



MOUVEMENTS

NEUROSCIENCES CLINIQUES

2012 · Volume 12 · Numéro ③

MOUVEMENTS

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

2012 · Volume 12 · Numéro 3

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

(Genève), 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

CYTOPATHIES MITOCHONDRIALES. QUAND Y PENSER ? MARCHE A SUIVRE

» C. TRANCHANT

Les cytopathies mitochondriales correspondent classiquement à des maladies associées à un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. L'évolution des connaissances et notamment la mise en évidence de gènes nucléaires intervenant sur le DNA mt a permis de démontrer que les causes de dysfonctionnement mitochondrial sont multiples et qu'il existe une très importante hétérogénéité phénotypique et génotypique de ces maladies. Autrefois essentiellement évoquées devant un tableau clinique pluri-systémique, touchant notamment des organes à forte consommation énergétique dont le muscle et le système nerveux central ou périphérique, les cytopathies mitochondriales peuvent également être recherchées devant des tableaux neurologiques plus purs comportant notamment des troubles du mouvement (ataxie, myoclonies, dystonie ...) ou des anomalies neuroradiologiques localisées aux noyaux gris centraux. Le rôle de la mitochondrie dans la physiopathologie de différentes maladies neurodégénératives se manifestant

par des troubles du mouvement, en particulier la maladie de Parkinson (Schapira, 2008) ou la maladie de Friedreich (Santos *et al*, 2010), conforte les relations entre pathologie du mouvement et mitochondrie.

La prévalence des cytopathies mitochondriales est mal connue. Selon les études, elle pourrait se situer entre 9.2 et 15 pour 100 000 habitants (Elliot *et al*, 2008 ; Shaefer *et al*, 2008), mais ce nombre est probablement sous-estimé.

La mitochondrie et le DNA mitochondrial (DNAmT)

(Schapira, 2006 ; Mc Farland *et al*, 2010 et 2012)

La mitochondrie est une organelle cellulaire impliquée dans la phosphorylation oxydative, mais également dans d'autres voies métaboliques (oxydation des acides gras, synthèse des acides aminés, cycle de l'acide citrique, métabolisme du fer...). La chaîne

respiratoire, dont le rôle final est la production d'ATP, est localisée au niveau de la membrane interne de la mitochondrie : elle comporte 5 complexes constitués au total d'une centaine de protéines, ainsi que deux transporteurs d'électrons que sont le coenzyme Q10 et le cytochrome c. La mitochondrie possède son propre DNA, le DNAm, qui ne code que pour une partie des protéines de la mitochondrie, et en particulier seulement 13 protéines de la chaîne respiratoire, 2 ARN ribosomiaux et 22 ARN de transfert (nécessaires à la synthèse des protéines mitochondriales), les autres protéines mitochondriales étant codées par le DNA nucléaire (Tuppen *et al*, 2010). Le DNAm est un DNA double brin, circulaire, qui n'a pas d'introns et ne possède pas de système de réparation, d'où la présence non exceptionnelle de mutations. Il est présent en plusieurs exemplaires dans chaque mitochondrie. Les phénomènes de ségrégation mitochondriale (distribution aléatoire des mitochondries au cours de la division cellulaire) et d'hétéroplasmie (pourcentage variable de DNAm muté d'une cellule et d'un tissu à l'autre), qui caractérisent la mitochondrie, expliquent l'importante hétérogénéité phénotypique des mutations du DNAm. La transmission du DNA mt est maternelle : seule la mère transmet son ADN mt à ses enfants.

Génétique des cytopathies mitochondriales

Différents types de mutations du DNAm ont été décrits (Mc Farland *et al*, 2010) : des mutations ponctuelles, des délétions simples, des délétions multiples, mais également des délétions du DNA mt. Les mutations ponctuelles et les délétions simples sont de transmission uniquement maternelle. Les délétions simples de grande taille sont le plus souvent

sporadiques, car seraient trop délétères pour être transmises. Les délétions et les délétions multiples du DNAm sont en général secondaires à des mutations de gènes du DNA nucléaire codant pour des protéines de synthèse du DNA mt : elles ont un mode de transmission mendélien, qui peut être selon les gènes impliqués, soit autosomique récessif, soit autosomique dominant. Le mode de transmission, sauf lorsqu'il est clairement maternel, ne peut donc constituer à lui seul un argument en faveur de l'origine mitochondriale d'une affection, et ce diagnostic peut être évoqué également dans les cas d'allure sporadique (délétion simple de grande taille notamment).

Certaines *mutations ponctuelles du DNA mt* ont été associées à des tableaux phénotypiques relativement stéréotypés (Schapira, 2012) : MELAS (*Mitochondrial encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke like episodes*) associé à la mutation A3243G, MERRF (*Myoclonic epilepsy with ragged red fibers*) associé à la mutation A8344G, NARP (*neurogenic Ataxia with rétinitis pigmentosa*) associé à la mutation T8993G ou C du gène de l'ATPase6, syndrome de Leigh (encephalopathie progressive associée à des lésions cérébrales des noyaux gris centraux et du tronc cérébral) associé à des mutations du gène de l'ATPase 6, LHON (*Leber hereditary optic neuropathy*) associé à différentes mutations G11778A, T14484C, G3460A...

Les *délétions simples du DNA mt* ont été initialement associées au syndrome de Kearns Sayre (ophtalmoplégie externe progressive, rétinite pigmentaire, ataxie, bloc de conduction cardiaque), ou chez le nourrisson au syndrome de Pearson (anémie sidérolitique, atteinte pancréatique ...).

Les **délétions multiples du DNAm** ou les **déplétions du DNAm** (Spinazzola *et al*, 2009) sont secondaires à des **mutations de gènes nucléaires** intervenant dans la synthèse ou la maintenance du DNAm. Parmi ces gènes, on peut citer celui de la thymidine phosphorylase, à l'origine du syndrome MNGIE (*Mitochondrial Neuro Gastro Intestinal Encephalopathy*), celui de la polymérase gamma (*POLG1*) impliqué dans le syndrome d'Alpers, le SANDO (Sensory Ataxic Neuropathy, dysarthria and ophthalmoparesis) mais aussi dans des tableaux d'ophtalmoplégie externe progressive, le gène *Twinkle* impliqué dans le MIRAS (*Mitochondrial Recessive Ataxia*) et le gène *ANTI*.

Enfin il existe des **mutations ponctuelles de gènes nucléaires** intervenant directement dans la synthèse des protéines mitochondriales et notamment de la chaîne respiratoire mitochondriale, ou de métabolismes associés. On peut citer les **déficits en coenz Q10** dont la synthèse fait intervenir plusieurs enzymes ou coenzymes dont les gènes peuvent chacun être le siège de mutations (Montero *et al*, 2007).

Mais l'hétérogénéité génétique de chacun des syndromes décrits et l'hétérogénéité phénotypique de chacune et des mutations décrites ont été démontrées. Ainsi, par exemple, au moins une quinzaine d'autres mutations du DNAm ou du DNA nucléaire (gène *POL1*) ont été décrites, associées à des tableaux de type MELAS plus ou moins purs (Sproule et Kaufman, 2008). De même les tableaux cliniques associés à la mutation A3243G peuvent être très polymorphes et pluri systémiques. Ainsi la multiplicité des tableaux phénotypiques et des mutations décrits conduit à privilégier actuellement une classification génétique des maladies mitochondriales (Horvarth

et al, 2006). Une complexité supplémentaire est liée au mode de transmission qui pour un même gène nucléaire, peut-être, en fonction de la mutation, autosomique dominant ou autosomique récessif. C'est le cas notamment du gène *POLG1*.

Quand faut-il évoquer le diagnostic de cytopathie mitochondriale ?

Une atteinte plurisystémique ou une atteinte neurologique pure mais touchant à la fois le Système Nerveux Central et le Système Nerveux Périphérique peuvent orienter vers le diagnostic de maladie mitochondriale.

Parmi **les signes extraneurologiques** certains sont particulièrement évocateurs : petite taille, présente par exemple selon les séries chez 35 à 50 % des patients porteurs de la mutation m.3243>G (Uusamaa *et al*, 2007 ; Sproule *et al*, 2009) ; la présence d'un diabète de type 2, dont il faut souligner qu'il peut, chez certains patients, survenir de manière isolée ou uniquement associé à une hypoaousie. Une cardiomyopathie, le plus souvent hypertrophique, non obstructive, peut révéler une maladie mitochondriale, voire en être la seule manifestation. Des troubles de la conduction, en particulier un syndrome de Wolff Parkinson White (Sproule *et al*, 2007), sont également décrits. Une atteinte rénale : protéinurie, tubulopathie de type syndrome de Toni Debré Fanconi ou atteinte glomérulaire est plus rare mais doit être recherchée de manière systématique au cours de l'évolution. Les symptômes gastroentérologiques sont aspécifiques avec parfois cependant des épisodes de pseudo-obstruction (Hirano *et al*, 1994). Un vitiligo, des modifications de la pigmentation cutanée, des lipomes sous cutanés ont également été rapportés.

Les signes neurologiques sont également extrêmement variés (Mc Farland *et al*, 2010) : encéphalopathie, crises épileptiques, myoclonies, *stroke like episodes* (correspondant à des épisodes neurologiques partiellement régressifs d'aphasie, d'hémianopsie ou de cécité corticale), démence, ataxie cérébelleuse, dystonie, hypoacousie progressive, migraine, polyneuropathie sensitive, myopathie ou intolérance musculaire à l'effort. C'est leur association qui oriente en général vers l'hypothèse mitochondriale. Une atteinte ophtalmologique associée, surtout s'il s'agit d'un ptosis ou d'une ophtalmoplégie, mais également d'une rétinite pigmentaire ou d'une atrophie optique, est très évocatrice.

Chez l'enfant, le syndrome neurologique le plus fréquent associé à une atteinte mitochondriale est le *syndrome de Leigh* (Leigh 1951) correspondant à une encéphalopathie aigüe ou subaigüe qui se traduit par un retard de développement avec régression survenant par paliers, parfois partiellement régressifs et qui est défini par la présence bilatérale et symétrique de lésions nécrotiques des ganglions de la base, du tronc cérébral et du cervelet (Finsterer, 2008). Les signes neurologiques sont une dystonie, une hypotonie, une ataxie, un nystagmus, une atrophie optique, des troubles de la déglutition et des troubles respiratoires.

Dans le domaine des mouvements anormaux, une ataxie cérébelleuse, la présence de myoclonies, d'une dystonie, associés ou non à des anomalies neuroradiologiques, peuvent révéler une cytopathie mitochondriale.

Une **ataxie cérébelleuse** est un signe fréquent et a été décrit dans plusieurs syndromes classiques comme le syndrome de Kearns Sayre, le MERRF, les tableaux de Ramsay Hunt

(ataxie cérébelleuse + épilepsie myoclonique) dont les cytopathies mitochondriales sont un des diagnostics étiologiques. L'ataxie cérébelleuse est en général associée à d'autres signes neurologiques ou extra neurologiques. Toutefois, une ataxie cérébelleuse prédominante est décrite notamment au cours des syndromes MIRAS (mitochondrial recessive ataxia), SANDO (Sensory Ataxic Neuropathy, Dysarthria, Ophthalmoparesis) ou IOSCA (Infantile onset spinocerebellar ataxia) associés à des mutations des gènes *POLG1* ou *Twinkle* (Hakonen *et al*, 2008, Finsterer, 2009). Une ataxie spastique récessive avec encéphalopathie a été associée récemment à des mutations du gène *MARS2* codant pour une methionyl-tRNA synthétase mitochondriale (Bayat *et al*, 2012) Ces syndromes font partie du diagnostic étiologique des ataxies cérébelleuses récessives (Anheim *et al*, 2012).

Vignette clinique 1 : Un homme de 48 ans, 4^{ème} d'une fratrie de 6 issue d'un mariage non consanguin, développa vers l'âge de 48 ans des troubles de l'équilibre attribués à une neuropathie axonale sensitive modérée. A l'âge de 57 ans, les troubles de l'équilibre s'étaient majorés et l'examen clinique révélait une ataxie cérébelleuse à prédominance axiale, une abolition des réflexes ostéotendineux aux membres inférieurs, et une discrète ophtalmoparésie asymptomatique. Un de ses frères était décédé dans un tableau étiqueté « maladie de Friedreich » sans confirmation génétique et une de ses sœurs était suivie en Neurologie pour une ataxie cérébelleuse associée à une atteinte cognitive modérée évoluant depuis l'âge de 38 ans et non étiquetée. L'IRM cérébrale montrait une atrophie

cérébelleuse modérée et l'étude du gène de la frataxine se révéla négative. L'association d'une ataxie cérébelleuse, d'une polyneuropathie, d'une discrète ophtalmoparésie, et d'une atteinte cognitive a conduit à évoquer l'hypothèse d'une cytopathie mitochondriale. Une biopsie musculaire révéla à l'étude histo-enzymologique la présence de plusieurs fibres Cox négatives. L'étude du DNA mt confirma la présence de délétions multiples du DNA mt, et 2 mutations pathogènes hétérozygotes du gène *POLG1* furent mises en évidence.

Les **myoclonies** dans le cadre d'une épilepsie myoclonique, associée ou non à un syndrome cérébelleux (syndrome de Ramsay Hunt) constituent un signe d'appel en faveur du diagnostic de cytopathie mitochondriale. Dans le syndrome MERRF qui débute le plus souvent dans l'enfance, mais dont il existe également des formes de l'adulte, les signes cardinaux sont des myoclonies, des crises épileptiques tonico-cloniques généralisées et une ataxie. Les myoclonies sont corticales (Zupanc et Legros, 2004), de nature épileptique, avec présence à l'EEG de polypointes et de pointes généralisées; il existe des potentiels évoqués géants. Des myoclonies corticales peuvent apparaître dans d'autres tableaux phénotypiques notamment au cours du syndrome de Leber (Nikoskelainen *et al*, 1995 ; La Morgia *et al*, 2008). Des myoclonies sous-corticales touchant les membres supérieurs et le chef ont été décrites chez quelques patients présentant un déficit en coenzyme Q10 lié à une mutation du gène *ADCK3* (ARCA2 ou autosomal recessive cerebellar ataxia 2) (Horvath *et al*, 2012).

Une **dystonie** est un signe classique du syndrome de Leigh, qui est défini par la présence bilatérale et symétrique de lésions nécrotiques des ganglions de la base, du tronc cérébral et du cervelet et dont il existe de rares formes de l'adulte (Finsterer, 2008). Des cas de dystonie associée à une atrophie optique dans le cadre d'une maladie de Leber (LHON plus syndrome) (Jun *et al*, 1994 ; Schoffner *et al*, 1995) ou de tableaux cliniques plus complexes associés à une mutation ponctuelle du DNA mt ou à des mutations de gènes nucléaires comme *POLG1* (Hinnell *et al*, 2012) sont décrits. Le syndrome Surdité Dystonie (ou syndrome de Mohr-Tranebjaerg) est une affection de transmission liée à l'X, qui se manifeste par l'association d'une surdité, de troubles visuels, d'une dystonie et de manière variable d'une ataxie, de signes pyramidaux et cognitifs, qui s'installent progressivement ; il est lié à des mutations d'un gène nucléaire (*DDP1/TIMM8A*) codant pour une protéine de la membrane interne de la mitochondrie (Blesa *et al*, 2007). Le cas particulier de l'ARCA2, ataxie récessive liée à une mutation du gène *ADCK3*, à l'origine d'un déficit en coenzyme Q10, au cours de laquelle une dystonie peut être présente (vignette 2) peut être souligné (Horvath *et al*, 2012). Le diagnostic de cytopathie mitochondriale mérite d'être évoqué devant une dystonie si elle est associée à une altération ou une détérioration cognitive, à des troubles oculomoteurs, et bien sûr en cas de tout autre signe neurologique central ou périphérique.

Vignette clinique 2 : Un patient présente depuis l'âge de 2 ans une maladresse. A l'âge de 6 ans, des troubles de l'écriture, crispée et maladroite, sont constatés. A l'âge de 25 ans, il présente

également des troubles de l'équilibre qui ont été d'installation progressive. L'examen neurologique note une ataxie cérébelleuse modérée, une dystonie de fonction (crampe des écrivains), quelques myoclonies éparses et un tremblement du chef. Après exclusion des principales causes d'ataxie récessive, le diagnostic d'ARCA2 liée à 2 mutations hétérozygotes du gène ADCK3 est posé.

Les autres mouvements anormaux sont plus rares. Un **tremblement postural** est décrit dans le syndrome de Leber (Nikoskelainen *et al*, 1995). Une **chorée** permanente ou paroxysmique a été décrite en association avec des anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale (Caer *et al*, 2005) ou dans des tableaux plus sévères avec altération cognitive chez l'enfant, dans le cadre d'un syndrome de Leigh (Thyagarajan *et al*, 2008). Des mutations du gène HSD17B10, localisé sur le chromosome X, et codant pour une enzyme mitochondriale, sont à l'origine de tableaux de retard mental lié à l'X avec choréo-athétose et troubles du comportement (Yang *et al*, 2007). Un **syndrome parkinsonien** asymétrique dopa sensible apparu plusieurs années après une ophtalmoplégie externe progressive a été décrit en association avec différentes mutations des gènes nucléaires *POLG1* (Invernizzi *et al*, 2008) ou *Twinkle* (Baloh *et al*, 2007), responsables de délétions multiples du DNAm. Un syndrome parkinsonien juvénile, plus atypique avec tremblement postural et polyneuropathie a été rapporté chez 2 sœurs porteuses de deux mutations *POLG1* (Davidzon *et al*, 2006).

Comment confirmer le diagnostic de cytopathie mitochondriale

Les **lésions neuroradiologiques** sont fréquentes dans les formes touchant le système nerveux central, mais certaines anomalies radiologiques peuvent être asymptomatiques.

Les anomalies les plus spécifiques des cytopathies mitochondriales sont les anomalies des noyaux gris centraux (putamen, pallidum), du thalamus, du pont, des noyaux dentelés: calcifications visibles au scanner et hypersignaux T2 bilatéraux apparaissant en hyposignal sur les séquences pondérées en T1. Ces anomalies sont notamment trouvées dans le syndrome de Leigh (figures 2 et 3). Des anomalies diffuses de la substance blanche réalisant un aspect de leucoencéphalopathie, parfois asymptomatiques, sont plus souvent décrites en cas de mutation de gènes nucléaires (Wong, 2012) notamment dans le syndrome MNGIE (Hirano *et al*, 1994) (figure 4). Lors des stroke like épisodes, des hypersignaux ne correspondant pas à des territoires vasculaires sont observés sur les séquences en diffusion (ils se traduisent par une augmentation du coefficient de diffusion alors que ce coefficient est diminué dans les accidents vasculaires cérébraux). A distance d'un épisode aigu, il existe souvent des hypersignaux corticaux, épargnant la substance blanche profonde, préférentiellement localisés dans les territoires occipitaux et pariétaux, asymétriques (figure 1). L'angio-IRM est normale.

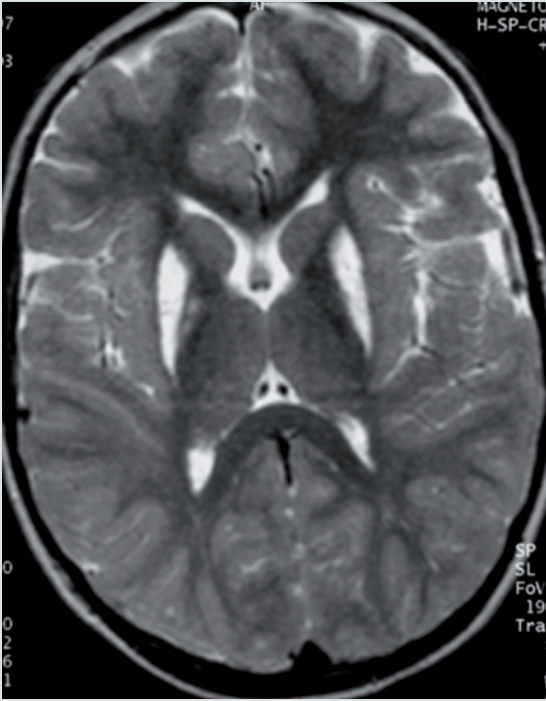


Figure 2 : IRM cérébrale :
Hypersignal T2 noyaux lenticulaires
dans un syndrome de Leigh



Figure 3 : TDM cérébral.
calcifications bilatérales des noyaux
gris centraux dans syndrome de Leigh

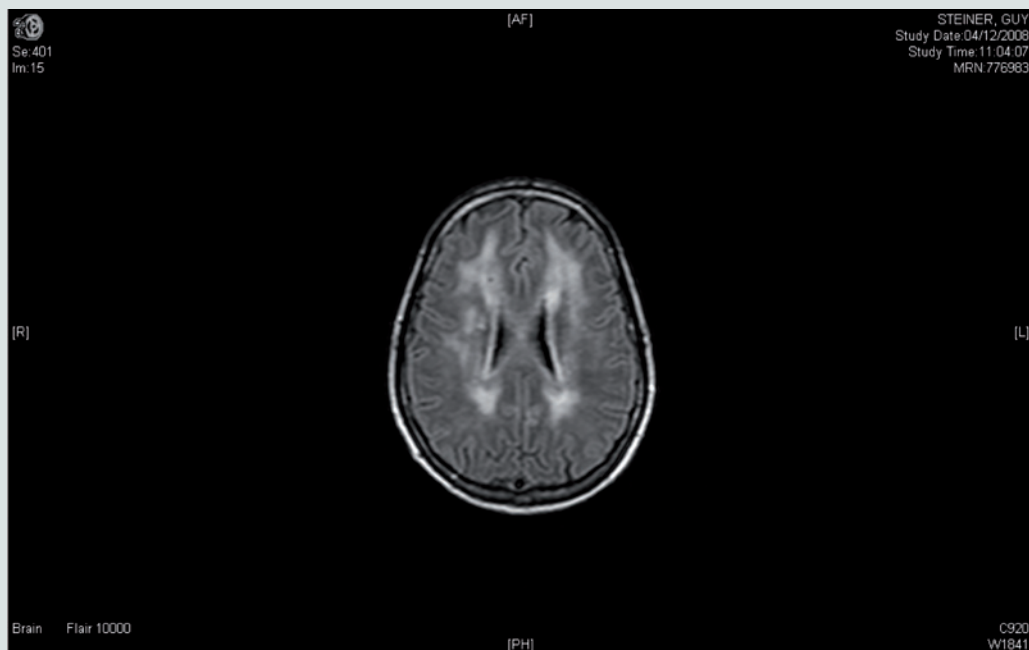


Figure 4 : IRM cérébral FLAIR chez un patient présentant un syndrome MNGIE : multiples foyers hyperintenses, confluents de la substance blanche périventriculaire, profonde et sous-corticale

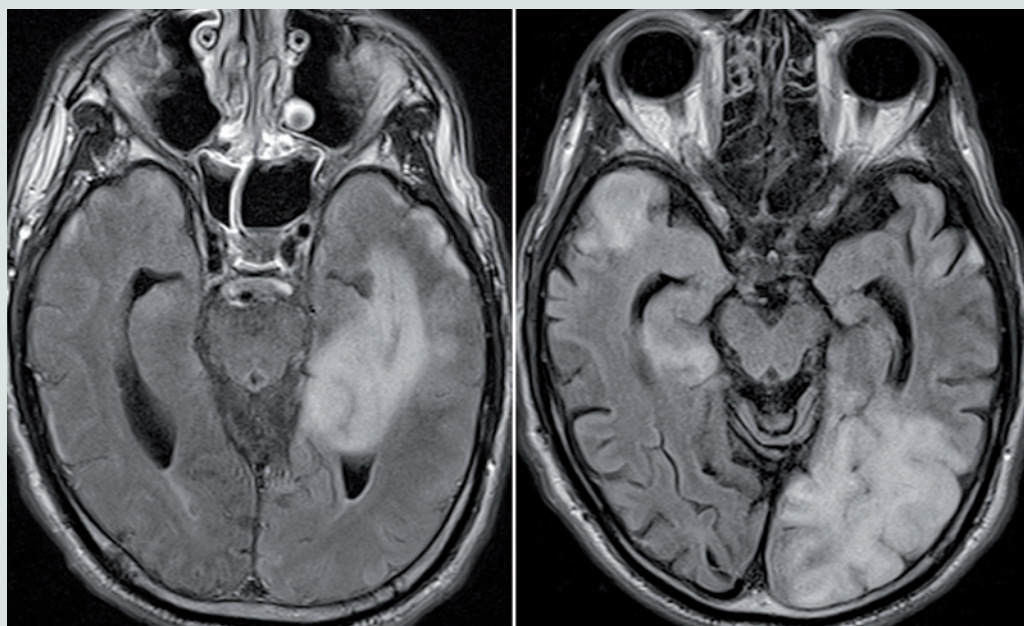


Figure 1 : IRM d'un patient de 48 ans atteint de MELAS (à gauche) syndrome confusionnel (à droite) 3 semaines plus tard

Les anomalies radiologiques observées au cours des cytopathies mitochondriales peuvent aussi être moins spécifiques (Friedman *et al*, 2010): atrophie cortico-sous-corticale, anomalies aspécifiques des noyaux gris centraux et de la substance blanche. Des hypersignaux médullaires et du tronc cérébral sont décrits dans le syndrome « leucoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation » associés à des mutations du gène *DARS2* codant pour une aspartyl tRNA synthétase mitochondriale, se manifestant dès l'enfance par des signes ataxiques et pyramidaux (Van der Knaap *et al*, 2003 ; Scheper *et al*, 2007).

La spectro IRM révèle des Anomalies biologiques : une élévation du pic de N acétylaspartate et présence d'un pic de lactate (Friedman *et al*, 2010).

Anomalies biologiques : Une élévation du taux de lactates ou de pyruvates dans le sérum ou le liquide céphalorachidien est un argument d'orientation supplémentaire, mais son absence n'exclut pas le diagnostic de maladie mitochondriale. De même, une augmentation du taux de lactate, qui reflète la défaillance du métabolisme aérobie du glucose, peut se rencontrer dans d'autres maladies métaboliques (troubles du cycle de l'urée ou du cycle de Krebs, troubles du métabolisme des acides aminés, des acides gras, du glycogène...), dans des situations de souffrance cérébrale aiguë (crises épileptiques, méningites, encéphalites, ischémie cérébrale...) ou dans certains affections systémiques (sepsis, choc, insuffisance rénale...) (Haas *et al*, 2007). Enfin, un garrot trop serré ou un prélèvement réalisé immédiatement après un exercice peuvent occasionner de faux positifs...

Le diagnostic de certitude est a priori génétique, et si le phénotype est très évocateur d'un syndrome donné, la recherche de la mutation qui y est le plus fréquemment associée peut être réalisée : par exemple recherche de la mutation A3243G du DNAm en cas de MELAS, recherche d'une mutation du gène *POLG1* en cas de SANDO, recherche de mutations ponctuelles du DNAm en cas de syndrome de Leber (LHON). Cependant, du fait du polymorphisme génétique dans la plupart de ces syndromes, même lorsqu'ils sont bien caractérisés, et du caractère inconstant des mutations du DNA mt dans un tissu donné (phénomène d'hétéroplasmie), et donc dans les lymphocytes, une étude négative n'exclut pas le diagnostic.

La mutation peut être recherchée dans certains cas dans d'autres organes : cellules épithéliales urinaires en cas de MELAS, biopsie hépatique en cas d'atteinte hépatique.

Mais le plus souvent, qu'il y ait ou non une atteinte musculaire clinique ou électromyographique, une biopsie musculaire est le premier temps de la confirmation du diagnostic permettant la recherche de signes histologiques évocateurs, mais aussi une étude biochimique de la chaîne respiratoire mitochondriale et une étude génétique du DNA mt. (Mc Farland *et al*, 2010).

L'étude histologique (trichrome de Gomori) peut confirmer le dysfonctionnement mitochondrial et trouver la présence de fibres rouges déchiquetées qui correspondent à des fibres où existe une prolifération mitochondriale anormale. En l'absence de fibres rouges déchiquetées ou d'accumulation sous-sarcolemmique de mitochondries, la présence en *histoenzymologie*, d'un excès de fibres mar-

quées par la succinate-deshydrogénase, et de fibres COX (cytochrome c oxydase) négatives témoigne de l'hétéroplasmie et constitue un argument fort pour le diagnostic (figures 5 et 6). Ces éléments histologiques ne sont cependant pas pathognomiques et doivent être interprétés en fonction de leur nombre : en

faible quantité, ils peuvent être le reflet de l'âge. Une étude histologique négative n'exclut pas non plus le diagnostic (hétéroplasmie) et doit dans tous les cas être complétée par une étude biochimique et génétique réalisée à partir du muscle.

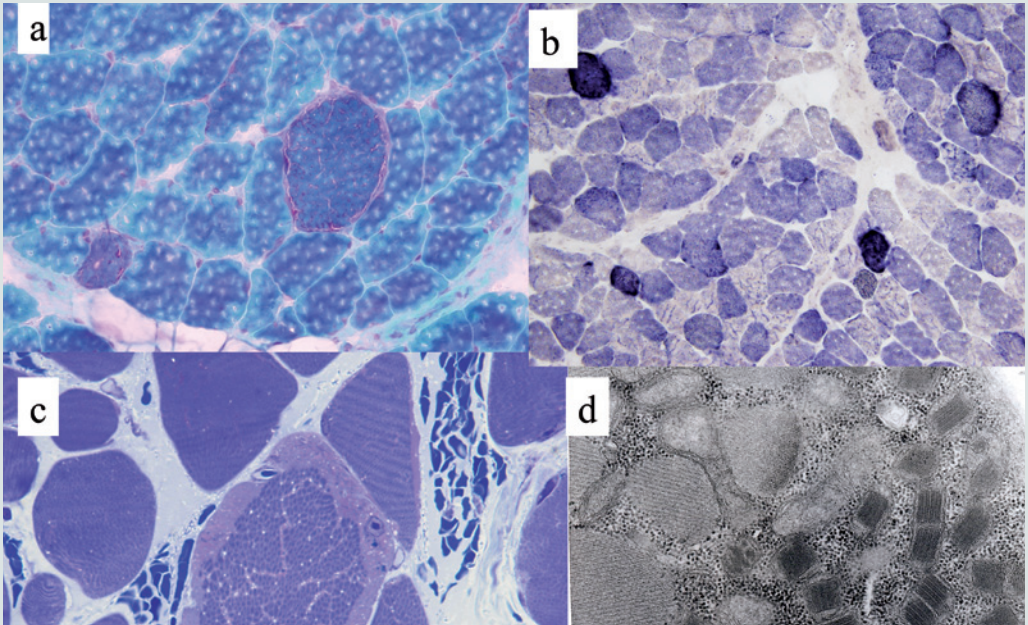


Figure 5 : exemple de biopsie musculaire chez une patiente présentant un syndrome MELAS (a) MO excès de granulations intermyofibrillaires ou sous sarcolemniques rouges à la coloration au Trichrome de Gomori x400 (b) histoenzymologie x200 fibres musculaires hyperactives pour la succinate-deshydrogénase (c) coupes semi-fines (toluidine x1000) : (d) ME x6300 : accumulation sous-sarcolemnique et intermyofibrillaire de mitochondries inclusion paracrystalline présente au sein de mitochondries géantes.

L'étude biochimique de la chaîne respiratoire est réalisée dans des laboratoires spécialisés, à partir d'un fragment de muscle préalablement congelé à -80. La présence d'un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire constitue un argument supplémentaire pour la réalisation à partir du muscle, d'une étude du DNA mt ; elle permet également d'orienter la

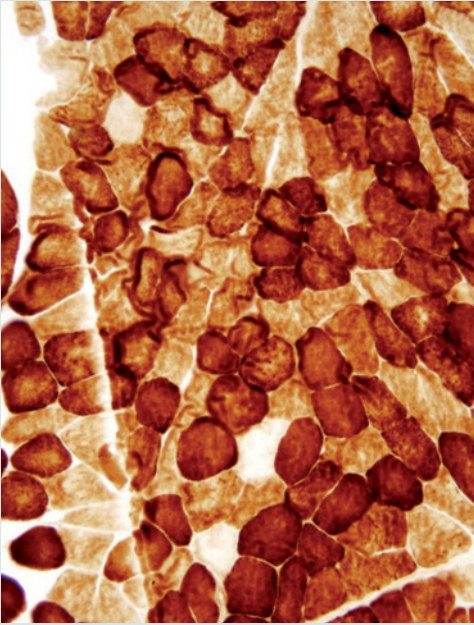


Figure 6 : Biopsie musculaire chez un patient présentant une mutation du gène POLG1. Etude histoenzymologique (cytochrome oxydase COX) : présence de 3 fibres COX négative.

recherche des anomalies génétiques. Ainsi un déficit en coenzyme Q10 ou un déficit localisé à tel ou tel complexe de la chaîne respiratoire peut orienter en priorité vers certains gènes. Mais une étude biochimique de la chaîne respiratoire normale n'exclut pas non plus le diagnostic de maladie mitochondriale et en présence d'arguments cliniques ou paracliniques évocateurs, une étude du DNAmt à partir du prélèvement musculaire sera réalisée. Elle sera adaptée à chaque cas clinique, car il est impossible de réaliser un séquençage complet du DNA mt. Elle peut révéler une mutation ponctuelle, une délétion simple, des délétions multiples ou un syndrome de déplétion du DNAmt. Les délétions multiples et les déplétions du DNAmt orientent vers une mutation d'un gène nucléaire.

Conseil génétique : Il n'est possible que lorsque la mutation impliquée est précisée. En effet, seules les mutations ponctuelles et les délétions simples de petite taille du DNA mt ont un mode de transmission maternelle. Les phénomènes de ségrégation mitotique et d'hétéroplasmie sont à l'origine d'une grande hétérogénéité phénotypique au sein d'une même famille. Les délétions simples de grande taille du DNA mt sont en général non transmises. La transmission des syndromes associés à des délétions multiples ou à des déplétions du DNA mt dépend du gène nucléaire impliqué. Elle peut être selon les cas autosomique récessive ou dominante.

Traitement des cytopathies mitochondriales

Les possibilités thérapeutiques, en dehors d'une prise en charge symptomatique, de la prise en charge du diabète ou d'une éventuelle

atteinte cardiaque, sont quasi inexistantes (Aure et Lombes, 2007 ; Rahman *et al*, 2009). L'utilisation dans les déficits de la chaîne respiratoire, de la riboflavine, de la carnitine ou de l'ubiquinone a été proposée car permettant théoriquement d'améliorer l'entrée ou le transfert des électrons dans cette chaîne. Cependant aucune étude n'en a démontré l'efficacité. Certains antiépileptiques, comme l'acide valproïque ou le phénobarbital doivent être utilisés avec prudence. Dans l'hypothèse d'un mécanisme endothélial (angiopathie des petits vaisseaux), et devant la constatation d'un déficit en L arginine, un traitement par L arginine par voie IV à la phase aiguë des *stroke like episodes* en faciliterait la récupération et en chronique per os en diminuerait la sévérité (Koga *et al*, 2006).

Remerciements :

au Dr Béatrice Lannes (Service de Neuropathologie, hôpital de Hautepierre, Strasbourg) pour les images de biopsie musculaire, au Pr Jean Louis Dietemann (Service de Neuroradiologie, Hôpital de hautepierre, Strasbourg) pour les IRM cérébrales et au Dr Mathieu Anheim (Service de Génétique et Cytogénétique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris) pour la vignette 2.

RÉFÉRENCES :

Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. *N Engl J Med* 2012;16:636-46.

Auré K, Lombès A. Approche diagnostique des maladies mitochondriales à présentation neurologique. *Rev Neurol* 2007;163:254-63.

Baloh RH, Salavaggione E, Milbrandt J, Pestronk A. Familial parkinsonism and ophthalmoplegia from a mutation in the mitochondrial DNA helicase *twinkle*. *Arch Neurol* 2007;64:998-1000.

Bayat V, Thiffault I, Jaiswal M, Tétreault M, Donti T, Sasarman F, Bernard G, Demers-Lamarche J, Dicaire MJ, Mathieu J, Vanasse M, Bouchard JP, Rioux MF, Lourenco CM, Li Z, Haueter C, Shoubridge EA, Graham BH, Brais B, Bellen HJ. Mutations in the mitochondrial methionyl-tRNA synthetase cause a neurodegenerative phenotype in flies and a recessive ataxia (ARSAL) in humans. *PLoS Bio.* 2012;10:1001288.

Blesa JR, Solano A, Briones P, Prieto-Ruiz JA, Hernández-Yago J, Coria F. Molecular genetics of a patient with Mohr-Tranebjaerg Syndrome due to a new mutation in the *DDP1* gene. *Neuromolecular Med* 2007;9:285-91.

Caer M, Viala K, Levy R, Maisonobe T, Chochon F, Lombès A, Agid Y. Adult-onset chorea and mitochondrial cytopathy. *Mov Disord* 2005;20:490-2.

Davidzon G, Greene P, Mancuso M, Klos KJ, Ahlskog JE, Hirano M, Di Mauro S. Early-onset familial parkinsonism due to POLG mutations. *Ann Neurol* 2006;59:859-62.

Elliott HR, Samuels DC, Eden JA, Relton CL, Chinnery PF. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am J Hum Genet* 2008;83:254-60.

Finsterer J. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. *Pediatr Neurol* 2008;39:223-35.

Finsterer J. Mitochondrial ataxias. *Can J Neurol* 2009;36:543-53.

Friedman SD, Shaw DW, Ishak G, Gropman AL, Saneto RP. The use of neuroimaging in the diagnosis of mitochondrial disease. *Dev Disabil Res Rev* 2010;162:129-35.

Haas RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP et al. Mitochondrial disease : a practical approach for primary care physicians. *Pediatrics* 2007;120:1326-33.

Hakonen AH, Goffart S, Marjavaara S, Paetau A, Cooper H, Mattila K, Lampinen M, Sajantila A, Lönnqvist T, Spelbrink JN, Suomalainen A. Infantile-onset spinocerebellar ataxia and mitochondrial recessive ataxia syndrome are associated with neuronal complex I defect and mt DNA depletion. *Hum Mol Genet* 2008;17:3822-35.

Hinnell C, Haider S, Delamont S, Clough C, Hadzic N, Samuel M. Dystonia in mitochondrial spinocerebellar ataxia and epilepsy syndrome associated with novel recessive POLG mutations. *Mov Disord* 2012;27:162-3.

Hirano M, Silvestri G, Blake DM, Lombes A, Minetti C, Bonilla E, Hays AP, Lovelace RE, Butler I, Bertorini TE et al. Mitochondrial neurogastrointestinalencephalomyopathy (MNGIE) : clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology* 1994;44:721-7.

Horvath R, Czermin B, Gulati S, Demuth S, Houge G, Pyle A, Dineiger C, Blakely EL, Hassani A, Foley C, Brodhun M, Storm K, Kirschner J, Gorman GS, Lochmüller H, Holinski-Feder E, Taylor RW, Chinnery PF. Adult-onset cerebellar ataxia due to mutations in CABC1/ADCK3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:174-8.

Horvath R, Hudson G, Ferrari G et al. Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene. *Brain* 2006;129:1674-84.

Invernizzi F, Varanese S, Thomas A, Carrara F, Onofri M, Zeviani M. Two novel POLG1 mutations in a patient with progressive external ophthalmoplegia, lévodopa-responsive pseudo-orthostatic tremor and parkinsonism. *Neuromuscul Disord* 2008;18:460-4.

Jun AS, Brown MD, Wallace DC. A mitochondrial DNA mutation at nucleotide pair 14459 of the NADH dehydrogenase subunit 6 gene associated with maternally inherited Leber hereditary optic neuropathy and dystonia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:6206-10.

Koga Y, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T. MELAS and L-arginine therapy : pathophysiology of stroke-like episodes. *Ann NY Acad Sci* 2010;1201:104-10.

La Morgia C, Achilli A, Iommarini L, Barboni P, Pala M, Olivieri A, Zanna C, Vidoni S, Tonon C, Lodi R, Vetru-gno R, Mostacci B, Liguori R, Carroccia R, Montagna P, Rugolo M, Torroni A, Carelli V. Rare mtDNA variants in Leber hereditary optic neuropathy families with recurrence of myoclonus. *Neurology* 2008;70:762-70.

Leigh D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1951;14:216-21.

McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. The neurology of mitochondrial DNA disease. *Lancet Neurol* 2002;1:343-51.

McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. A neurological perspective on mitochondrial disease. *Lancet Neurol* 2010;9:829-40.

Montero R, Pineda M, Aracil A, Vilaseca MA, Briones P, Sánchez-Alcázar JA, Navas P, Artuch R. Clinical, biochemical and molecular aspects of cerebellar ataxia and Coenzyme Q10 deficiency. *Cerebellum* 2007;6:118-22.

Nikoskelainen EK, Marttila RJ, Huoponen K, Juvonen V, Lamminen T, Sonninen P, Savontaus ML. Leber's "plus" : neurological abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:160-4.

Rahman S, Hanna MG. Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders : diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:943-53.

Santos R, Lefevre S, Sliwa D, Seguin A, Camadro JM, Lesuisse E. Friedreich ataxia : molecular mechanisms, redox considerations and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2010;13:651-90.

Schaefer AM, McFarland R, Blakely El et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol* 2008;63:35-9.

Schapira AHV. Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2008;7:97-109.

Schapira AHV. Mitochondrial diseases. *Lancet* 2012;379:1825-34.

Scheper GC, van der Klok T, van Andel RJ, van Berkel CG, Sissler M, Smet J, Muravina TI, Serkov SV, Uziel G, Bugiani M, Schiffmann R, Krägeloh-Mann I, Smeitink JA, Florentz C, Van Coster R, Pronk JC, van der Knaap MS. Mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. *Nat Genet* 2007;39:534-9.

Shoffner JM, Brown MD, Stugard C, Jun AS, Pollock S, Haas RH, Kaufman A, Koontz D, Kim Y, Graham JR, et al. Leber's hereditary optic neuropathy plus dystonia is caused by a mitochondrial DNA point mutation. *Ann Neurol* 1995;38:163-9.

Spinazzola A, Invernizzi F, Carrara F, Lamantea E, Donati A, Dirocco M, Giordano I, Meznaric-Petrusa M, Baruffini E, Ferrero I, Zeviani M. Clinical and molecular features of mitochondrial DNA depletion syndromes. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:143-58.

Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes : basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1161:601.

Sproule DM, Kaufmann P, Engelstad K, Starc TJ, Hordof AJ, De Vivo DC. Wolff-Parkinson-White syndrome in Patients With MELAS. *Arch Neurol* 2007;64:1625-7.

Thyagarajan D, Shanske S, Vazquez-Memije M, De Vivo D, DiMauro S. A novel mitochondrial ATPase 6 point mutation in familial bilateral striatal necrosis. *Ann Neurol* 1995;38:468-72 - 2008;1142:133-58.

Tuppen HA, Blakely EL, Turnbull DM, Taylor RW. Mitochondrial DNA mutations and human disease. *Biochim Biophys Acta* 2010;1797:113-28.

Uusimaa J, Moilanen JS, Vainionpää L, Tapanainen P, Lindholm P, Nuutinen M, Löppönen T, Mäki-Torkko E, Rantala H, Majamaa K. Prevalence, segregation, and phenotype of the mitochondrial DNA 3243A>G mutation in children. *Ann Neurol* 2007;62:278-87.

van der Knaap MS, van der Voorn P, Barkhof F, Van Coster R, Krägeloh-Mann I, Feigenbaum A, Blaser S, Vles JS, Rieckmann P, Pouwels PJ. A new leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate. *Ann Neurol* 2003;53:252-8.

Wong LJ. Mitochondrial syndromes with leukoencephalopathies. *Semin Neurol* 2012;32:55-61.

Yang SY, He XY, Miller D. HSD17B10: a gene involved in cognitive function through metabolism of isoleucine and neuroactive steroids. *Mol Genet Metab* 2007;92:36-42.

Zupanc ML, Legros B. Progressive myoclonic epilepsy. *Cerebellum* 2004;3:156-71.

ADRESSES POUR CORRESPONDANCE :

Christine Tranchant - Service de Neurologie - Hôpitaux Universitaires - Hôpital de Hautepierre -
1 avenue Molière – FR/67100 STRASBOURG – E-mail : christine.tranchant@chru-strasbourg.fr



images & commentaires

M. ANHEIM, D. MALTETE

CMA DU 08.02.2012 (PARIS)

CAS N°1 :

J. HORVATH (Genève)

_Vidéo :

Il s'agit d'un patient de 51 ans, connu pour une hypercholestérolémie familiale, une cardiopathie ischémique avec 2 stents coronaires (1998, 2008), traité par aspirine et clopidogrel. En octobre 2010, suite à une chute à moto, il a été amené à l'Hôpital avec discrète dysarthrie et parésie faciale inférieure droite. Au CT cérébral on a trouvé un AVC hémorragique mésencéphalique gauche s'étendant dans la région du n. sous-thalamique. Durant la première semaine de son hospitalisation, on décrivait une attitude dystonique du pied et de la main droite.

Une année après l'AVC, le patient se plaint d'une maladresse de son bras droit et de mouvements involontaires sous forme de secousses, ainsi qu'une crispation de sa main par exemple lors qu'il écrit ou quand il utilise un tournevis, la souris de l'ordinateur etc. Il se blesse avec la brosse à dent, lâche des objets, renverse le café. Pas de plainte au niveau du membre inférieur, pas de sensation anormale. Essai de la gaba-

pentine 1800 mg/j sans effet et l'amantadine 200 mg/j sans effet et mal toléré.

A l'examen clinique, on observe des mouvements involontaires, relativement brusques, irréguliers, proximaux et distaux du membre supérieur droit, lors de maintien d'une posture ou en action, parfois avec perte du tonus. Le tonus musculaire est normal, la force de l'extension du coude et du poignet est à M4+ à droite, conservée ailleurs. Pas d'hypo-bradykinésie, mais des secousses parasitent les mouvements alternés. Imprécision lors de l'épreuve index-index sans franche dysmétrie mais plutôt à cause des secousses myocloniques. Aucun trouble sensitif.

_Discussion :

Les mouvements anormaux lors d'une lésion du n. sous-thalamique sont le plus souvent un hémiballisme ou une chorée contralatérale à la lésion, mais une hémidystonie et des spasmes toniques ont été également décrits dans les lésions de la région sous-thalamique. Les myoclonies positives et négatives ont été reportées après des lésions situées au thalamus mais pas au n. sous-thalamique.

_Références :

Chung *et al.* Hemichorea after stroke: clinical-radiological correlation. *J Neurol* 2004.

Garcia-Ruiz *et al.* Subthalamic Lesion and Paroxysmal Tonic Spasms. *Mov Disord* 2003.

Lee, Marsden. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord* 1994.

_DM :

Dans ce cas il est difficile d'établir une corrélation anatomo-clinique stricte entre la présence des myoclonies et l'atteinte du noyau sous-thalamique (NST). En effet, le saignement intracrânien est étendu, par conséquent il est vraisemblable que plusieurs structures susceptibles d'être à l'origine de mouvements anormaux involontaires, aient été lésées. En l'occurrence, une atteinte conjointe du thalamus, du NST et de la partie haute du tronc cérébral semble plausible et suffisante pour expliquer la présentation clinique polymorphe, associant dystonie et myoclonie.

CAS N°2 :

**JP BRANDEL,
N. PAATE-KARSENTI (Paris)**

.....

_Vidéo :

Une patiente de 48 ans est admise, en urgence, dans le service de neurologie de la Fondation Ophthalmologique Rothschild, le 16 janvier 2012, pour un déficit sensitivo-moteur de l'hémicorps droit avec dysarthrie, d'apparition aiguë. De manière simultanée, des mouvements involontaires du visage et de la langue sont apparus.

Les antécédents médicaux se résument à une hypertension artérielle traitée par lercanidipine pris de manière irrégulière.

D'autre part, la patiente a reçu une ampoule IV de métoclopramide le 14 janvier 2012, soit 2 jours avant l'apparition des mouvements involontaires du visage, pour des nausées liées à un traitement antibiotique, reçu comme traitement d'une infection urinaire.

L'IRM encéphalique montre une lésion ischémique thalamique gauche.

Quelle est la cause de ces mouvements anormaux de la face : dyskinésies aiguës ou tardives des neuroleptiques ? La lésion ischémique thalamique peut-elle être en cause ?

_DM :

Vasculaire ou iatrogène ? C'est le temps qui décide !

En effet, souvenons-nous que l'apparition des mouvements anormaux d'origine vasculaire est le plus souvent différée de quelques semaines à plusieurs années après l'événement initial. Dans le cas particulier des lésions thalamiques postéro-latérales, les mouvements anormaux de type dystonique sont typiquement controlatéraux à la lésion et succèdent aux troubles sensitifs. Ils prédominent habituellement au niveau de la main mais ils peuvent également toucher la face. Dans de rares cas, l'association de mouvements choréiformes bilatéraux des membres supérieurs intéressant également la langue a été décrit dans les infarctus paramédian du thalamus. Dans l'observation qui nous est présentée, la lésion thalamique unilatérale et la coïncidence de mouvements de la face rends donc improbable l'hypothèse vasculaire.

En revanche, les dyskinésies induites par les neuroleptiques affectent typiquement la face et peuvent apparaître de manière aiguë ou différée les 48H. C'est le diagnostic le plus vraisemblable.

Lee MS, Marsden CD. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. Mov Disord. 1994 Sep;9(5):493-507.

CAS N°3 :

S. GUEY (Paris)

_Vidéo :

Il s'agit d'une patiente sans antécédents familiaux présentant un tremblement de repos apparu à l'âge de 14 ans, lent, dopasensible et d'aggravation progressive. A l'examen, on note également une dystonie généralisée modérée, des troubles oculomoteurs supra nucléaires dans la verticalité (saccades lentes et hypométriques vers le bas), une discrète ataxie posturale et une dysarthrie. L'examen général est normal (y compris dermatologique). L'enregistrement du tremblement confirme l'existence d'un tremblement lent (3,6 Hz) de repos, modulé en fuseau par le calcul mental. L'IRM cérébrale, le DAT-scan, le LCR avec dosage des neurotransmetteurs et l'ensemble du bilan biologique métabolique sont normaux à l'exception d'une augmentation de l'alpha-foeto-protéine. L'enquête génétique et le caryotype ont permis de poser le diagnostic d'ataxie-télangiectasie, qui s'exprime donc ici dans une forme atténuée.

_Références :

Verhagen *et al.* Clinical spectrum of ataxia-télangiectasia in adulthood. Neurology 2009.

_DM :

Dans sa forme la plus complète, l'ataxie télangiectasie se caractérise par l'association de signes neurologiques, de télangiectasies, d'une sensibilité accrue aux infections et d'un risque augmenté de cancers. La maladie débute habituellement vers l'âge de 1 à 2 ans par des mouvements anormaux de la tête et des troubles de l'équilibre, puis de la prononciation et des mouvements oculaires. Les télangiectasies cutanéomuqueuses apparaissent entre 3 et 6 ans. Plus tardivement, vers 9-10 ans, vont apparaître un tremblement d'action fréquemment associé à une choréoathétose. Cette maladie récessive autosomique est due à l'inactivation par mutation du gène ATM (11q22.3). Ce gène dont l'expression est ubiquitaire, code pour une protéine kinase jouant un rôle clé dans le contrôle de la réparation des cassures double-brin de l'ADN, notamment dans les cellules de Purkinje cérébelleuses et dans les cellules endothéliales (cérébrales, cutanées et conjonctivales). Un diagnostic clinique précoce est difficile à établir, mais peut être confirmé par l'augmentation quasi constante de l'alpha-foetoprotéine sérique et par la cytogénétique (translocations 7-14).

CMA DU 05.04.2012 (DANS LE CADRE DES JNLF DE NICE)

CAS N°1 :**A. TANGA, H. EMOND, A. ZACHARIA,
P. BURKHARD, P. POLLAK (Genève)****_Vidéo :**

Il s'agit d'une patiente de 75 ans connue pour un BPCO qui consulte les urgences en raison d'une perte de l'autonomie motrice. L'examen clinique relève la présence de myoclonies généralisées, spontanées et d'action asynchrones de tout le corps, plus importantes aux membres supérieurs, ainsi que des postures dystoniques du cou, du tronc et du pied à droite. La patiente mentionne avoir eu des myoclonies depuis l'enfance mais sans répercussion socio-professionnelle. Elle présente une augmentation des myoclonies dans les suites du décès de son mari. Anamnestiquement, il y aurait également eu une aggravation de la symptomatologie lors du décès de son frère 2 ans plus tôt. L'anamnèse familiale est positive, avec son père qui avait probablement des myoclonies. Nous n'avons aucune cause secondaire expliquant les symptômes notamment pas de troubles métaboliques et avons exclu une origine médicamenteuse. L'IRM est dans la norme. Elle ne présente pas de troubles cognitifs à l'évaluation neuropsychologique. L'EEG est sans élément irritatif. Un test à l'alcool est effectué qui est concluant avec diminution des myoclonies.

Divers traitements ont été essayés notamment valproate, lévétiracétam, piracetam sans réel amélioration. Les symptômes ont bien répondu au clonazépam mais nous avons été limités en

raison de complications respiratoires. Actuellement la patiente est sous oxybate de sodium avec une bonne réponse clinique.

_Diagnostic :

La patiente présente un syndrome de myoclonus-dystonia répondant à l'alcool avec une anamnèse familiale positive. La mutation c.289C>T (p.Arg97X) de l'exon 3 du gène SGCE de manière hétérozygote est retrouvée à l'analyse génétique, posant le diagnostic du syndrome myoclonus-dystonia.

_Discussion :

Le syndrome myoclonus-dystonia est une maladie autosomique dominante avec mutation sur le gène ϵ -sarcoglycan sur le chromosome 7. La pénétrance est incomplète en raison de l'empreinte parentale avec inactivation de l'allèle maternel de manière incomplète. Les caractéristiques cliniques du syndrome sont la présence de myoclonies brèves, présentes au repos aggravées à l'action. Y est associée une dystonie de sévérité variable. Le début des symptômes survient dans la première ou seconde décennie, mais des débuts plus tardifs ont été décrits. Différents traitements ont été utilisés incluant notamment les benzodiazépines, les antiépileptiques. Il a aussi été décrit des résultats satisfaisants avec l'oxybate de sodium même si le mécanisme reste peu clair, l'action étant probablement médiée par les récepteurs GABA-B. Nous avons trouvé le cas de cette patiente intéressant en raison de l'aggravation de la symptomatologie à un âge avancé et de la réponse à l'oxybate de sodium sans effet secondaire.

_Références :

Borg M. Myoclonies. EMC-neurologie 2005;105-32.

Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F, Apartis E, Grabli D, Roze E. Myoclonus-Dystonia : an update. *Mov Disord* 2009;24:479-89.

Priori A, Bertolasi L, Pesenti A, *et al.* γ -Hydroxybutyric acid for alcohol-sensitive myoclonus with dystonia. *Neurology* 2000;54:1706.

Frucht SJ, Bordelon Y, Houghton WH, Reardon D. A pilot tolerability and effects trial of sodium oxybate in ethanol-responsive movement disorders. *Mov Disord* 2005;20 :1330-7.

_DM :

Voici l'illustration d'un syllogisme suisse ou subsumption : l'alcool est efficace sur la dystonie myoclonique. Or l'oxybate de sodium est efficace dans l'alcool-dépendance. Donc l'oxybate de sodium est efficace sur la dystonie myoclonique!

Pour mémoire, rappelons que l'oxybate de sodium est un composé endogène, métabolite du GABA, initialement utilisé comme adjuvant anesthésique dans des interventions mineures. Par la suite, il est commercialisé dans de nombreux pays pour le traitement de la narcolepsie-cataplexie mais aussi en Italie et en Autriche pour le traitement de l'alcool-dépendance.

CAS N°2 :

**H. BENRHOUMA, N. BEN ACHOU,
I. KRAOUA, H. TOUATI, N. KAABACHI,
N. GOUIDER-KHOUIJA (Tunis)**

_Vidéo :

M.C., fille de 7 ans, issue d'un mariage non consanguin, aux antécédents familiaux d'encéphalopathie infantile chez 2 cousines maternelles, aux antécédents personnels de souffrance périnatale et qui présente un retard psychomoteur d'emblée, une épilepsie généralisée réfractaire, aggravée par le valproate de sodium associés à des mouvements anormaux (apparus à l'âge de 6 mois). L'examen (7 ans) révèle l'absence de contact social, une hypotonie globale, des mouvements anormaux généralisés de type choréique avec quelques myoclonies segmentaires. L'IRM cérébrale a montré des hypersignaux T2 et Flair au niveau du mésencéphale. L'EEG a montré des anomalies paroxystiques généralisées. L'ENMG a objectivé une polyneuropathie sensitive axonale. Le bilan métabolique (couple redox, créatine, acides gras à très longue chaîne, chromatographie des acides aminés et des acides organiques) était normal. Le dosage du rapport Glycine LCR/sang était élevé à 0,184 (normal<0,04) confirmant le diagnostic d'hyperglycinémie sans cétose. Les mouvements choréiques sont rapportés dans les formes atypiques d'hyperglycinémie sans cétose. Ils sont souvent paroxystiques et favorisés par la fièvre et la prise de valproate de sodium. L'hyperglycinémie sans cétose doit être évoquée devant toute encéphalopathie infantile avec chorée.

_DM :

L'hyperglycémie sans cétose peut être associée à une large variété de mouvements anormaux tels que des déficits neurologiques focaux,

une épilepsie partielle, des myoclonies, ou des mouvements choréodystoniques comme dans cette observation. Les mécanismes sous-jacents demeurent discutés. On admet classiquement que le métabolisme énergétique cérébral est caractérisé par une grande dépendance de l'apport de glucose, à la différence de nombreux tissus qui peuvent recourir à l'utilisation d'autres substrats, dont les acides gras libres. Cette dépendance explique les dysfonctionnements cérébraux non seulement dans les situations de privation mais aussi d'intoxication par le glucose. Dans le cas particulier de l'hyperglycémie sans cétose il existe une diminution des concentrations cérébrales de GABA liée au déficit de sa production mitochondriale. C'est cette réduction du GABA qui expliquerait la genèse des mouvements choréodystoniques paroxystiques, du fait de l'altération de l'équilibre synaptique entre excitation et inhibition.

CAS N°3 :

V. FLEURY-NYSSEN (Grenoble)

_Vidéo :

Une jeune étudiante en commerce âgée de 23 ans fut admise aux urgences médicales à la suite de la survenue au réveil d'un déficit sensitivomoteur de la jambe gauche. La patiente n'avait pas d'antécédents médicochirurgicaux particuliers hormis une consommation régulière, festive, d'alcool depuis quelques mois et une première prise de cocaïne 15 jours auparavant. La veille de son admission, elle avait consommé 5 verres de rhum et avait pris 30 mg de méthadone qui appartenait à son petit ami. Dans la nuit, elle présenta un coma. D'après elle, son ami la plaça en position latérale de sécurité pour une durée d'environ 9 H. Le matin au réveil, la patiente remarqua un engourdissement allant du genou jusqu'aux

orteils gauches ainsi qu'une faiblesse de la jambe gauche la gênant lors de la marche. À l'examen clinique, il existait des mouvements de flexion et extension du gros orteil du pied gauche. Ces mouvements étaient involontaires, incessants et lents. Ils étaient augmentés en posture, ne s'intensifiaient pas lors de la fermeture des yeux et n'étaient pas diminués par le calcul mental. Lors de la marche, il existait une prise de posture dystonique transitoire du pied avec inversion du pied et flexion des orteils. Le reste de l'examen montrait un déficit sensitif à tous les modes au niveau de la face antérieure et postérieure de la jambe gauche avec un trouble proprioceptif du gros orteil associé à un déficit moteur global de la jambe à 4+/5 prédominant dans la flexion dorsale du pied et du gros orteil où le déficit était côté à 3/5. Le réflexe achilléen était aboli. L'électromyogramme réalisé à J2 objectivait une abolition du réflexe H du soléaire à gauche. Les IRM médullaire et cérébrale étaient sans anomalie. La biologie objectivait une hépatite ainsi qu'une pancréatite. L'évolution fut favorable avec disparition complète des mouvements anormaux et du déficit sensitivomoteur en 10 jours.

Sur le plan séméiologique, les mouvements présentés par la patiente sont probablement pseudo athétosiques dans le cadre du déficit proprioceptif. On peut aussi discuter d'un « *painless legs and moving toes syndrome* » dans le cadre d'une neuropathie sciatique compressive. La méthadone peut par ailleurs provoquer des mouvements choréodystoniques mais l'origine toxique n'expliquerait pas le déficit sensitivomoteur. Enfin, l'hépatite et la pancréatite auraient pu orienter vers une maladie de Wilson compliquée de mouvements anormaux involontaires. L'évolution et le résultat de l'IRM cérébrale n'orientent cependant pas vers ce diagnostic. Les troubles

biologiques étaient d'origine alcoolique et ont rapidement régressé avec l'arrêt de l'intoxication éthylique.

Le diagnostic retenu est celui d'une pseudo athétose secondaire à une compression externe du nerf sciatique dans la région de l'échancrure sciatique et de la fesse après une overdose.

_DM:

Les mouvements anormaux involontaires (MAI) post-traumatiques sont le plus souvent rapportés après des lésions du système nerveux central mais ils peuvent également compliquer des lésions nerveuses périphériques. Dans ce dernier cas, les critères diagnostiques suivants ont été proposés pour établir une relation de causalité entre le traumatisme périphérique et le mouvement anormal : 1) l'intensité du traumatisme initial doit être à l'origine de symptômes persistants ou nécessitant une prise en charge médicale sur une période d'au moins 15 jours après l'événement ; 2) le début du mouvement anormal doit être situé dans l'année suivant le traumatisme ; 3) le mouvement anormal doit être relié anatomiquement au site lésé ; 4) l'existence d'une autre affection susceptible d'expliquer la symptomatologie doit être formellement écartée.

Les principaux MAI compliquant un traumatisme périphériques rapportés dans la littérature sont la dystonie (posture fixée plutôt que mouvements répétitifs), le tremblement, les myoclonies et les spasmes. Les "painful limbs moving toes or fingers", le parkinsonisme, la chorée et les tics semblent beaucoup plus rares. Dans la majorité des cas, les manifestations sont associées à des douleurs qui précèdent parfois l'installation du mouvement. La prise en charge de ces MAI demeurent mal codifiée et les résultats sont souvent décevants.

Van Rooijen DE, Geraedts EJ, Marinus J, Jankovic J, van Hilten JJ. Peripheral trauma and movement disorders: a systematic review of reported cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(8):892-8.

Jankovic J. Peripherally induced movement disorders. Neurol Clin. 2009 Aug;27(3):821-32.

CAS N°4:

JM GERARD (Mons)

_Vidéo:

Il s'agit d'une patiente âgée de 40 ans qui présente, depuis l'enfance, une détérioration cognitive. Elle a marché à 18 mois, a été incontinente et a eu de l'encoprésie. Elle a suivi un enseignement spécial et a eu une crise d'épilepsie dans sa vie. Les parents ne sont pas consanguins et sont d'origine italienne. L'examen général montre uniquement un peu d'hyperlordose et une scoliose. Les mouvements anormaux ont entraîné la réalisation d'un scanner cérébral qui a montré un épaississement de la voûte crânienne occipitale et des hypodensités de la substance blanche frontale. La résonance nucléaire magnétique n'a pu être réalisée. Le LCR s'est révélé normal. Le diagnostic est celui d'une mucopolysaccharidose de type III ou maladie de Sanfilippo qui est due à un trouble de la dégradation lysosomique de héparan sulfate par déficience de glycosaminoglycans. Une certaine relation avec la maladie de Parkinson a été évoquée récemment parce qu'il y a dans cette pathologie une phosphorylation de l'alpha-synucléine.

_Références:

Vedolin *et al.* Neurology 2007;69:917-24.

Schiffman R. Neurobase Medline 2012.

_DM:

La mucopolysaccharidose de type III (MPS III) ou maladie de Sanfilippo est une maladie de surcharge lysosomale, du groupe des mucopolysaccharidoses, caractérisée par une dégradation intellectuelle sévère et rapide. Les premiers symptômes de l'affection apparaissent entre 2 et 6 ans, caractérisés par des troubles du comportement, une dégradation intellectuelle, des troubles du sommeil et des signes dysmorphiques très modérés. L'atteinte neurologique devient plus marquée vers l'âge de 10 ans avec la perte des acquisitions psychomotrices, de la communication avec l'entourage et une comitialité. La maladie est due à la présence d'héparane sulfate non dégradé en raison du déficit de l'une ou l'autre des 4 enzymes nécessaires à son catabolisme, responsable de l'un des 4 types de MPS III : type IIIA (héparane sulfamidase), type IIIB (alpha-N-acétylglucosaminidase), type IIIC (acétylCoA : alpha-glucosaminide-N-acétyl-transférase), et type IIID (N-acétylglucosamine-6-sulfate sulfatase).

Récemment des auteurs ont recherché si le risque de développer une maladie de Parkinson pouvait être associé à certains polymorphisme du gène NAGLU (alpha-N-acétylglucosaminidase) dont la mutation est responsable de la MPS IIIB. Par ailleurs, ils ont étudiés les dépôts d'alpha synucléine sur des prélèvements anatomopathologiques recueillis chez des patients avec MPS IIIA. Les résultats de cette étude suggèrent : d'une part que le risque de la maladie de Parkinson pourrait être plus élevé chez les patients porteurs du polymorphisme rs2071046 ; d'autre part que les dépôts d'alpha synucléine sont fréquents dans les neurones corticaux des patients atteints de

MPS IIIA. Au total, ces données corroborent l'hypothèse d'une dysfonction lysosomale dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson.

*Winder-Rhodes SE, Garcia-Reitböck P, Ban M, Evans JR, Jacques TS, Kemppinen A, Foltynie T, Williams-Gray CH, Chinnery PF, Hudson G, Burn DJ, Allcock LM, Sawcer SJ, Barker RA, Spillantini MG.. Genetic and pathological links between Parkinson's disease and the lysosomal disorder Sanfilippo syndrome. *Mov Disord.* 2012 Feb;27(2):312-5.*

revue de presse

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

L'administration aiguë de dopamine a un effet négatif sur la plasticité du cortex primaire chez les patients parkinsoniens avancés

La réponse clinique des signes moteurs à la lévodopa dans la maladie de Parkinson (MPI) englobe deux composantes : une réponse de courte durée (débutant quelques minutes après l'administration et durant quelques heures, correspondant au taux plasmatique de lévodopa) et une réponse de longue durée (pouvant persister jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement dopaminergique, attribuée à des mécanismes post-synaptiques, peut être en lien avec la restauration de la plasticité synaptique au niveau des voies corticostriatales). La plasticité du cortex moteur primaire (M1) est sévèrement altérée dans la MPI, et bien que chez l'animal il ait été montré une restauration de la potentiation à long terme (PLT) et dépression à long terme (DLT) sous lévodopa, différentes études réalisées chez l'homme n'ont pas permis de montrer une telle restauration de la plasticité de M1 après traitement dopaminergique. Toutefois dans ces études les patients n'étaient pas classés en fonction du type de leur réponse motrice à la lévodopa (répondeurs stables, fluctuants avec et sans dyskinésies) et présentaient un large éven-

tail de durée de maladie et de traitement. Ici, les auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle la plasticité corticale pourrait être restaurée dans la MPI comme une réponse de longue durée au traitement chez les patients répondeurs stables, alors que ceux avec des complications motrices pourraient avoir une diminution ou une perte de plasticité semblable au déclin de la réponse de longue durée des symptômes moteurs.

Les patients ont donc été soigneusement classés en fonction de leur réponse motrice à la lévodopa en répondeurs stables (RS) (n=17), fluctuants mais non dyskinétiques (FND) (n=18), et fluctuants dyskinétiques (FD) (n=20). Des theta burst stimulations (TBS) ont été appliquées sur le cortex moteur pour induire une plasticité de type potentiation à long terme (TBS répétitive) et de type dépression à long terme (TBS continue) dans les conditions On et Off.

Pour l'ensemble du groupe, il existait une corrélation significative entre la durée de la maladie et du traitement et les potentiels évoqués moteurs

moyens après TBS intermittente, indiquant que plus la durée d'évolution est courte, meilleure est la réactivité de la plasticité de M1 en réponse à la lévodopa. En off, les répondeurs stables pouvaient exprimer les deux types de plasticité (PLT DLT), les FND avaient une PLT mais pas de DLT, et les deux types de plasticité étaient perdus chez les FD. Ces résultats suggèrent la présence d'une réponse longue durée aux stades précoces de la maladie et une perte graduelle du bénéfice du traitement chronique sur la plasticité, en particulier sur la DLT, lorsque les complications motrices se développent. L'effet additionnel d'une dose aiguë de lévodopa sur la plasticité induite par TBS différait en fonction des groupes : il était observé un déclin de la PLT chez les patients FND, et aucun effet chez les FD pour lesquels la plasticité était absente en Off. Une dose aiguë de lévodopa entraînait un déclin de la DLT dans tous les groupes, avec des degrés différents en fonction du groupe. Chez les RS, la DLT était présente en On et Off mais nettement diminuée en On, chez les FND la DLT disparaissait quasiment en On, et pour les patients FD il existait même une réponse paradoxale avec apparition d'une réponse facilitatrice de type PLT au lieu de l'inhibition attendue après TBS continue. Ces résultats suggèrent qu'un bolus aigu non physiologique de dopamine a un effet négatif sur la plasticité corticale lorsque la maladie progresse. Selon les auteurs, la perte de réponse longue durée et l'effet négatif des doses aiguës sur la plasticité corticale avec l'avancée de la maladie pourrait contribuer à la physiopathologie des complications motrices. Les pics répétés non physiologiques de dopamine synaptique au cours de l'administration aiguë de lévodopa pourraient potentiellement conduire à une dysfonction persistante des enzymes clés de la cascade de signalisation intracellulaire impliquées dans l'induction et le maintien des deux formes de plasticité.

Commentaire :

Cette étude montre que la propension du cortex moteur à développer une plasticité est étroitement liée au pattern de réponse motrice à la lévodopa chez les patients parkinsoniens. En effet, lorsque la réponse motrice à la lévodopa est stable, le cortex moteur est sensible aux protocoles d'induction de plasticité, en revanche lorsque la réponse motrice est fluctuante, le cortex moteur répond peu ou pas aux protocoles d'induction de plasticité, et peut même développer des réponses paradoxales pour les stades les plus avancés des complications motrices. On sait que les dyskinésies sont liées à la perte de régulations synaptiques inhibitrices telles que la DLT et la dépotentiation. L'atteinte sévère de la plasticité de type DLT démontrée ici renforce cette idée. En plus de la perte de la DLT et de la dépotentiation, la réponse paradoxale de type PLT à un protocole de stimulation inhibitrice observée ici pourrait également entraver la régulation synaptique inhibitrice et contribuer à la sélection anormale de programmes moteurs et de dyskinésies. Une meilleure compréhension du rôle physiopathologique des modifications de plasticité de M1 pourrait ouvrir le champ d'une approche thérapeutique plus spécifique qui viserait à moduler la plasticité du cortex moteur chez les patients parkinsoniens.

Références :

Kishore A, Popa T, Velayudhan B, Joseph T, Balachandran A, Meunier S. Brain 2012;135:Acute dopamine boost has a negative effect on plasticity of the primary motor cortex in advanced Parkinson's disease. Brain 2012;135:2074-88.



La caféine: nouveau traitement pour la Maladie de Parkinson?

Une attention particulière a récemment été portée au rôle des antagonistes des récepteurs de l'adénosine dans la maladie de Parkinson (MPI). La caféine est un antagoniste non sélectif de ces récepteurs et présente plusieurs liens surprenants avec la MPI. D'abord, des études prospectives ont montré que la consommation régulière de caféine est associée à un moindre risque de développer une MPI. Ensuite, il y aurait un effet de la caféine sur la somnolence diurne excessive (SDE). Or la SDE est une manifestation invalidante de la MPI, à l'origine de nombreuses conséquences sociales et personnelles pour les patients. Puisque la caféine est habituellement utilisée dans la population générale pour lutter contre la SDE, et puisque les MPI n'ont souvent jamais utilisé de caféine, il pourrait y avoir là un traitement potentiel intéressant. Enfin, il semble, d'après quelques études préliminaires, que la caféine pourrait améliorer les symptômes moteurs dans la MPI, tout comme d'autres antagonistes 2A de l'adénosine. Les auteurs ont donc voulu : 1/ évaluer l'intérêt de la caféine pour la SDE chez les MPI, 2/ évaluer la tolérance et les effets moteurs et non moteurs de la caféine chez les MPI, 3 / mieux comprendre le lien épidémiologique entre le non usage de caféine et le risque de développer une MPI.

Pour cela les auteurs ont mis en place une étude de 6 semaines randomisée contrôlée et en double aveugle évaluant l'effet de 100 mg (pendant 3 semaines) puis 200 mg (pendant 3 semaines) de caféine deux fois par jour

contre placebo chez des patients MPI avec SDE (Score d'Epworth 10). Le premier critère d'évaluation était le score d'Epworth. Les critères secondaires étaient la sévérité motrice (évaluée par le score UPDRS III en On, la Clinical Global impression of change (CGI-C) remplie par le patient et l'évaluateur), les marqueurs de sommeil (Echelle de Pittsburgh), de fatigue (FSS), de dépression (Beck) et de qualité de vie (PDQ-39), ainsi que la tolérance et les effets indésirables de la caféine (questionnaire structuré).

Sur 61 patients traités en moyenne par 600mg de lévodopa 31 ont été randomisés pour le placebo et 30 pour la caféine. Sur l'analyse primaire en intention de traiter, la caféine entraînait une réduction non significative du score d'Epworth (-1.71 points, intervalle de confiance 95% -3.57, 0.13). Néanmoins la somnolence était améliorée sur la CGI-C (+0.64 ; 0.16, 1.13, en intention de traiter) avec une réduction significative du score d'Epworth lors de l'analyse per-protocole (-1.97 ; -3.87,-0.05). La caféine a réduit le score UPDRS total (-4.69 points ; -7.7,-1.6) et la composante motrice objective (-3.15 points ; -5.5,-0.83). En dehors d'une modeste amélioration des mesures globales de santé, il n'y avait pas de modification de la qualité de vie, de la qualité du sommeil ou de la dépression. Les effets indésirables étaient comparables pour la caféine et le placebo.

Ainsi la caféine semble apporter une amélioration de la SDE chez les MPI à la limite de la

significativité, mais elle améliore les mesures motrices objectives. Ces bénéfiques moteurs potentiels suggèrent l'intérêt d'un plus grand et plus long essai sur les effets de la caféine chez les patients MPI.

Commentaire :

Il existe un intérêt grandissant pour le rôle des nouveaux A2A antagonistes dans la MPI, avec des études récentes ayant retrouvé de modestes réductions du temps Off (1-1.2 heures) et du score UPDRS III 1.1 à 3.2 points) avec l'istradefylline et le tozadenant et le preladenant. Bien qu'il ne soit pas possible de comparer directement ces résultats avec ceux retrouvés ici, en raison des différences de méthodologie et de population, l'effet de ces nouveaux antagonistes sur l'UPDRS semble être globalement similaire à ce que les auteurs ont retrouvé ici avec la caféine. La caféine étant nettement moins chère et son innocuité à long terme étant bien établie, l'avantage des nouveaux antagonistes A2A par rapport à la caféine reste à être établi. Comme cela est souligné par les auteurs, on notera toutefois que les effets de la caféine sur les symptômes moteurs et sur la qualité de vie étaient des objectifs secondaires ici, et que la sélection des patients avec SDE pourrait être

à l'origine de résultats non reproductibles pour les autres patients MPI. Enfin les effets de la caféine n'étaient évalués ici qu'à court terme compte tenu des propriétés tachyphylactiques de la caféine. Ces effets pourraient diminuer à long terme (alors que les études précliniques réalisées avec les antagonistes A2A spécifiques ne montrent pas de tolérance à long terme des effets stimulants moteurs et antiparkinsoniens). Ainsi ces résultats doivent être confirmés par des études de plus longue durée ayant spécifiquement pour but d'évaluer l'effet de la caféine sur les signes moteurs de la maladie, y compris les dyskinésies et les fluctuations. A terme des études comparatives entre la caféine et les antagonistes A2A spécifiques seront probablement nécessaires pour déterminer leur intérêt dans le traitement et la neuroprotection des patients MPI.

Références :

Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, Charland K, Pelletier A, Moscovich M, Filla L, Zanatta D, Rios Romenets S, Altman R, Chuang R, Shah B. Caffeine for treatment of Parkinson disease : a randomized controlled trial. *Neurology* 2012;79:651-8. ■

Stimulation sous thalamique dans la maladie de Parkinson : amélioration des troubles du comportement hyperdopaminergiques après la chirurgie

Compte tenu des résultats souvent contradictoires retrouvés dans la littérature, il est difficile de prédire en pratique clinique l'évolution comportementale des patients parkinsoniens après une stimulation du noyau sous thalamique (STN DBS). Concernant l'aspect

hypodopaminergique des troubles neuropsychiatriques, les études contrôlées retrouvent généralement une amélioration ou une stabilité des scores d'anxiété et de dépression en postopératoire, avec toutefois des cas isolés d'aggravation, et un taux de suicide plus élevé

que dans la population générale. D'autres travaux montrent une aggravation de l'apathie après STN DBS chronique. Concernant l'aspect hyperdopaminergique, on retrouve tantôt une amélioration/disparition, tantôt une aggravation/apparition de troubles du contrôle des impulsions ou d'un syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD) en postopératoire. Jusqu'à présent aucune étude prospective n'avait évalué le spectre complet des comportements hypo et hyperdopaminergiques et des modifications de l'humeur avant et après STN DBS dans la maladie de Parkinson.

Les auteurs ont étudié de façon prospective le comportement d'une cohorte de 63 patients avec une maladie de Parkinson Idiopathique (MPI), avant et un an après STN DBS, à l'aide de l'échelle de Arduin, avec une évaluation systématique du fonctionnement global (sur un mode appétitif ou apathique), des fluctuations non motrices, du SDD, mais aussi des addictions comportementales (comprenant les troubles de contrôle des impulsions, et le *punding*) et médicamenteuses. La prise en charge médicamenteuse était préétablie et comprenait un arrêt postopératoire des agonistes dopaminergiques et une diminution de la lévodopa. L'état moteur et cognitif était évalué (UPDRS, MADRS, score frontal). Après la chirurgie, le score moteur *med Off* était amélioré de 45.2% en moyenne, permettant une diminution moyenne de 73% du traitement dopaminergique, alors que l'évaluation cognitive globale était inchangée. Les SDD observés en préopératoire avaient disparu chez 4 patients sur 4, les addictions comportementales chez 17 patients sur 17, et l'utilisation compulsive des traitements dopaminergiques chez 9 patients sur 9. En postopératoire, seulement un cas d'utilisation compulsive des traitements dopaminergiques

était noté, chez un patient qui ne présentait pas un profil hyperdopaminergique en préopératoire, et pour qui il a finalement été mis en évidence un mauvais positionnement des électrodes rendant impossible la diminution du traitement dopaminergique après la chirurgie. Les fluctuations non motrices étaient significativement réduites avec amélioration des dysphories *Off* ($P \leq 0.001$) et réduction des euphories *On* ($P \leq 0.001$). On notait après la chirurgie une inversion du mode de fonctionnement global des patients avec une augmentation du type apathique (3 patients avant versus 13 après, $p < 0.05$), et une réduction du type appétitif (29 patients avant versus 2 patients après, $p \leq 0.0001$). Deux patients ont tenté de se suicider.

—Commentaire :

L'intérêt de cette étude par rapport aux travaux préexistants, et retrouvant des résultats parfois contradictoires, est lié non seulement au caractère prospectif de l'évaluation, mais aussi à la gestion prédéfinie du traitement dopaminergique en postopératoire qui permet une meilleure interprétation des résultats. Cette étude montre que les comportements hyperdopaminergiques et les fluctuations non motrices peuvent être améliorés par la stimulation subthalamique, malgré le risque de démasquer des symptômes hypodopaminergiques. D'après les auteurs l'amélioration des troubles comportementaux hyperdopaminergiques serait essentiellement liée à la diminution postopératoire des traitements dopaminergiques, notamment les agonistes. D'un autre côté, l'amélioration des périodes *Off* non motrices refléterait d'avantage un effet psychotrope direct de la STN DBS lié à la diffusion inévitable du courant dans la partie limbique du noyau sous thalamique. Ainsi, un mauvais positionnement des électrodes ou une mauvaise gestion des paramètres de stimulation ne permettant pas la diminution postopératoire

des traitements dopaminergiques pourraient être à l'origine de la persistance ou l'apparition de comportements hyperdopaminergiques après la chirurgie. Comme le soulignent les auteurs, on peut alors se poser la question de la stimulation pallidale qui, contrairement à la stimulation subthalamique, ne permet pas cette diminution postopératoire des traitements dopaminergiques. Contrairement au principe généralement retenu selon lequel le GPi serait une cible plus sûre concernant les effets indésirables psychiatriques, la stimulation du STN pourrait être une meilleur cible chez les patients parkinsoniens avec des troubles du comportement hyperdopaminergiques. Les auteurs ont également retrouvé une inversion du mode de fonctionnement global avant et après la chirurgie et ils attirent notre attention sur cette période de transition entre un fonctionnement global appétitif vers un mode apathique en postopératoire qui peut constituer une période à risque pour les tentatives de suicide car le patient est encore impulsif, mais commence à développer un syndrome de sevrage dopaminergique avec l'apathie au premier plan, mais également augmentation de l'anxiété et de la dépression. On notera ici une prévalence des suicides plus élevée par rapport à ce qui est généralement observé. Ceci pourrait être liée à la gestion particulière des traitements établie pour l'étude (arrêt brutal des agonistes en postopératoire) qui ne reflète pas ce qui est fait en routine; ainsi ni l'éradication complète des troubles comportementaux hyperdopaminergiques, ni la prévalence élevée de l'apathie et des suicides en postopératoires ne reflètent l'évolution en routine, mais cette approche expérimentale permet une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents.

Alors que les troubles du comportement étaient traditionnellement considérés comme une contre-indication à la STN DBS, ces résul-

tats suggèrent un changement de paradigme. Les troubles du comportement hyperdopaminergiques, tout comme les fluctuations non motrices, pourraient devenir de nouvelles indications pour la STN DBS, en plus des dyskinésies dopa-induites et des fluctuations motrices. Néanmoins ces troubles du comportement pré-chirurgicaux doivent être soigneusement monitorés avec en postopératoire une recherche systématique de comportements hypo ou hyperdopaminergiques qui pourraient nécessiter des adaptations fines des paramètres de stimulation ou du traitement dopaminergique.

Références :

Lhommée E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, Kistner A, Fraix V, Xie J, Aya Kombo M, Chabardès S, Seigneuret E, Benabid AL, Mertens P, Polo G, Carnicella S, Quesada JL, Bosson JL, Broussolle E, Pollak P, Krack P. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* 2012;135:1463-77. ■



Le CMA vous présente ses meilleurs vœux

et le programme de ses activités en 2013



agenda 2013

MERCREDI 06 FÉVRIER 2013 (PARIS)

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière - 47/83 Boulevard de l'Hôpital - 75651 PARIS Cedex 13
ICM – Salle « Auditorium »

19:00	Exposé ou présentation de bandes vidéo
20:00	Cocktail
20:30	Présentation de bandes vidéo

JEUDI 11 AVRIL 2013 (DANS LE CADRE DES JNLF - MONTPELLIER)

Corum de Montpellier - Esplanade Charles de Gaulle – 34000 Montpellier

17:00 - 18:30	Réunion commune CMA / AFPBN <i>Psychiatrie dans la pathologie du mouvement</i> Coordinateur : F. DURIF (Clermont-Ferrand) Modérateur : P. COURTET (Président de l'AFPBN – Montpellier)
17:00 - 17:25	<i>Les ganglions de la base sont-ils impliqués dans les affections psychiatriques ?</i> L. MALLET (Paris)
17:25 - 17:25	<i>Apathie : symptôme psychiatrique ou neurologique ?</i> D. DRAPIER (Rennes)
17:25 - 17:50	<i>Apathie : symptôme psychiatrique ou neurologique ?</i> D. DRAPIER (Rennes)
17:50 - 18:15	<i>Existe-il une spécificité à l'approche thérapeutique des troubles psychiatriques associés à la pathologie du mouvement ?</i> PM LLORCA (Clermont-Ferrand)
18:15 - 18:30	Discussion
18:30 - 20:00	Session vidéo du CMA Modérateur : E. ROZE (Paris) Organisateur : M. GONCE (Liège, Belgique)

**20 ET 21 MAI 2013 (LYON) - RÉUNION COMMUNE CMA-CGB
« LES TREMBLEMENTS / SÉROTONINE ET GANGLIONS DE LA BASE /
NOUVELLES FRONTIÈRES EXPÉRIMENTALES ET THÉRAPEUTIQUES »**

Institut des Sciences Cognitives (Bron – Lyon)

Lundi 20 Mai 2013

14:00 - 14:15	Accueil par les organisateurs et mots des Présidents Présentations par les doctorants, post-doctorants et jeunes cliniciens Modérateurs : L. Kerkerian-Le-Goff (Marseille), F. Durif (Clermont-Ferrand)
14:15 - 16:00	Première session : 5 participants à choisir parmi résumés soumis
16:30 - 18:00	Deuxième session : 5 autres participants à choisir parmi résumés soumis
19:00 - 21:00	Séance vidéo du CMA Animateurs : M. Vidailhet, G. Deuschl

Mardi 21 Mai 2013

8:40 - 9:00	Accueil des participants : L. Tremblay et E. Broussolle (Lyon)
9:00 - 10:40	Symposium 1: Les tremblements (soutenu par l'APTES) Modérateurs : E. Moro (Grenoble) et F. Cassim (Lille) <ul style="list-style-type: none"> ☉ M. Manto (Bruxelles) : Modèles expérimentaux et circuits impliqués ☉ R. Helmich (Nijmegen, Pays-Bas) : Parkinson's tremor : a tale of two circuits ☉ E. Apartis (Paris) : Tremblement et modulation cérébelleuse : vers une nouvelle cible thérapeutique ☉ T. Witjas (Marseille) : Les traitements chirurgicaux du tremblement essentiel : stimulation cérébrale profonde et radiochirurgie Gamma Knife
11:00 - 12:00	Conférence plénière : G. Deuschl (Kiel, Allemagne) « Le tremblement essentiel ou l'essentiel du tremblement » « Essential tremor or tremor essentials » P. Krack
13:30 - 15:10	Symposium 2 : Sérotonine et Troubles des Ganglions de la Base Modérateurs : V. Sgambato-Faure (Lyon), M. Vérin (Rennes) <ul style="list-style-type: none"> ☉ S. Thobois (Lyon) : Sérotonine, dépression et maladie de Parkinson ☉ L. Maroteaux (Paris) : Sérotonine et impulsivité ☉ P. De Deurwaerdère (Bordeaux) : Sérotonine et dyskinesies induites par la L-DOPA ☉ V. Compan (Montpellier) : Sérotonine, anorexie et stress
15:30 - 17:10	Symposium 3: Nouvelles frontières expérimentales et thérapeutiques Modérateurs : N. Déglon (Lausanne) E. Bézard (Bordeaux) <ul style="list-style-type: none"> ☉ C. Dehay (Lyon) : Thérapie cellulaire : les avancées sur les cellules souches ☉ S. Palfi (Paris) : Thérapie génique : de l'expérimentale à la clinique ☉ A. Gaillard (Poitiers) : Greffe neuronale : rétablissement des voies nerveuses endommagées ☉ C. Lüscher (Genève) : L'optogénétique : un nouvel outil expérimental appliqué aux Ganglions de la Base

08-10 SEPTEMBRE 2013 (GRENOBLE) 25 ANS DE LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE

Dimanche 08 septembre 2013 · Lieu : Museum of Modern Arts (Grenoble)

18:00	Registration
19:00	Opening ceremony ➤ A.L. Benabid, P. Pollak ➤ M. Destot, Deputy and Mayor of Grenoble ➤ G. Fioraso, Ministry of higher education and research (TBC) ➤ J. Debeauvais, Director of DGOS, Ministry of Health (TBC) ➤ P. Levy, president of University Joseph Fourier (TBC) ➤ The new Director Grenoble University Hospital (TBC)

Lundi 09 septembre 2013 · Lieu : MINATEC (Grenoble)

7:30	Registration for late arrivals
8:00 - 8:15	Welcome (P. Krack, E. Moro, S. Chabardes)
8:15 - 9:00	History of DBS (Chairpersons : S. Chabardes, A. Lees) The saga of the Grenoble DBS adventure (M. Hariz)
9:00 - 12:00	Parkinson's disease : controversies in DBS (Chairpersons : P. Krack, J. Regis)
9:00 - 9:30	Early vs late DBS (G. Deuschl vs P. Pollak)
9:30 - 10:00	STN vs GPi DBS (H. Bronte-Stewart vs M. Okun)
10:30 - 11:00	Non-motor symptoms and DBS (S. Thobois)
11:00 - 12:00	ROUND TABLE with the speakers and chairs : Issues with DBS in Parkinson's disease (Moderators: Y. Agid, A.E. Lang, P. Starr)
13:30 - 16:00	DBS in Dystonia and Tremor (Chairpersons: J. Krauss, E. Moro)
13:30 - 13:50	Primary dystonia and DBS (M. Vidailhet)
13:50 - 14:10	Secondary dystonia and DBS (J. Volkmann)
14:10 - 14:30	DBS in children with dystonia (P. Coubes)
14:30 - 14:50	Tremor and DBS (P. Limousin)
14:50 - 16:00	ROUND TABLE with the speakers and chairs : New horizons in movement disorders and DBS (Moderators : A. Lees, G. Deuschl, J. Obeso)
16:00 - 19:00	DBS in Psychiatry (Chairpersons : T. Bougerol, V. Visser-Vandervalle)
16:30 - 17:00	Depression and subgenual cingulate (H. Mayberg)
17:00 - 17:20	Depression and medial forebrain bundle (V.A. Coenen)
17:20 - 17:40	OCD: anterior capsule / ventral striatum (B. Nuttin)
17:40 - 18:00	OCD: subthalamic nucleus (M. Polosan)
18:00 - 19:00	ROUND TABLE with the speakers and chairs : Where do we stand in psychiatry and DBS today? (Moderators : M. Hariz, L. Mallet, D. Denys)
20:00	Faculty Dinner (La Bastille, Grenoble)

Mardi 10 septembre 2013 · Lieu : MINATEC (Grenoble)	
8:00 - 9:00	DBS: Neurophysiology and Imaging (Chairpersons : H. Bergman, M. Savasta)
8:00 - 8:20	Mechanisms of action of DBS (A. Benazzouz)
8:20 - 8:40	Local field potentials and DBS (P. Brown)
8:40 - 9:00	Brain imaging and DBS (D. Brooks)
9:00 - 12:50	New frontiers in Neuromodulation (Chairpersons : T. Aziz, O. David)
9:00 - 9:20	Brain Radio in DBS for epilepsy (S. Chabardes)
9:20 - 9:40	Closed-loop stimulation (H. Bergman)
10:20 - 10:40	Interventional MRI (P. Starr)
10:40 - 11:00	Brain computer interfaces (A.L. Benabid)
11:00 - 11:20	Optogenetics (S. Palfi)
11:20 - 12:50	ROUND TABLE with the speakers and chairmen (Moderators : M. Hariz, A.M. Lozano, A.E. Lang)
14:00 - 15:00	New DBS indications (Chairpersons: S. Chabardes, P. Krack, E. Moro)
14:00 - 14:30	The future of DBS from a neurosurgical point of view (A.M. Lozano)
14:30 - 15:00	The future of DBS from a neurologist point of view (J. Obeso)
15:00 - 15:30	Closing remarks

MERCREDI 16 OCTOBRE 2013 (PARIS)

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière - 47/83 Boulevard de l'Hôpital - 75651 PARIS Cedex 13
ICM – Salle «Auditorium»

19:00	« Génétique de la maladie de Parkinson », A. DURR
20:00	Cocktail
20:30	Présentation de bandes vidéo

DÉCEMBRE 2013 (GENÈVE) (À CONFIRMER)

CMA dans le cadre du World Parkinson Congress qui se tiendra à Genève du 08 au 12 décembre 2013.



Groupe Hospitalier PITIE-SALPETRIERE

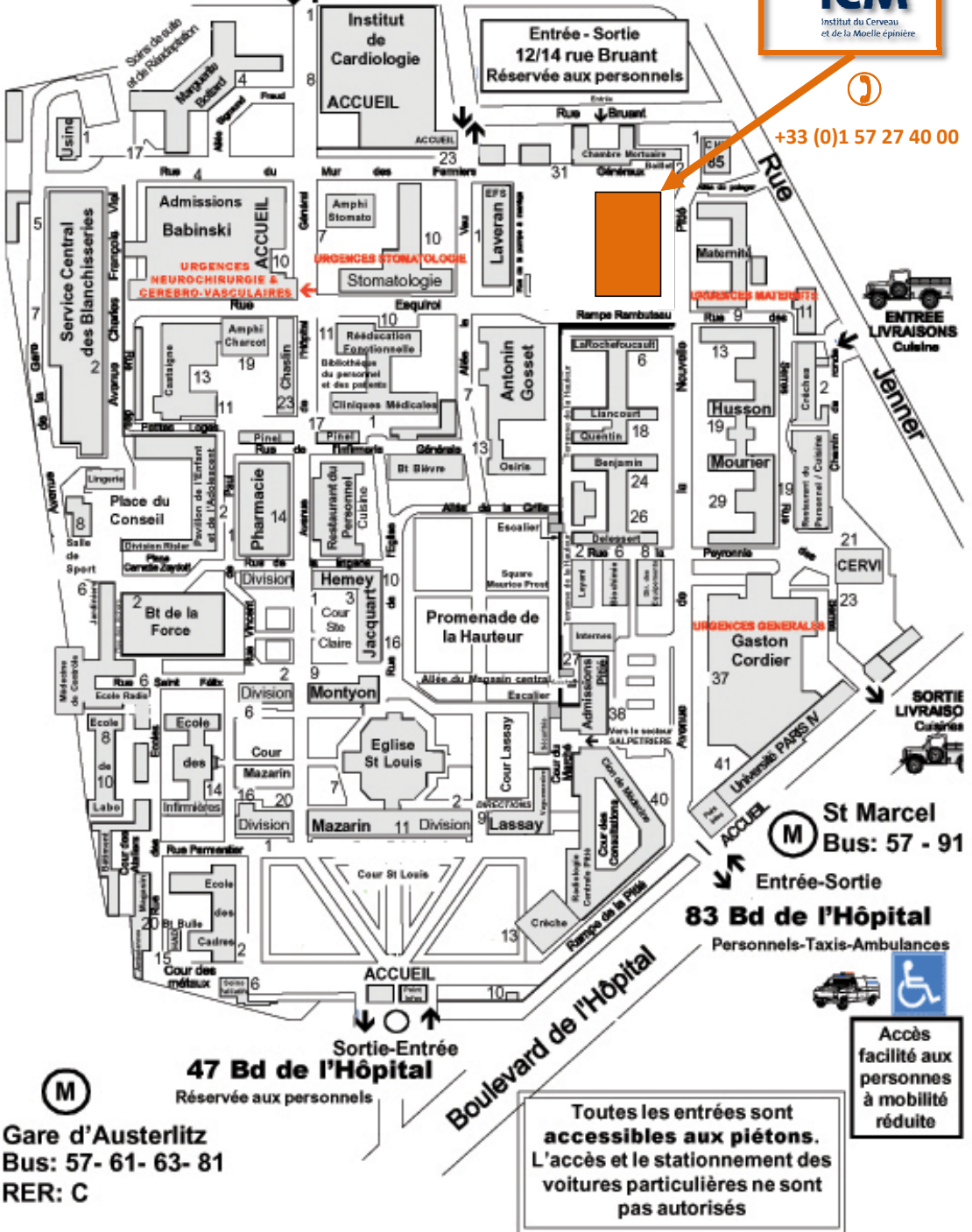


50/52 Bd Vincent Auriol
Personnels-Taxis-Ambulances-Livraisons

Chevaleret
(M)

Entrée-Sortie
Boulevard Vincent Auriol

+33 (0)1 57 27 40 00



ENTREE LIVRAISONS
Cuisine

SORTIE LIVRAISON
Cuisinière

St Marcel
Bus: 57 - 91

Entrée-Sortie
83 Bd de l'Hôpital
Personnels-Taxis-Ambulances

(M)
Gare d'Austerlitz
Bus: 57- 61- 63- 81
RER: C

Toutes les entrées sont
accessibles aux piétons.
L'accès et le stationnement des
voitures particulières ne sont
pas autorisés

Accès
facilité aux
personnes
à mobilité
réduite

Conception : Direction de la Communication et des Affaires Coopérationnelles Pitie-Salpêtrière - Marc Charnal

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	Cytopathies mitochondriales. Quand y penser? Marche à suivre C. Tranchant	91
Images et Commentaires	D. Maltete CMA du 08 février 2012 CMA du 05 avril 2012 (dans le cadre des JNLF)	107
Revue de Presse	A. Marques, W. Meissner, A. Eusebio	115
Agenda 2013		122

Tous nos remerciements à nos fidèles partenaires :

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