lors de l'augmentation des intensités de stimulation chez les patients trembleurs.

### Référence :

Fasano A, Herzog J, Raethjen J, Rose FE, Volkmann J, Falk D, Elble R, Deuschl G. *Brain* 2010; 133:3635-48. ■

## Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomized controlled.

La stimulation à haute fréquence est classiquement appliquée dans un mode tension constante. Or, l'utilisation d'un mode courant constant pourrait être avantageuse puisque cela permet de limiter des fluctuations du courant liées à des fluctuations de l'impédance du champ électrique. L'objectif de cette étude prospective et randomisée était de comparer l'effet de la stimulation en mode courant constant du noyau sous-thalamique chez 168 patients atteints de maladie de Parkinson avec au moins six heures par jour en «off». Le critère de jugement principal était l'augmentation du temps «on» sans dyskinésies ou sans dyskinésies gênantes trois mois après l'implantation. Les critères de jugement secondaire incluaient le changement des scores de l'UPDRS (II, III et total) et du PDQ-39 ainsi que le lévodopa équivalent. Les 136 patients randomisés étaient attribués avec une probabilité de 3:1 dans le groupe de patients recevant immédiatement la stimulation ou le groupe contrôle avec un début de la stimulation retardé de trois mois. Les médecins et les patients connaissaient le groupe de traitement. L'âge moyen était autour de 60 ans et la durée de maladie autour de 12 ans. Trois mois après l'intervention, les patients ayant reçu la stimulation dès le début rapportaient un gain en temps «on» de 4.3h par rapport à 1.8h dans le groupe contrôle. Comme dans les études utilisant une stimulation en mode voltage constant, la stimulation a permis une réduction des scores UPDRS III de 37 % dans la condition stim on/médication off par rapport à la condition médication off avant l'opération. Cet effet était moins prononcé dans le groupe contrôle (environ 10 %). De manière attendue,

la stimulation a permis une nette diminution du traitement dopaminergique et une réduction des complications motrices, témoignée par une diminution des scores dans l'échelle UPDRS IV. A trois mois de l'intervention, la fluence verbale était diminuée de manière similaire dans les deux groupes. Aucune différence dans les différents critères de jugement principal et secondaires n'a été observée après 12 mois de traitement, au moment où le groupe stimulé avait bénéficié de 12 mois et le groupe contrôle de 9 mois de stimulation. Les performances de fluence verbale restaient inchangées entre les mois 3 et 12 de l'étude. La fréquence et le type d'effets secondaires liés à la procédure chirurgicale étaient identiques par rapport aux études antérieures.

### **Commentaire :**

Cette étude confirme l'efficacité d'une stimulation en mode courant constant du noyau sous-thalamique, ce qui n'est pas une surprise en soi. Le schéma expérimental de l'étude est original puisqu'il compare l'effet de la stimulation avec un «vrai» groupe contrôle ayant des électrodes et la pile en place. Pourquoi l'insu pour médecins et patients a-t-il été levé après la randomisation ? La réponse est probablement l'objection éthique de laisser un patient trois mois sans un traitement dont nous connaissons l'efficacité, c'est-à-dire la stimulation. Le fait de faire savoir au patient qu'il est dans le groupe stimulé ou contrôle, lui laissant le choix de retirer son consentement s'il n'est pas satisfait de son attribution, change-t-il les objections éthiques ? Pas sûr. Globalement, le schéma de

l'étude ressemble à celui des études nord-américaines évaluant l'efficacité de greffe de cellules embryonnaires et de facteurs neurotrophiques. Dans ces études, un groupe de patients avait bénéficié du traitement alors que l'autre groupe avait subi une intervention chirurgicale plus au moins complète en recevant un placebo. Faut-il valider toutes les techniques impliquant une intervention chirurgicale par comparaison avec un «vrai» groupe contrôle ? Un tel schéma d'étude est-il éthiquement justifiable ? Le débat reste vif et animé et semble partager européens et américains. Des réflexions intéressantes et plus approfondies peuvent être trouvées chez Katsnelson (*Nature* 2011;476:142-4) et Alterman et coll. (*Ann Neurol* 2011;70:5-8). En ce temps de restriction budgétaire croissante, allons-nous bientôt proposer à tous nos patients fluctuants l'implantation d'électrodes dans le noyau sous-thalamique sans stimulation ? A cet égard, l'observation d'un gain en temps «on» de 1.8 heures dans ce groupe contrôle

est remarquable et dépasse les effets observés dans les essais thérapeutiques sur les agonistes dopaminergiques, la rasagiline et les inhibiteurs de la cathécol-o-méthyl-transférase, tout en rappelant que le temps «off» à l'inclusion était identique. Comme les patients étaient informés de leur attribution de traitement, la contribution d'un effet placebo à ce résultat semble faible. L'autre observation pertinente qui devrait rassurer le neurologue, mais pas le neurochirurgien, est la baisse similaire de la fluence verbale à trois mois dans les deux groupes, sans détérioration supplémentaire au cours de l'étude. C'est donc plutôt l'intervention chirurgicale et non la stimulation elle-même qui est responsable de cette observation, stimulant ainsi la discussion sur la meilleure trajectoire pour le placement de l'électrode de stimulation.

#### **Référence :**

Okun MS et coll., *Lancet Neurol* 2012;11:140-9.



## **Neuronal to oligodendroglial alpha-synuclein redistribution in a double transgenic model of multiple system atrophy**

L'accumulation de l'alpha-synucléine sous forme d'inclusions gliales cytoplasmiques dans l'atrophie multisystématisée (AMS) reste un mystère, d'autant plus que la synthèse et les fonctions physiologiques supposées de cette protéine impliquent les neurones. Des études récentes dans la maladie de Parkinson ont suggéré une transmission de l'alpha-synucléine de cellule en cellule. Ce mécanisme pourrait expliquer comment l'alpha-synucléine d'origine neuronale peut s'accumuler dans les oligodendrocytes dans

l'AMS. Les trois modèles transgéniques de l'AMS, basés sur l'expression de l'alpha-synucléine humaine dans les oligodendrocytes de la souris en utilisant différents promoteurs, ont permis une meilleure caractérisation des mécanismes sous-jacents à la neurodégénérescence et l'identification de cibles potentielles pour les essais thérapeutiques à venir. Malgré ce progrès encourageant, les trois modèles transgéniques n'ont pas abouti à une meilleure compréhension des mécanismes de l'accumulation oligodendrogliale dans l'AMS. L'objec-



tif de Rockenstein et coll. était l'étude des interactions entre alpha-synucléines neuronale et oligodendrogliale chez la descendance issue d'un croisement de souris transgéniques avec expression neuronale ou oligodendrogliale de l'alpha-synucléine humaine. La descendance présentait une accentuation des anomalies motrices au pôle test et une perte plus importante des terminaisons dopaminergiques du striatum. Par rapport aux souris avec expression neuronale de l'alpha-synucléine, une diminution de l'accumulation neuronale a été observée chez la descendance croisée. En même temps, par rapport aux souris avec expression oligodendrogliale de l'alpha-synucléine, la descendance croisée présentait une accumulation oligodendrogliale plus marquée. La perte neuronale était aussi marquée chez la descendance croisée que chez les souris avec expression oligodendrogliale et plus marquée que chez les souris avec expression neuronale de l'alpha-synucléine. Le profil d'expression des différents fragments d'alpha-synucléine (protéine intégrale, formes phosphorylées et nitrosylées) était plus proche entre la descendance croisée et les souris avec expression oligodendrogliale de l'alpha-synucléine.

### **Commentaire :**

L'observation des anomalies quasi identiques entre descendance croisée et souris transgénique AMS est intéressante, même si l'étude ne fournit aucun mécanisme pour mieux comprendre la redistribution entre neurones et oligodendrocytes dans ce modèle. Des mécanismes potentiels comprennent la translocation de l'alpha-synucléine neuronale vers les oligodendrocytes, la diminution de l'expression neuronale via des signaux en provenance des oligodendrocytes ou tout simplement une dégradation efficace de l'accumulation neuronale dans ce modèle. Quoi qu'il en soit, le nouveau modèle est plus proche des observations dans l'AMS puisqu'il existe chez les patients aussi, même si à un moindre degré, une accumulation neuronale d'alpha-synucléine. L'avenir nous dira si ce modèle permet de lever le mystère de l'accumulation de l'alpha-synucléine dans les oligodendrocytes chez les patients AMS.

### **Référence :**

Rockenstein et coll. 2012, Neuroreport 2012;23:259-64.



## **Neuropathie et Levodopa dans la Maladie de Parkinson**

On a décrit récemment une fréquence plus importante des neuropathies chez les patients parkinsoniens par rapport aux sujets sains, peut être en lien avec la dopathérapie et le déficit en vitamine B12 qui pourrait en découler. Dans cette étude, les auteurs ont donc voulu évaluer la prévalence et les causes de neuropathie dans un groupe de patients parkinsoniens par rapport à un groupe de

témoins, en étudiant plus particulièrement le rôle éventuel de la vitamine B12 et de l'exposition cumulée à la levodopa. Il s'agissait d'une étude transversale incluant 37 patients parkinsoniens et 37 témoins sains appariés. Les sujets étaient évalués à l'aide d'une échelle de neuropathie sensible et validée (the Utah Early Neuropathy Scale (UENS)). Pour chacun d'entre eux les taux sériques de vita-

mine B12, la durée d'évolution de la maladie, l'exposition cumulée à la levodopa, l'index de masse corporelle et la consommation d'alcool étaient notés. Pour ceux chez qui le diagnostic clinique de neuropathie était retenu, d'autres explorations sanguines étaient réalisées (NFS, CRP, ionogramme, vitamines B1, B9 et B6, fonction thyroïdienne, tolérance au glucose, électrophorèse des protéines) ainsi qu'un électromyogramme. La prévalence des neuropathies était déterminée et comparée entre les deux groupes. Le rôle de la vitamine B12 a ensuite été évaluée dans une étude cas-témoin séparée comparant 1/ le nombre de patients chez lesquels la neuropathie était directement attribuable au déficit en vitamine B12 et 2/ les taux sériques de vitamine B12 chez des patients parkinsoniens avec une neuropathie par rapport à un second groupe contrôle constitué de patients non parkinsoniens avec neuropathie appariés en âge et en sexe. Les auteurs ont également étudié les corrélations éventuelles entre l'exposition cumulative à la levodopa, la durée d'évolution de la maladie de Parkinson, le stade et le score de neuropathie, et les taux de vitamine B12 chez tous les patients parkinsoniens, en particulier ceux avec neuropathie. Quatorze patients MPI sur 37 (37.8 %) et 3 témoins sur 37 (8.1 %) présentaient une neuropathie ( $p = 0.005$ ), ce qui correspond à un Odd Ratio (intervalle de confiance 95 %) pour la neuropathie de 6.9 (1.78–26.73). Le déficit en vitamine B12 était une cause significativement plus fréquente de neuropathie ( $p = 0.024$ ) et les taux de vitamine B12 étaient significativement plus bas ( $p = 0.002$ ) dans le groupe neuropathie et Parkinson que dans le groupe neuropathie sans Parkinson. L'exposition cumulée à la levodopa était corrélée à la durée d'évolution de la maladie de Parkinson ( $p = 0.001$ ) et aux taux de vitamine B12 ( $p = 0.044$ ), chez les

patients parkinsoniens avec une neuropathie. Les neuropathies sont donc plus fréquentes chez les MPI que chez les sujets sains. Cette plus grande prévalence pourrait être due à un déficit en vitamine B12 chez les parkinsoniens, peut être en rapport avec l'exposition cumulée à la levodopa chez des individus prédisposés.

### **Commentaire :**

La description d'une plus grande prévalence des neuropathies dans la maladie de Parkinson est récente et reste controversée. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents restent débattus ainsi que les étiologies et les conséquences de ces neuropathies dans cette population. Les résultats de cette étude confirment l'augmentation de fréquence des neuropathies chez les MPI et suggèrent en pratique l'intérêt d'un dosage régulier de la vitamine B12 chez les patients MPI traités par levodopa, ainsi que des examens cliniques répétés à la recherche d'une neuropathie. Une surveillance de la vitamine B12 et une supplémentation, ainsi que des examens cliniques répétés à la recherche d'une neuropathie devraient donc être recommandés chez les MPI. On notera que la survenue de ces neuropathies par carence en vitamine B12 semble être plus fréquente encore chez les patients traités par infusion duodénale de levodopa peut-être à cause de l'augmentation de la biodisponibilité pour une dose équivalente de levodopa égale avec cette voie d'administration ou en raison d'une compétition au niveau de l'absorption au niveau duodénal. (Onofrj M et al, 2009). On notera en outre la survenue de quelques cas de Guillain Barré au décours de traitements par infusion duodénale de levodopa, avec des formes axonales dont le mauvais pronostic fonctionnel, la mauvaise réponse aux veinoglobulines et le lien connu

avec les anticorps anti-campylobacter jejuni incitent à une grande vigilance clinique et pourraient soulever la question d'un éventuel traitement antibiotique prophylactique de campylobacter jejuni chez ces patients (Antonini A *et al*, 2007).

### **Références :**

Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology* 2011;77:1947-50

Onofrj M, Bonanni L, Cossu G, Manca D, Stocchi F, Thomas A. Emergencies in parkinsonism : akinetic crisis, life-threatening dyskinesias, and polyneuropathy during L-Dopa gel treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:S233-S6

Antonini A, Isaias IU, Canesi M. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord* 2007;22:1145-9



## **Asymétrie de la Maladie de Parkinson : rôle de la préférence manuelle ?**

La maladie de Parkinson (MPI) se caractérise par une symptomatologie asymétrique controlatérale au côté du cerveau le plus atteint par le déficit dopaminergique. Bien que cette caractéristique fasse partie intégrante de la définition clinique de la MPI, elle n'en demeure pas moins inconnue et reste en partie mystérieuse. On sait que la préférence manuelle est un indicateur établi de l'asymétrie normale du cerveau. Une éventuelle association entre ces deux éléments pourrait être un facteur clé dans le chemin vers la compréhension des mécanismes à l'origine de l'asymétrie des symptômes chez les parkinsoniens. Cette relation entre la préférence manuelle et le côté dominant de la MPI a été recherchée depuis longtemps mais reste débattue puisqu'elle a été successivement retrouvée, puis rejetée. Cette controverse persistante a donc incité Van der Hoorn *et al* (2011) à réaliser une méta-analyse de la relation entre la préférence manuelle et le côté dominant de la MPI en utilisant des études de cohorte et des études transverses à l'aide de

PubMed, EMBASE, et Web of Science. Les données concernant la préférence manuelle et le côté dominant de la maladie ont été extraites. Les auteurs qui avaient recueilli les deux données mais n'avaient pas décrit leur relation étaient contactés pour plus d'information. Les Odds Ratios (OR) étaient analysés selon la méthode de Mantel-Haenszel. L'hétérogénéité et les biais de publications étaient limités. La recherche électronique a identifié 10 études impliquant 4405 MPI asymétriques. Parmi les droitiers, 2413 (59.5 %) avaient des symptômes dominant à droite et 1644 (40.5 %) dominant à gauche. Pour les gauchers, la relation était inversée avec 142 (40.8 %) présentant une maladie dominant à droite et 206 (59.2 %) dominant à gauche. Globalement l'OR était de 2.13 (intervalle de confiance 95 %, 1.71-2.66). La préférence manuelle et la dominance des symptômes semblent donc corrélées d'après cette méta-analyse, avec une plus grande probabilité d'émergence des symptômes parkinsoniens du côté de la préférence manuelle.

**Commentaire :**

Une présentation asymétrique des symptômes dans la maladie de Parkinson est la règle que ce soit pour les formes sporadiques ou génétiques. Il s'agit de la caractéristique la plus fiable pour prédire un diagnostic post-mortem de MPI. Inversement, une présentation bilatérale et symétrique fait remettre en cause le diagnostic de MPI. Les hypothèses étiologiques actuelles concernant la MPI impliquent des facteurs génétiques et environnementaux ainsi que les effets de l'âge. Mais quelle que soit l'hypothèse il est difficile de comprendre pourquoi les neurones dopaminergiques seraient plus vulnérables pour l'un des côtés de la Substance Noire. Les auteurs de cette méta-analyse suggèrent l'hypothèse d'un rôle de la préférence manuelle, peut être via une surutilisation du côté dominant qui conduirait à une dégénérescence accélérée des neurones dopaminergiques du côté correspondant. Melamed et Poewe (2012) ont plus récemment répondu à cette étude en soulignant le fait que la corrélation retrouvée ici, bien que statistiquement significative, n'est pas strictement exclusive. Il reste en effet beaucoup de droitiers avec une MPI prédominant à gauche et vice versa. La préférence manuelle ne serait donc pas le facteur principal dans la détermination de l'asymétrie de la maladie mais au mieux, un facteur mineur. Ces auteurs nous rappellent également une étude réalisée auparavant par Cohen et al (2003) qui avait immobilisé le côté sain chez des souris ayant subi des lésions 6-hydroxydopamine unilatérales en induisant donc une surutilisation forcée du côté malade. Cette manœuvre n'a pas accéléré la neurodégénérescence des neurones dopaminergiques et semble même avoir été neuroprotectrice, ce qui va dans le sens des conseils donnés quotidiennement par les neurologues aux patients parkinsoniens lorsqu'ils leurs disent de poursuivre au maximum l'activité physique.

La compréhension du mécanisme de l'asymétrie de la maladie de Parkinson est fondamentale puisqu'elle nous permettrait d'entrevoir les causes de la maladie et les facteurs influençant son évolution. Mais à ce jour nous ne semblons pas près de «résoudre l'énigme»...

**Références :**

Van der Hoorn A, Burger H, Leenders KL, de Jong BM. Handedness correlates with the dominant parkinson side : a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2011. [Epub ahead of print]

Melamed E, Poewe W. Taking sides: Is handedness involved in motor asymmetry of Parkinson's disease ? *Mov Disord*. 2012 [Epub ahead of print]

Cohen AD, Tillerson JI, Smith AD, Schallert T, Zigmond MJ. Neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopamine-treated rats : possible role of GDNF. *J Neurochem* 2003;85:299-305.



# agenda 2012

## 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 vidéo du CMA

**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 du Professeur PISANI « Physiopathologie de la dystonie »

**20:30** Présentation vidéo du CMA

**LIEU** ICM · Salle « Auditorium » - Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière  
47/83 Boulevard de l'Hôpital - 75651 PARIS Cedex 13 (Cf. plan ci-après)

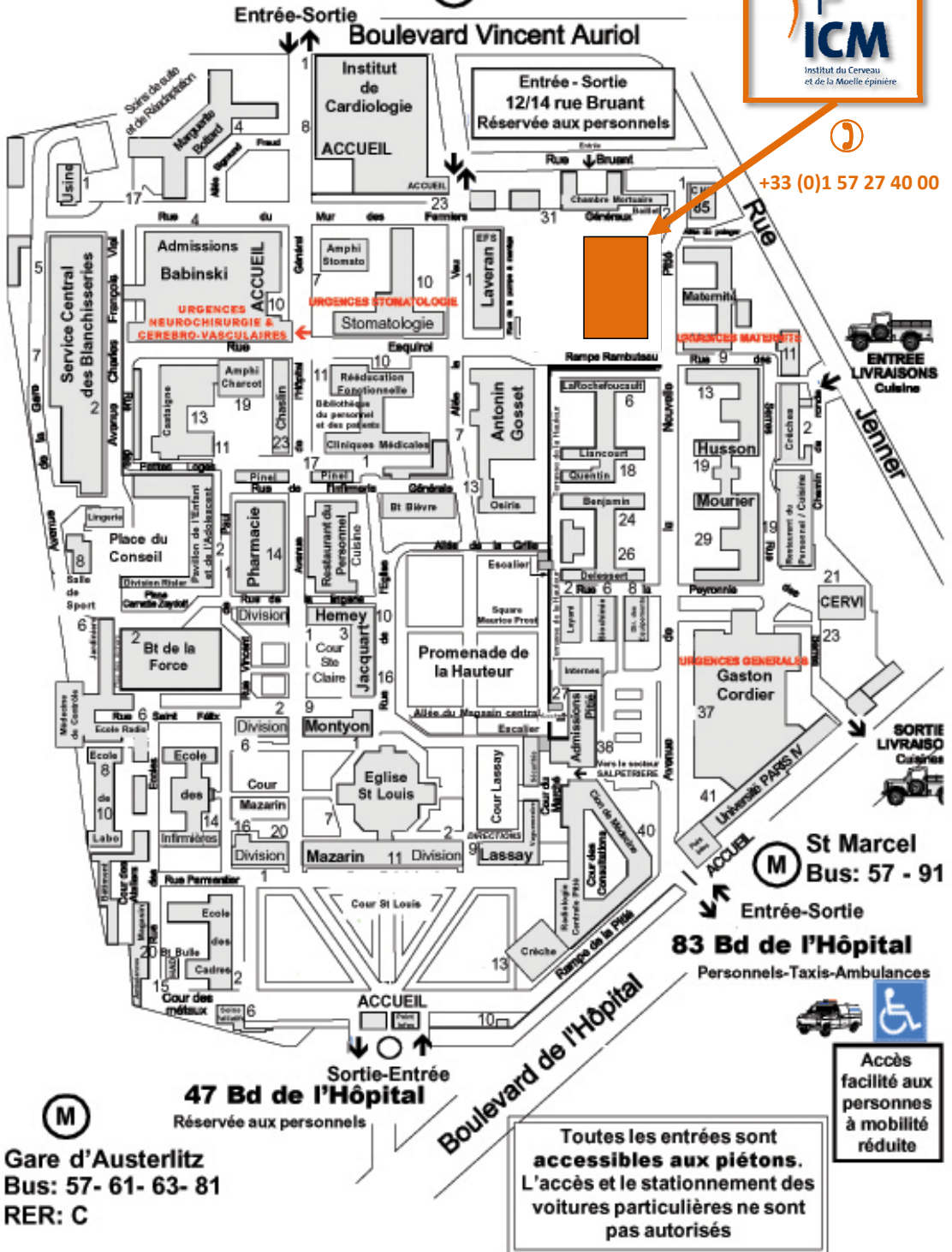


# Groupe Hospitalier PITIE-SALPETRIERE

**50/52 Bd Vincent Auriol**  
Personnels-Taxis-Ambulances-Livraisons



+33 (0)1 57 27 40 00



Le CMA remercie ses fidèles partenaires



**Medtronic**



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 utilisées 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. Gonce) 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

Revue Générale	Du coaching physique pour mieux endurer la maladie de Parkinson G. Garraux	41
<hr/>		
Images et Commentaires	M. Anheim et D. Maltete	51
	CMA du 02 février 2011	51
	CMA du 28 avril 2011 <i>(dans le cadre des JNLF)</i>	62
	CMA du 16 octobre 2011 <i>(dans le cadre des 25 ans du CMA)</i>	66
	CMA du 07 décembre 2011	71
<hr/>		
Revue de Presse	A. Marques, W. Meissner, A. Eusebio	75
Agenda 2012		83

Tous nos remerciements à nos fidèles partenaires :

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