



MOUVEMENTS

NEUROSCIENCES CLINIQUES



2015 . Volume 15 . Numéro ①

MOU V E M E N T S

Publication officielle du Club des Mouvements Anormaux (ASBL – Loi 1901)

Revue trimestrielle

2015 – Volume 15 – Numéro 1

Rédacteur en Chef

M. Gonce (Liège)

Comité de Rédaction

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

Responsable des rubriques

Revue Générale :

M. Gonce (Liège)

Faits et Opinions :

P. Damier (Nantes), P. Krack (Grenoble)

Images et Commentaires :

M. Anheim (Strasbourg), P. Jedynak (Paris),
A. Doe de Maindreville (Paris)

Revue de Presse :

A. Marques (Clermont-Ferrand), D. Gayraud
(Aix-en-Provence), A. Eusebio (Paris)

Comité de Lecture

Y. Agid (Paris), M. Borg (Nice),
E. Broussolle (Lyon), P. Damier (Nantes),
A. Destée (Lille), B. Dubois (Paris), A. Durr
(Paris), M.C. Mouren-Simeoni (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. Zegers de
Beyl (Bruxelles)

Editeur 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 – cma@cma.neurosc.be
– www.cma.neurosc.be

Avertissements

Les avis, opinions et articles publiés dans
« *Mouvements Neurosciences Cliniques* »
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

Lundbeck/Teva – Medtronic – Allergan –
Merz – Eusa – Ipsen – UCB - Orkyn

Secrétariat

L. Giroux

sommaire

| | | |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Revue Générale | Orientation des investigations biologiques devant un mouvement anormal M. del Mar Amador, F. Sedel, D. Grabli | 5 |
| | | |

| | | |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|
| Images et Commentaires | M. Anheim CMA du 01 octobre 2014 CMA du 19 novembre 2014 | 23 |
| | | |

| | | |
|------------------------|------------|-----------|
| Revue de Presse | A. Marques | 33 |
| | | |

| | | |
|--------------------|--|-----------|
| Agenda 2015 | | 45 |
|--------------------|--|-----------|

Remerciements aux sponsors :

Lundbeck/Teva – Medtronic – Allergan – Merz – Eusa – Ipsen – UCB -
Orkyn

LE CMA REMERCIE SES FIDELES PARTENAIRES



Medtronic



3





revue générale

ORIENTATION DES INVESTIGATIONS BIOLOGIQUES DEVANT UN MOUVEMENT ANORMAL

M. del MAR AMADOR, F. SEDEL, D. GRABLI

Bien que les « mouvements anormaux » occupent une place un peu particulière en Neurologie, la démarche diagnostique devant ce symptôme ne diffère pas de celle adoptée face à d'autres manifestations neurologiques. Pour cette raison, la question des examens biologiques pertinents devant un mouvement anormal se pose au terme d'une démarche diagnostique orientée par la clinique au sens large et par l'imagerie cérébrale, complément aujourd'hui indissociable de la clinique devant des tableaux complexes et atypiques. Dans le cas des mouvements anormaux, l'étape déterminante pour la poursuite des investigations est la caractérisation du type de mouvement à partir d'une analyse sémiologique fine. La démarche diagnostique s'appuie également sur l'interrogatoire détaillé des

antécédents personnels et de prises médicamenteuses qui pourraient ou être impliquées dans la genèse, ou être intriquées avec la symptomatologie analysée, ainsi que par la recherche systématique d'antécédents familiaux avec au mieux la réalisation d'un arbre généalogique. Par la suite, et comme toujours en médecine, le recueil de l'âge de début des signes, mode d'installation et évolution dans le temps est très informatif. L'examen neurologique, même s'il est souvent rendu difficile par les mouvements anormaux, doit être systématique et détaillé à la recherche d'une éventuelle symptomatologie neurologique associée. En effet, ces signes associés permettent, en enrichissant le tableau clinique, de réduire les possibilités diagnostiques et d'orienter les examens complémentaires. La présence de

certaines anomalies à l'imagerie cérébrale est parfois spécifique d'une étiologie ou type de pathologie en particulier. La caractérisation électrophysiologique (enregistrement polygraphique des mouvements anormaux ou des mouvements oculaires) est utile lorsque l'examen clinique n'est pas univoque. Dans certains cas, ces études permettent de préciser des éléments de physiopathologie du mouvement anormal comme c'est le cas pour l'enregistrement des myoclonies qui détermine leur générateur.

Devant un mouvement anormal, la porte d'entrée diagnostique doit être le symptôme dominant le tableau clinique. La classification phénoménologique classique des mouvements anormaux permet, le plus souvent en association aux données de l'imagerie, de raisonner en privilégiant d'une part les étiologies les plus fréquentes et d'autre part les étiologies pouvant être sanctionnées par une intervention thérapeutique. Dans le cas des maladies génétiques, l'intérêt majeur du diagnostic, au-delà de mettre fin à une errance diagnostique parfois longue et difficile pour les patients et les familles, est celui du conseil génétique. Nous avons orienté cette revue en fonction de ces critères,

mais il faut garder à l'esprit que d'autres diagnostics différentiels exceptionnels pourraient être discutés si l'ensemble du bilan étiologique venait à être négatif. Pour ces derniers, il s'agit dans la plupart des cas de situations rapportées de façon anecdotique dans la littérature, elles ne seront pas considérées dans cette revue.

Les mouvements anormaux peuvent être sous-tendus par une grande variété de mécanismes étiologiques (génétiques, dysimmunes, métaboliques, infectieux, toxiques). Le but de cet article est de proposer une trame permettant, face à une situation précise, d'avoir une vue d'ensemble sur les étiologies les plus fréquentes pouvant être discutées dans le but de hiérarchiser les examens biologiques.

Syndrome parkinsonien

Le syndrome parkinsonien est constitué par la triade akinésie, tremblement de repos et rigidité plastique. Dans la maladie de Parkinson le syndrome parkinsonien est qualifié de typique, c'est-à-dire s'il est unilatéral ou nettement asymétrique, répondant au traitement dopaminergique et se présentant de façon isolée. Cette situation permet d'arrêter les

explorations. Cependant chez le sujet jeune (en particulier de moins de 30 ans) ou en cas d'histoire familiale, des explorations génétiques peuvent être proposées, même si la place du diagnostic génétique reste limitée le plus souvent au cadre de la recherche. La prudence dans la réalisation de certains tests génétiques s'impose d'autant plus que le conseil génétique, au-delà de ses limites « classiques » en raison de la variabilité de la pénétrance de la maladie (par exemple pour LRKK2), est en difficulté face à d'autres gènes plus récemment décrits, qui posent le problème de la large variabilité phénotypique qui leur est associée. Cette difficulté liée au diagnostic moléculaire est illustrée par le gène prototypique C9ORF72, découvert en 2011, responsable de démences fronto-temporales, de sclérose latérale amyotrophique mais aussi de syndromes parkinsoniens et de phénotopies de la maladie de Huntington. De façon générale, la présence d'atypies au cours d'un syndrome parkinsonien doit conduire à poursuivre le bilan

étiologique. Les syndromes parkinsoniens atypiques les plus fréquemment rencontrés sont d'origine iatrogène (neuroleptiques) ou neurodégénérative chez les sujets au de delà de 40 ans. Dans ces cas le diagnostic est porté par un faisceau d'arguments ne faisant pas intervenir les examens biologiques. En dehors de ce cadre, et en particulier devant un syndrome parkinsonien du sujet jeune, l'IRM cérébrale s'avère indispensable. Devant un syndrome parkinsonien atypique, c'est parfois l'association à une autre atteinte neurologique qui permettra de guider les explorations. Ainsi l'étude des mouvements oculaires, l'électromyogramme, la consultation d'ophtalmologie ou le bilan neuropsychologique devront être réalisés en fonction de la clinique. Enfin la scintigraphie au ^{123}I -FP-CIT (DAT-Scan*) permet uniquement de répondre de manière univoque à la question de l'existence ou non d'une dénervation dopaminergique. Le résultat ne permet le plus souvent pas d'apporter des éléments d'orientation étiologique.

| Situations | Causes | Tests biologiques |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Syndrome parkinsonien typique isolé | | |
| - Sporadique (> 40 ans) | - Maladie de Parkinson idiopathique | - Aucun |
| - Début précoce (< 40 ans) - Hérité autosomique récessive | - Mutations Parkine - Mutations PINK1 et DJ1 pas en routine Si allure sporadique, la rentabilité du diagnostic génétique décroît à partir de 30 ans | - Tests génétiques |
| - Hérité autosomique dominante | - Mutations LRRK2 (en routine seulement G2019S) - Mutations du gène de l' α -synucléine (rares) - Mutations hétérozygotes de GBA (formes sévères) | - Tests génétiques |
| Syndrome parkinsonien atypique ou peu dopa sensible | | |
| - Début précoce (< 40 ans) | - Maladie de Wilson | - Cuprémie, Cuprurie des 24 heures, Céruloplasmine |
| - A tout âge si signes spécifiques associés | <u>Pathologies hérédo-métaboliques :</u> - <i>Ralentissement des saccades horizontales :</i> Maladie de Gaucher (1) - <i>Ralentissement des saccades verticales :</i> Niemann-Pick C (2) - <i>Antécédents familiaux de démence frontotemporale ou sclérose latérale amyotrophique :</i> Mutation C9ORF72 - <i>Neuropathie périphérique :</i> Mutation POLG - <i>Paraparésie spastique et corps calleux fin :</i> Mutations SPG11, SPG15 - <i>Paraparésie spastique, troubles de l'oculomotricité, troubles psychiatriques :</i> | - (1) Mesure de l'activité de la glucocérébrosidase - (2) Test à la filipine (biopsie de peau) - (3) biopsie de l'amygdale, 14-3-3 dans le LCR - (4) Dosage de la progranuline plasmatique - (5) Dosage des biomarqueurs dans le LCR - (6) Dosage du |

| | | |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| | <p>Mutations PLA2G6, FBXO7, AT13A2 (Kufor-Rakeb Syndrome) - <i>Myoclonies, troubles cognitifs (syndrome cortico-basal-like)</i> : Maladie de Creutzfeld Jakob (3), Mutation progranuline (4), Maladie d'Alzheimer (5), Mutation MAPT (histoire familiale) - <i>Avec atrophie ponto-cérébelleuse (atrophie multisystématisée-like)</i> : Mutations SCA2 et SCA3, FXTAS - <i>Cataracte, diarrhées, xanthomes tendineux</i> : Xanthomatose cérébrotendineuse (6) <u>Pathologies acquises :</u> - <i>Hypersignal T1 des noyaux gris centraux</i> : Hypermanganesémie (7)</p> | <p>cholestanol - (7) Dosage du manganèse - Tests génétiques</p> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|

Dystonie

La dystonie est caractérisée par une contraction musculaire involontaire et tonique, souvent par co-activation du muscle agoniste et antagoniste. Cette contraction anormale est à l'origine de mouvements involontaires ou des postures anormales. Comme pour le syndrome parkinsonien, ce sont les atypies du tableau qui doivent faire pousser les explorations. Dans tous les cas, les étiologies pouvant bénéficier d'un traitement doivent être recherchées en priorité. Ainsi, un test thérapeutique à la Dopa doit être systématiquement proposé (dystonies sensibles à la dopa). Le déficit intracérébral en folates et la

maladie de Wilson doivent être évoqués également de façon systématique. La sémiologie de la dystonie est toutefois déterminante car les dystonies focales classiques (dystonies isolées) ne nécessitent pas de la réalisation d'autres examens paracliniques, alors que l'association à d'autres signes neurologiques (dystonies combinées), l'atteinte de l'extrémité céphalique et en particulier la présence d'une dysarthrie ou d'une atteinte du tronc doivent faire poursuivre les explorations à la recherche d'une cause. En première intention sera réalisée une IRM cérébrale,

permettant la mise en évidence, ou pas, d'anomalies au niveau des noyaux gris centraux, dont l'aspect

permettra encore une fois d'orienter les explorations.

| Situations | Causes | Tests biologiques |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dystonie cliniquement isolée (pas d'autres signes neurologiques, IRM cérébrale normale) | | |
| - Dystonies focales | Génétiques non identifiées/ idiopathiques - <i>Blépharospasme, torticolis spasmodique, dystonies de fonction</i> | - Aucun |
| - Dystonie étendue ou à début précoce (< 20 ans) | - <i>Dystonie généralisée</i> : Mutation TOR1A, THAP1 - <i>Dystonie cervicale</i> : Mutation CIZ1 - <i>Dystonie craniocervicale</i> : Mutation GNAL, ANO3 - <i>Avec dysphonie</i> : Mutation TUBB4 | - Tests génétiques |
| Dystonie atypique, IRM normale (pas d'anomalie des noyaux gris centraux à l'IRM) | | |
| - Dystonie non améliorée par la dopa | - Gangliosidoses à GM1 (1) et GM2 (2) - Maladie de Nieman-Pick type C (cf. sd parkinsonien) - Maladie de Lesch-Nyhan (sexe masculin) (3) - Homocystinurie (4) - Ataxie par déficit en Vitamine E (AVED) (5) - Déficit en guanidinoacétate méthyltransférase (GAMT) (retard développemental ou déclin cognitif, épilepsie) (6) - Ataxie téléangiectasie (AT) (7) - ARCA2 (ataxie lentement progressive, épisodes stroke-like, coenzyme Q10) (8) - Maladie de Huntington (MH) et MH-like (cf. chorées) - Mutation ALS2 (tétraparésie spastique, | - (1) Activité enzymatique de la beta galactosidase - (2) Activité enzymatique des hexosaminidases - (3) Activité hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase - (4) Chromatographie des AA plasmatiques, homocystéine - (5) Dosage de la vitamine E - (6) Activité enzymatique de la GAMT (biopsie de |

| | | |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | début dans l'enfance) (8) | peau) - (7) Alpha-Foeto Protéine, caryotype - (8) Mutation ADKC3 |
| Dystonie atypique, IRM anormale | | |
| - Orientation en fonction de l'anomalie IRM | <p><u>Hypersignaux T2 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Wilson (cf. syndrome parkinsonien) - Acidurie hydroxyglutarique (9) <p><u>Hypersignal T2 ou nécrose des noyaux gris centraux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cytopathie mitochondriale (syndrome de Leigh) (10) - Déficit en pyruvate déshydrogénase (PDH) (11) - Déficit en coenzyme Q10 (12) - Encéphalopathie sensible à la biotine (13) - Déficit en sulfite oxydase (14) <p><u>Hyposignal T2* (dépôts ferriques) : <u>NBIA</u> (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PKAN (Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration) (le plus fréquent, dépôts ferriques pallidums centrés d'un hypersignal=œil du tigre) (15) - Acéruloplasminémie (dégénérescence de la rétine, diabète) (16) - Neuroferritinopathie (autosomique dominante) (17) - PLAN (PLA2G6-Associated Neurodegeneration) ou dystrophie neuro-axonale (18) - MPAN (Mitochondrial-membrane Protein-Associated Neurodegeneration) (19) - BPAN (Beta-propeller Protein-Associated Neurodegeneration) (20) | <ul style="list-style-type: none"> - (9) chromatographie des acides organiques urinaires - (10) Lactates, pyruvates, biopsie de muscle, étude de la chaîne respiratoire, génétique - (11) Activité enzymatique PDH - (12) dosage du coenzyme Q10 - (13) Mutation SLC19A3 - (14) Recherche de sulfites dans les urines (bandelette réactive) - (15) Mutation PANK2 - (16) Ferritine, mutation CP - (17) Ferritine, mutation FTL - (18) Mutation PLAG2G6 - (19) Mutation C19ORF12 - (20) Mutation WDR45 - (21) Mutation FA2H - (22) Mutation ATP13A2 |

| | | |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>- Orientation en fonction de l'anomalie IRM</p> | <p><u>Hypersignaux T2 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Wilson (cf. syndrome parkinsonien) - Acidurie hydroxyglutarique (9) <p><u>Hypersignal T2 ou nécrose des noyaux gris centraux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cytopathie mitochondriale (syndrome de Leigh) (10) - Déficit en pyruvate déshydrogénase (PDH) (11) - Déficit en coenzyme Q10 (12) - Encéphalopathie sensible à la biotine (13) - Déficit en sulfite oxydase (14) <p><u>Hyposignal T2* (dépôts ferriques) : <u>NBLA</u> (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PKAN (Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration) (le plus fréquent, dépôts ferriques pallidums centrés d'un hypersignal=œil du tigre) (15) - Acéruplasminémie (dégénérescence de la rétine, diabète) (16) - Neuroferritinopathie (autosomique dominante) (17) - PLAN (PLA2G6-Associated Neurodegeneration) ou dystrophie neuro-axonale (18) - MPAN (Mitochondrial-membrane Protein-Associated Neurodegeneration) (19) - BPAN (Beta-propeller Protein-Associated Neurodegeneration) (20) - FAHN (Fatty Acid Hydroxylase-associated Neurodegeneration) (21) - Kufor-Rakeb Syndrome (syndrome | <ul style="list-style-type: none"> - (9) chromatographie des acides organiques urinaires - (10) Lactates, pyruvates, biopsie de muscle, étude de la chaîne respiratoire, génétique - (11) Activité enzymatique PDH - (12) dosage du coenzyme Q10 - (13) Mutation SLC19A3 - (14) Recherche de sulfites dans les urines (bandelette réactive) - (15) Mutation PANK2 - (16) Ferritine, mutation CP - (17) Ferritine, mutation FTL - (18) Mutation PLAG2G6 - (19) Mutation C19ORF12 - (20) Mutation WDR45 - (21) Mutation FA2H - (22) Mutation ATP13A2 - (23) Mutation DCAF17 / C2ORF37 - (24) Mutation |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Myoclonus–dystonia | | |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Mutation du gène ε-Sarcoglycan (DYT11) | - Test génétique |
| Dystonies paroxystiques, IRM cérébrale normale (pas de lésion focale) | | |
| - En fonction du facteur déclenchant | <p>- <i>Déclenchées par l'effort</i> :</p> <p>Mutations GluT1 (26)</p> <p>Déficit en PDH (27)</p> <p>Dystonie dopa sensible (voir ci-dessus)</p> <p>- <i>Dyskinésies familiales avec myokimies faciales</i> (28)</p> <p>- <i>Dyskinésies paroxystiques kinésigéniques</i> (29)</p> <p>- <i>Dyskinésies paroxystiques non kinésigéniques</i> (30)</p> <p>- <i>Crises dystoniques</i> (31)</p> | <p>- (26) Rapport du glucose LCR/sang</p> <p>- (27) cf. dystonie</p> <p>- (28) Mutation ADCY5</p> <p>- (29) Mutation PRT2</p> <p>- (30) Mutation MR1</p> <p>- (31) Anticorps anti-LGI1</p> |

Chorée

La chorée est caractérisée par des mouvements brusques et aléatoires, intéressant plusieurs territoires corporels avec une prédominance distale, présents sur un fond hypotonique. Leur présence doit faire rechercher de façon systématique une étiologie sous-jacente. Les antécédents personnels et familiaux du patient sont de grande importance, ainsi que la présence d'anomalies à l'IRM

cérébrale ou d'autres signes neurologiques à l'examen qui vont permettre de hiérarchiser les explorations biologiques. Ceci est d'autant plus important que l'éventail de causes possibles est très large et que nombre d'étiologies possibles sont génétiques, ce qui nécessite de bien cibler les demandes pour éviter de coûteux examens inutiles.

| Situations | Causes | Tests biologiques |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Chorée isolée. A orienter en fonction du terrain et du contexte | | |
| - IRM normale (ou atrophie des noyaux) | <p><u><i>Auto-immune/maladies de système</i></u> :</p> <p>- Chorée paranéoplasique/ dysimmunitaire (1)</p> <p>- Antiphospholipides (2)</p> <p>- Neurolupus (3)</p> | - (1) Ac anti-neuronaux, Ac anti-neuropile (sang et LCR) |

| | | |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>caudés) - (*) étiologies rares</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Maladie coeliaque (*) (4) - Sarcoïdose (*) (5) - Chorée post-streptococcique de Sydenham (rare dans les pays occidentaux) (6) <u>Hématologiques (7) :</u> - Maladie de vaquez - Thrombocytémie <u>Endocriniennes/ioniques/métaboliques (8) :</u> - Hyperglycémie sans cétose / Hypoglycémie - Hypo/hypernatrémie (*) - Hyperthyroïdie, hypoparathyroïdie, hypocalcémie (*) - Insuffisance rénale (*) - Chorée gravidique (*) - Déficit en vitamine B12 <u>Infectieuses (9) :</u> - Syphilis - SIDA (*) - West Nile virus <u>Hérédo-métaboliques (10) :</u> - Maladie de Huntington (MH) - MH-like : <ul style="list-style-type: none"> - Mutations PRNP (HDL1) - Mutations JPH3 (HDL2) - SCA17 (mutation TBP, HDL4) - Mutation C9ORF72 - Neuroacanthocytose : <ul style="list-style-type: none"> - Chorée acanthocytose (11) - McLeod syndrome (lié à l’X, myopathie, neuropathie périphérique) (12) - Chorée bénigne héréditaire, mutation TITF1 (Brain, Thyroid, Lung, début dans l’enfance) - Homocystinurie (cf. dystonie) - Gangliosidose à GM2 (cf. dystonie) - 3-methylglutacoric aciduria type III (atrophie optique) (13) | <p>(anti-Hu, anti-Yo, anti-CRMP5, anti-LGI1, anti-CASPR2), marqueurs tumoraux, Ac anti-TPO, anti-TG, anti-récepteur de la TSH</p> <ul style="list-style-type: none"> - (2) Ac anti-cardiolipine, anti-β2-GP1, anticoagulant lupique - (3) Facteurs antinucléaires, Ac anti-ADN natif, Ac anti-Sm - (4) Ac anti-transglutaminase, Ac anti-endomysium, Ac anti-gliadine - (5) ECA - (6) Ac anti-streptolysine O, Ac anti-streptokinase - (7) NFS, plaquettes, mutation JAK2, biopsie ostéomédullaire - (8) Glycémie, ionogramme sanguin, TSH, |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | | |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>T4, PTH, calcémie, fonction rénale, vitamine B12, βHCG</p> <ul style="list-style-type: none"> - (9) TPHA-VDR, sérologie HIV, sérologie/PCR West Nile Virus - (10) Tests génétiques - (11) Recherche d'acanthocytes, CPK, mutation VPS13A - (12) Phénotypage érythrocytaire Kell/ Kx, recherche d'acanthocytes, CPK, mutation XK - (13) chromatographie des acides organiques urinaires, mutation OPA3 - Tests génétiques |
| <p>- Anomalies de signal des ganglions de la base en IRM</p> | <p><u>Pathologies acquises (14) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Intoxication aux CO (lésions nécrotiques ou calcifications des pallidums) - Insuffisance hépatocellulaire (hypersignaux T1 des pallidums : manganèse) | <ul style="list-style-type: none"> - (14) dosage de l'HbCO, bilan hépatique, glycémie |

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Hyperglycémie sans cétose (hypersignaux T1 des pallidums) <p><u>Pathologies génétiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Wilson (cf. syndrome parkinsonien atypique) - NBIA (cf. dystonie) - Déficit en pyruvate déshydrogénase (cf. dystonie) | |
| Chorée avec troubles cognitifs associés | | |
| | <p><u>Infectieuses :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Creutzfeld Jakob (nouveau variant) (15) - Encéphalopathie HIV (16) <p><u>Hérédo-métaboliques:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Huntington (MH) - MH-like (cf. chorée isolée) - Neuroacanthocytose (cf. chorée isolée) - Niemann Pick type C (cf. dystonie atypique) | <ul style="list-style-type: none"> - (15) biopsie de l'amygdale, protéine 14.3.3 dans le LCR - (16) sérologie VIH |
| Chorée dans le cadre d'une pathologie neurologique complexe | | |
| (voir descriptions dans Cardoso et al., 2006 et Sedel et al., 2008) | <ul style="list-style-type: none"> - Neuroacanthocytose (cf. chorée isolée) - Ataxie-télangiectasie (AT) (cf. dystonie atypique) et AT-like - AOA 1 (17) et 2 (18) (atrophie cérébelleuse, neuropathie périphérique) - DRPLA (démence, myoclonies, épilepsie) (19) - SCA2 (syndrome parkinsonien, dystonie) (20) - SCA17 (ataxie, démence, dystonie) (cf. chorée isolée) - LRKK2 (syndrome parkinsonien, chorée, athétose) - Déficit en GLUT1 (enfant) (cf. dystonie) - Acidurie propionique (21) - 3-methylglutacoric aciduria type III (cf. chorée isolée) - Homocystinurie (cf. dystonie) - Gangliosidoses à GM2 (cf. dystonie) | <ul style="list-style-type: none"> - (17) Mutation APTX - (18) Mutation SETX - (19) Expansion CAG ATN1 - (20) Expansion CAG ATXN2 - (21) Chromatographie des acides organiques urinaires, chromatographie des acides aminés plasmatiques |

| | | |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | - Cytopathies mitochondriales (cf. syndrome parkinsonien) | |
| Chorée paroxystique | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> - Choréo athétose paroxystique kinésigénique (22) - Hyperglycinémie sans cétose (contexte d'encéphalopathie) (23) - Déficit Glut1 (enfant) (cf. dystonie) - Pseudohypoparathyroïdie (24) - Encéphalopathie de Hashimoto (25) | <ul style="list-style-type: none"> - (22) Mutation PRRT2 - (23) Chromatographie des acides aminés - (24) Dosage de la PTH, calcémie, gène GNAS - (25) Ac anti-TG, anti-TPO, anti-récepteur de la TSH |
| Dyskinésies faciales | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> - Encéphalite paranéoplasique avec anticorps anti-NMDA (26) - Neuroacanthocytose (cf. chorée isolée) - Whipple (myorhythmies oculo-masticatrices) (27) | <ul style="list-style-type: none"> - (26) Ac Anti-NMDA sang et LCR - (27) PCR Whipple |

Myoclonies

Les myoclonies sont caractérisées par des secousses musculaires brèves, involontaires, responsables d'un déplacement unique et visible, sous-tendu par une contraction musculaire (myoclonies positives) ou par la suspension brusque de la contraction (myoclonies négatives). S'il existe des myoclonies essentielles, ces dernières sont non évolutives et il s'agit là d'un diagnostic d'élimination. Tels que

les mouvements choréiques, les myoclonies doivent être considérées comme l'expression d'une maladie sous-jacente qui devra toujours être recherchée. L'exception est constituée par les myoclonies physiologiques (myoclonies d'endormissement, induites par le stress ou l'exercice et le hoquet). Ces dernières ne justifient pas d'explorations neurologiques, ainsi que d'autres formes rares mais classiques

(myoclonies du voile, tremblement orthostatique primaire, géniospasme héréditaire). Dans d'autres cas, les myoclonies s'intègrent dans le cadre d'une pathologie neurodégénérative corticale ou d'une maladie épileptique souvent connue

(myoclonies corticales) et ne seront pas évoquées dans cette revue. Dans les autres cas le bilan diagnostic sera à orienter en tenant compte essentiellement de l'atteinte neurologique associée (ataxie, encéphalopathie, dystonie).

| Situations | Causes | Tests biologiques |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Myoclonus isolé évolutif | | |
| | <p><u>Auto-immunes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Paranéoplasique/ dysimmunitaire (cf. chorée) - Maladie coeliaque (cf. chorée) <p><u>Infectieuses :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Whipple (1) - Syphilis (cf. chorée) - Infection HIV (cf. chorée) <p><u>Hérédo-métaboliques:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sialidose de type 1 (tâche rouge cerise rétinienne, 2) | <ul style="list-style-type: none"> - (1) PCR Whipple dans le LCR - sérologie HIV - (2) Dosage de l'activité de la neuraminidase (déficit enzymatique isolée sans déficit de la bêta galactosidase), mutation NEU1 |
| Ataxie myoclonique progressive | | |
| | <p><u>Auto-immunes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Paranéoplasique/ dysimmunitaire (cf. chorée) - Maladie coeliaque (cf. chorée) <p><u>Infectieuses:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Whipple (1) - Maladie de Creutzfeld Jakob (cf. syndrome parkinsonien) <p><u>Hérédo-métaboliques:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - MERRF/ cytopathies mitochondriales (cf. dystonie atypique) - Unverricht-Lundborg (3) - Niemann-Pick type C (cf. syndrome parkinsonien) | <ul style="list-style-type: none"> - (3) Mutation EPM1 - Tests génétiques |

| | | |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Sialidose type 1 (2) - Dégénérescences spinocérébelleuses (SCAs, maladie de Friedreich, DRPLA etc.) | |
| Encéphalopathie myoclonique | | |
| Troubles de la vigilance, confusion, surcharge lente sur l'EEG | <p><u>Auto-immunes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Paranéoplasique/ dysimmunitaire (cf. chorée) - Maladie coeliaque (cf. chorée) <p><u>Métaboliques acquises (4) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisances rénale, hépatique, respiratoire, troubles hydroélectrolytiques, hypercalcémie <p><u>Infectieuses :</u> (cf. ci-dessus)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Encéphalite HIV - Maladie de Whipple - Maladie de Creutzfeld Jakob - Panencéphalite sclérosante subaigüe (antécédent d'infection par le virus de la rougeole, ondes lentes symétriques et bisynchrones de haut voltage et intervalle de répétition long à l'EEG) <p><u>Toxiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Intoxication aux métaux lourds (anomalies de signal à l'IRM) (6) | <ul style="list-style-type: none"> - (4) Urée, créatinine, bilan hépatique complet, gaz du sang, ionogramme sanguin, calcémie, PTH - (5) anticorps antirougeoleux dans le LCR - (6) Recherche de toxiques : plomb, mercure, manganèse, aluminium, bismuth, cyanide |
| Myoclonus-dystonia | | |
| | <p><u>Hérédo-métaboliques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mutation du gène ϵ-Sarcoglycan (cf. dystonie) - Gangliosidose à GM2 (cf. dystonie) - Niemann-Pick C (cf. syndrome parkinsonien) | |
| Opsoclonus myoclonus | | |
| | <p><u>Infectieuses (8) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - HIV, CMV, Lyme, mycoplasme, streptocoque <p><u>Paranéoplasiques</u></p> | <ul style="list-style-type: none"> - (8) Sérologies spécifiques |

| | | |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| | - Paranéoplasique/ dysimmunitaire (cf. chorée) | |
| Myoclonies du voile | | |
| (palatal tremor) | <u>Hérédo-métaboliques :</u> - Maladie d'Alexander (ataxie, retard développemental, syndrome pyramidal, crises convulsives, anomalie de signal IRM à prédominance frontale) (9) - Neuroferritinopathie (hyposignal T2* des noyaux gris centraux) (cf. dystonie) | - (9) Mutations GFAP |

Tremblement postural

Le tremblement est un motif fréquent de consultation en neurologie. Il est défini par une activité rythmique et involontaire, responsable d'une oscillation régulière d'une partie du corps autour d'un point d'équilibre. Il s'agit d'un mouvement anormal pouvant être rencontré au cours diverses étiologies, dont l'orientation est largement facilitée par les caractéristiques sémiologiques du tremblement. Celui-ci est à classer en fonction de la condition d'activation prédominante : soit au repos (tremblement de repos), c'est-à-dire survenant en l'absence de contraction musculaire volontaire, soit en action, c'est-à-dire au cours du maintien postural (tremblement postural) ou lors de la réalisation de mouvement ciblés (tremblements d'action cinétiques). Le

tremblement de repos fait partie du syndrome parkinsonien, le tremblement d'action est souvent à intégrer au cours d'un syndrome cérébelleux. Les tremblements associés à un autre mouvement anormal (parkinsoniens ou dystoniques) seront abordés dans les sections correspondantes. Nous nous limiterons donc ici à l'étude des tremblements posturaux, pouvant constituer les diagnostics différentiels du tremblement essentiel. L'imagerie cérébrale est indiquée notamment chez le sujet jeune (< 40 ans) présentant un tremblement atypique de par sa localisation (unilatérale) ou de par son association à d'autres signes neurologiques. En fonction de l'examen clinique, d'autres examens paracliniques pourront être contributifs comme c'est le cas de l'électromyogramme à la recherche d'une neuropathie

périphérique associée. Une étiologie iatrogène médicamenteuse est, comme pour tous les mouvements anormaux, toujours à éliminer en première intention.

| Situations | Causes | Examens |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tremblement postural isolé | | |
| « type essentiel » | - Exagération du tremblement physiologique : Hyperthyroïdie | - Dosage de la TSH |
| Tremblement postural associé à d'autres syndromes neurologiques | | |
| « type essentiel » En fonction des signes associés, âge de début, histoire familiale | - <i>Neuropathie périphérique</i> : Neuropathie avec Anti-MAG (1) CMT1A (2) - <i>Ataxie</i> : Maladie de Friedreich (3) AVED (cf. dystonie atypique) FXTAS (cf. syndrome parkinsonien atypique) | - (1) Recherche de gammopathie monoclonale, activité anti-MAG - (2) Duplication PMP22 - (3) Mutation Frataxine |
| Tremblement complexe | | |
| Notamment sujets jeunes < 40 ans | <u>Pathologies hérédométraboliques</u> : Maladie de Wilson (cf. syndrome parkinsonien atypique) Gangliosidoses à GM1 et GM2 (cf. dystonie atypique) <u>Pathologies acquises</u> : Carence en vitamine B12 (4) | - (4) Dosage de la vitamine B12, acide méthylmalonique dans les urines, homocystéine, éventuellement holotranscobalamine |
| Tremblement myoclonique et astérisis | | |
| (voir aussi la section myoclonies) | <u>Métaboliques acquises</u> : - Insuffisances rénale, hépatique, respiratoire, troubles hydroélectrolytiques, hypercalcémie | - cf. encéphalopathie myoclonique |

Références :

Albanese A, Bhatia K, Bressman S, DeLong M, Fahn S *et al.* Phenomenology and classification of dystonia : a consensus update. *Mov Disord* 2013;28:863–73.

Fung V, Jinnah HA, Bhatia K, Vidailhet M. Assessment of Patients with Isolated or Combined Dystonia: an Update on Dystonia Syndromes. *Mov Disord* 2013;28:889–98.

Lohmann K, Klein C. Genetics of Dystonia : What's known? What's new? What's next? *Mov Disord* 2013;28:899–905

Sedel F, Saudubray JM, Roze E, Agid Y, Vidailhet M. Movement disorders and inborn errors of metabolism in adults : a diagnostic approach. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:308-18.

Shibasaki H, Thompson P. Milestones in myoclonus. *Mov Disord* 2011;26:1142–81.

Stamelou M, Quinn N, Bhatia K. “Atypical” atypical parkinsonism : new genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration or multiple system atrophy - a diagnostic guide. *Mov Disord* 2013;28:1184–99.

Woollacott I, Mead S. The C9ORF72 expansion mutation : gene structure, phenotypic and diagnostic issues. *Acta Neuropathologica* 2014;127:319–32

Adresse pour correspondance :

Maria del Mar AMADOR, Frédéric SEDEL¹, David GRABLI² - Département des Maladies du Système Nerveux - Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière –
¹Centre de Référence « maladies neurogénétiques » - ¹ Centre de Référence « maladies lysosomales » - 47-83 Boulevard de l'Hôpital – FR/75651 Paris Cedex 13 – Email : david.grabli@psl.aphp.fr

images et commentaires

M. ANHEIM

CMA DU 01 OCTOBRE 2014 (Paris)

Cas n°1 :

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

Vidéo :

Il s'agit d'un patient de vingt-six ans consultant pour l'apparition rapidement progressive de tremblements aux quatre membres, prédominants au membre supérieur droit dans un contexte anxieux majeur. On note dans les antécédents des difficultés d'apprentissage scolaire, un épisode de convulsions dans l'enfance et une chirurgie pour cataracte bilatérale sous capsulaire postérieure. Il ne prend pas de traitement, ne consomme pas de toxiques. Il n'y a pas d'antécédents familiaux, en dehors d'une anorexie chez sa sœur.

L'examen clinique retrouve des éléments dysmorphiques (œdème sus palpébraux, fentes palpébrales orientées en haut et en dehors,

élargissement de la racine du nez, pectus légèrement excavé, alopecie) ainsi qu'un tremblement d'attitude fluctuant au membre supérieur droit, d'allure fonctionnelle. Il existe une amimie faciale, avec une bradykinésie bilatérale prédominant à gauche ainsi qu'une rigidité axiale.

L'enregistrement électrophysiologique confirme la nature fonctionnelle des tremblements. Les imageries cérébrales par TDM et IRM montrent des calcifications bilatérales du noyau lenticulaire au sein des globi pallidi, ainsi que des noyaux dentelés, évoquant un syndrome de Fahr. Le bilan biologique montre une hypocalcémie associée à une hyperphosphorémie, avec une PTH effondrée en faveur d'une hypoparathyroïdie.

Diagnostic :

L'ensemble de la symptomatologie clinique (éléments dysmorphiques, psychiatriques et antécédent de convulsion dans l'enfance) associée à une hypoparathyroïdie a fait évoquer une forme mineure du syndrome de Di Georges, confirmée par la réalisation d'un caryotype sanguin montrant une microdélétion 22q11.

Discussion :

L'originalité de cette observation réside en l'association trompeuse d'un tremblement fonctionnel à un authentique syndrome parkinsonien dans le cadre d'une microdélétion 22q11.

MA :

Il s'agit d'une très belle observation de ce syndrome polymalformatif cardiaque (70% des cas avec communication inter-auriculaire ou interventriculaire, tétralogie de Fallot ou transposition des gros vaisseaux), ORL (70%), dysmorphie faciale avec hypertélorisme, racine nasale large, nez bulbeux, microstomie, retrognathie, petites oreilles, helix épais, doigts effilés, scoliose, reins de petite taille, polydactylie, malformation du larynx, avec retard mental. Il peut s'y associer des troubles psychiatriques et endocriniens (hypoparathyroïdie)

également présents chez ce patient, ainsi qu'une prédisposition à des pathologies infectieuses et auto-immunes. Ce n'est que récemment qu'il a été montré que le fait d'être porteur d'une microdélétion 22q11 multiplie par 70 le risque d'avoir une maladie de Parkinson. Il s'agit d'un syndrome parkinsonien typique d'une maladie de Parkinson sur le plan moteur avec la particularité d'un début précoce vers l'âge de 40 ans. Dans cette observation, il est difficile de savoir si le syndrome parkinsonien est le fait de la pathologie génétique elle-même ou des conséquences des calcifications intra-cérébrales dont on sait également qu'il s'agit une cause de syndrome parkinsonien. Le message pratique est qu'il convient de rechercher la microdélétion 22q11 en cas de maladie de Parkinson précoce et/ou lorsqu'elle est associée à un retard mental ou à un syndrome polymalformatif et/ou à des calcifications intracérébrales.

CAS N° 2 :

G. CARRE, O. LAGHA-BOUKBIZA, M. MALLARET, M. ANHEIM, C. TRANCHANT (Strasbourg)

Vidéo :

Il s'agit d'une patiente âgée de 32

ans et qui ne présente aucun antécédent personnel ni familial. Il n'y a pas eu de souffrance néonatale ni de trouble du développement psychomoteur. La symptomatologie a débuté en 2005 avec un syndrome dépressif. Par la suite sont apparus des troubles moteurs, avec des mouvements anormaux des quatre membres et des chutes secondaires à des troubles de l'équilibre. De façon concomitante, la patiente a présenté des épisodes de chute lors des accès de rire pouvant correspondre à une cataplexie sans qu'il existe d'arguments pour une narcolepsie. Elle présente aussi depuis plusieurs années une détérioration cognitive d'aggravation progressive. Récemment, des troubles de la parole avec une dysarthrie se sont installés associés à des troubles de la déglutition.

Commentaire :

La vidéo révèle une ataxie cérébelleuse associée à une dystonie généralisée avec une dysarthrie complexe (cérébelleuse et dystonique) et une paralysie supra-nucléaire verticale du regard.

Diagnostic :

Le test à la filipine s'est avéré pathologique avec un aspect de phénotype variant. L'analyse

génétique du gène NPC1 a décelé une hétérozygotie composite du NPC1 confirmant le diagnostic de maladie de Niemann Pick de type C.

CAS N° 3 :

H. EL OTMANI (Casablanca)

Vidéo :

Patiente de 32 ans qui a présenté il y a six ans un accès maniaque traité par neuroleptiques (Haldol° et Largactil°). Il a été vu en consultation de neurologie trois ans après le début d'une dystonie cervicale. L'examen a retrouvé une posture cervicale importante et fixée en latérocolis droit et torticolis gauche autorisant seulement quelques degrés de rotation de la tête. Le patient a rapporté que cette posture était initialement mobile, devenant de plus en plus fixée et douloureuse, persistant pendant le sommeil et non précédée d'un traumatisme ou d'une manipulation cervicale. Le reste de l'examen neurologique était normal de même que l'IRM encéphalique.

Un diagnostic de dystonie tardive a été retenu et le patient traité (en plus de l'arrêt des neuroleptiques) par des injections de toxine botulique (500 UI Dysport réparties entre le splénius gauche et le SCM

droit). Aucun effet positif n'a été obtenu malgré le doublement des doses de Dysport. Une TDM cervicale avec reconstruction osseuse a mis en évidence une fusion en rotation de l'articulation atloïdoaxoïdienne par une membrane ossifiée expliquant le caractère fixé de cette dystonie et l'absence totale de réponse à la toxine botulique. Le patient a été confié en neurochirurgie.

Diagnostic :

« Dystonie fixée » suite à une fusion atloïdoaxoïdienne.

MA :

Dans cette histoire, on peut dire que le patient et le neurologue sont tous les deux tombés sur un os. Retenons qu'en cas de dystonie, il convient d'effectuer une IRM cérébrale lorsqu'il s'agit d'une hémidystonie, qu'elle est rapidement évolutive et fixée, que le reste de l'examen neurologique est anormal ou encore qu'il existe une histoire familiale. De même, les principales causes de dystonie fixée sont les lésions médullaires (tumeur, syrinx), les traumatismes, l'usage de neuroleptiques et les manifestations psychogènes. Rappelons également qu'a contrario, l'apparition d'anomalies à l'examen neurologique

(amyotrophie des extrémités des membres supérieurs, troubles génito-sphinctériens, troubles de la marche) d'un patient ayant une dystonie cervicale justifie d'effectuer une IRM cervicale à la recherche d'une myélopathie cervicarthrosique.

CAS N° 4 :

D. GAYRAUD, F. VIALLET
(Aix-en-Provence)

Vidéo :

L'histoire de la pathologie neurologique a commencé par un syndrome de Meige ou dystonie crâniale depuis au moins huit ans. Celle-ci a été traitée en ophtalmologie à Marseille par toxine botulinique au niveau palpébral, au départ tous les trois mois puis tous les cinq à six mois. Plus récemment, depuis quatre ans environ, survenait de façon progressive un tremblement de repos, d'abord au membre supérieur droit puis bilatéral et plus récemment (un à deux ans) une participation de la partie basse du visage et de la mâchoire. La particularité de ce tremblement était d'être résistant à tout traitement dopaminergique ainsi qu'à d'autres traitements (Neurontin^o, Mysoline^o et anticholinergiques). Ce patient présentait, par ailleurs, une

polyarthrite rhumatoïde ancienne traitée par méthotrexate, une coronaropathie et une hémochromatose hétérozygote confirmée génétiquement avec une surcharge en fer et une hyperferritinémie entre 1400 et 1500 ug/L. Une IRM cérébrale de 2012 évoquait une surcharge en fer au niveau des noyaux gris centraux et de la substance noire. Le syndrome de Meige était bien équilibré par les injections palpébrales de toxine botulique, de même que le tremblement maxillaire (masséters, temporaux). Une nouvelle IRM était réalisée en 2014 retrouvant des stigmates de surcharge modérée en fer sur les séquences en écho de gradient. Un DAT-scan retrouvait une dénervation dopaminergique bilatérale.

Discussion :

Ce dossier complexe posait un questionnement particulier autour de la surcharge en fer et son lien avec la sémiologie extrapyramidale. De nombreuses problématiques neurologiques ont été liées dans la littérature à une surcharge en fer, en particulier la maladie de Parkinson. Cependant, chez ce patient, il existait plusieurs atypies, la

première étant la dopa-résistance des symptômes et la deuxième, la précession par une dystonie palpébrale du syndrome parkinsonien. Un autre élément intéressant était l'existence d'une pathologie générale avec une surcharge en fer (hyperferritinémie, hémochromatose).

D'autres affections, en particulier héréditaires, ont été décrites comme pouvant entraîner des manifestations extrapyramidales par surcharge en fer sous l'acronyme de NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation). Celle-ci comprend de multiples entités, dont les PKAN (Pantothenate Kinase-Associate Neurodegeneration) qui sont les mieux connues. De façon intéressante, dans la littérature récente, quelques « case report » ont rapportés des observations de NBIA de l'adulte avec une sémiologie extrapyramidale et parfois une amélioration de ces pathologies par des chélateurs du fer, en particulier la Défériprone^o.

Référence :

Hogarth P. New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. *Neurology* 2013;80:268-75

CMA DU 19 NOVEMBRE 2014 (Paris)

CAS N°1 :**C. DELORME (Paris)****Vidéo :**

Patient de 12 ans, d'origine marocaine, sans antécédent personnel ni familial, a été hospitalisé pour bilan de mouvements anormaux d'apparition subaiguë. Son entourage familial et ses professeurs avaient noté l'apparition rapidement progressive de mouvements anormaux hyperkinétiques des membres, qui s'aggravaient rapidement sur quelques semaines avec un retentissement majeur sur la vie quotidienne. La symptomatologie survenait en l'absence de tout contexte particulier, notamment infectieux. L'entourage rapportait également de discrètes modifications comportementales avec une certaine indifférence affective et des rires immotivés. L'examen clinique retrouvait des mouvements choréiques impliquant les quatre membres, le tronc, le chef et la sphère orofaciale, sur un fond d'hypotonie. L'examen neurologique était par ailleurs normal. L'IRM cérébrale et la ponction lombaire (incluant une recherche de bandes oligoclonales)

étaient normales. Devant ce tableau de chorée généralisée subaiguë, une enquête immunologique a été réalisée : anticorps antiphospholipides, anticorps antistreptococciques, antineuronaux ANCA négatifs. Les anticorps antinucléaires étaient positifs à 1/320 avec une spécificité pour les anticorps anti Ro52 à 91 UI/ml. La biopsie des glandes salivaires accessoires retrouvait une sialadénite de stade III.

Diagnostic :

Le diagnostic de chorée auto-immune satellite d'un syndrome de Gougerot-Sjögren a été retenu. La symptomatologie s'est améliorée sous traitement symptomatique par Tétrabénazine, sans nécessité de recourir à un traitement immunosuppresseur.

MA :

La chorée est le mouvement anormal pour lequel une cause est le plus souvent retrouvée, même si c'est au prix d'un bilan parfois exhaustif. L'apparition subaiguë de la symptomatologie pouvait orienter vers une cause infectieuse ou post-infectieuse, auto-immune ou inflammatoire voire

paranéoplasique. Les principales causes de chorée sporadique étant vasculaire (habituellement aiguës), médicamenteuses et/ou toxiques, infectieuses, métaboliques, génétiques (Huntington, neuro-acanthocytose), auto-immune, et post-infectieuse (chorée de Sydenham). Ici, l'existence d'anticorps antinucléaires confère une ambiance auto-immune, et la spécificité anti-Ro achève d'orienter vers un syndrome de Goujerot. La biopsie des glandes salivaires accessoires reste un support crucial pour le diagnostic, en plus d'être un critère majeur. Mis à part le Goujerot, les principales affections auto-immunes ou inflammatoires à rechercher devant une chorée sont les suivantes : lupus érythémateux disséminé, syndrome des anti-phospholipides, thyroïdite de Hashimoto, maladie coeliaque, Beçhet, polyarthrite rhumatoïde, Churg et Strauss, panartérite noueuse, purpura Henoch-Schonlein et sarcoidose ainsi que la SEP. L'intérêt de trouver une telle cause est entre autre de proposer, si nécessaire (ce n'est pas le cas ici) un traitement spécifique de l'affection en plus du traitement symptomatique de la chorée, qui peut reposer sur la tétrabénazine. La question dans le cas présent

étant de savoir s'il s'agit d'une manifestation neurologique centrale d'un syndrome de Goujerot (qui est le plus souvent responsable d'une ganglionopathie, ou encore de myélite), ou s'il existe, en plus du syndrome sec avec sialadénite, une autre pathologie auto-immune non encore identifiée et qui serait responsable de la chorée. L'avenir le dira. Ou pas.

CAS N°2 :

C. EWENCZYK (Paris)

Vidéo :

Patiente âgée de 52 ans. Son histoire a débuté à 46 ans avec une dysarthrie, puis des chutes à répétition. Son état s'aggrave rapidement, avec perte complète de la marche à 52 ans. Examinée au lit, elle présente des mouvements des jambes à type de pédalage, lors de sollicitations pour différentes tâches motrices ou cognitives et à moindre degré au repos. On observe aussi des mouvements de balancement du tronc, des bras ou d'ouverture-fermeture des mains. Les mouvements sont partiellement contrôlés par la volonté et distractibles. Il n'y a pas de sensation interne de tension qui précède les mouvements qui sont quasi continus lors de l'examen. Cliniquement, elle a par ailleurs un

syndrome frontal comportemental sévère avec troubles cognitifs (démence frontale), une dystonie à prédominance faciale, un syndrome tétrapiramidal, une akinésie globale. L'IRM cérébrale met en évidence des lésions diffuses infra et supra-tentorielles hétérogènes, en hypersignal Flair et T1 et franc hypo signal T2. Ces lésions touchent le cervelet, les pallidums internes, les noyaux caudés, les thalami avec une atteinte diffuse de la substance blanche profonde et juxta-corticale. Le scanner cérébral confirme la présence de calcifications intracérébrales diffuses. Cette patiente n'avait pas par ailleurs d'anomalie du métabolisme phosphocalcique et présentait seulement une légère diminution du méthyl-tétrahydrofolate dans le LCR. Sa sœur aurait une pathologie similaire.

Diagnostic :

Syndrome de Fahr.

Discussion :

Le syndrome de Fahr ou calcifications idiopathiques des ganglions de la base est un syndrome cliniquement hétérogène. Le début des troubles survient en moyenne à 40 + -20 ans. Les sujets sont symptomatiques dans 70 % des

cas avec des troubles cognitifs (59 %), psychiatriques (57 %), des signes extrapyramidaux (55 %) notamment un syndrome akinéto-rigide ou des mouvements anormaux et plus rarement un syndrome cérébelleux, pyramidal, des troubles génito-urinaires. Les cas décrits sont soit familiaux de transmission autosomique dominante soit sporadiques. Trois gènes ont été récemment rapportés dans cette pathologie : SLC20A2, PDGFRB, PDGF-B.

Références :

Wang C *et al.* Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcifications with phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2012;44:254-6.

Nicolas G *et al.* Mutations of the PDGFRB gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification. *Neurology* 2013;80:181-7.

Nicolas G *et al.* Phenotypic spectrum of probable and genetically-confirmed idiopathic basal ganglia calcification. *Brain* 2013;136:3395-3407.

Keller A *et al.* Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain

calcifications in humans and mice. Nat Genet 2013;45:1077-82.

CAS N°3 :

M. GONCE, G. DEBRAY (Liège)

Vidéo :

VAN H... Catherine, née le 17 mars 1984, présente des mouvements anormaux depuis la petite enfance. Les mouvements sont permanents, aggravés par les essais de contrôle et disparaissent pendant le sommeil. La patiente se plaint d'un équilibre instable et de chutes. La maladie a débuté dans l'enfance avec une lente amélioration depuis lors permettant une scolarité normale et un travail à temps partiel.

Dans ses antécédents, on retiendra une hypothyroïdie substituée. Ses antécédents familiaux sont négatifs aussi bien chez le père, la mère qui a 6 sœurs et un frère et la sœur de la patiente qui a 35 ans.

Les diverses explorations radiologique et biologique se sont avérées négatives.

Diagnostic évoqué :

Chorée héréditaire bénigne sans histoire familiale. La recherche de la mutation du gène TTIF1 sur le chromosome 14q est demandée. L'analyse moléculaire a mis en évidence le variant C.545A>c (p.

Gln 212 pro) au niveau du gène TTIF1. Ce variant n'ayant pas encore été décrit et répertorié dans les bases de données, nous avons été conduits à réaliser des analyses génétiques chez les parents de la consultante qui ont montré l'absence du variant moléculaire chez eux. Ceci confirme le caractère *de novo* de la mutation identifiée chez la patiente décrite. Ceci peut être considéré comme un argument fort en faveur du caractère pathogène de cette mutation.

Conclusion :

Chorée héréditaire bénigne : nouvelle mutation.

MA :

Les troubles de la marche et de l'équilibre présentés par la patiente évoquent une ataxie cérébelleuse qui peut être rencontrée dans cette affection rare. Le caractère de novo du cas présenté est un piège diagnostique car il s'agit le plus souvent d'une transmission dominante, mais il s'agit d'un argument en faveur de la pathogénicité du variant, qui est parfois difficile à établir. La chorée héréditaire bénigne doit être absolument évoquée en cas de chorée de survenue précoce, et d'évolution lentement favorable. Il

s'agit d'un des exemples de pathologie neurologique qui s'améliore avec le temps à l'instar de la maladie de Gilles de la Tourette, de l'épilepsie à paroxysme rolandique, du

somnambulisme ou de la migraine dans une moindre mesure. A noter que des troubles respiratoires, moins bénins, peuvent être présents à la naissance du fait d'une maladie du surfactant.

revue de presse

A. MARQUES

Introduction : activité physique et maladie de Parkinson

De nombreuses études ont démontré depuis quelques années les bénéfices de l'activité physique à court terme chez les patients parkinsoniens (1-3) à la fois sur les scores moteurs (UPDRS III), la qualité de vie, la force, la souplesse, l'équilibre et la vitesse de marche, permettant d'améliorer l'indépendance et la participation aux activités de la vie sociale et familiale (1, 2). Néanmoins il existe une grande hétérogénéité parmi les techniques employées en rééducation actuellement chez les patients parkinsoniens et il persiste la question du contenu optimal de cette activité physique (quelle intensité ? quelle fréquence ? quels types d'exercices ?) à différents stades de la maladie (1, 2). Ainsi le nombre d'études randomisées

concernant l'exercice physique dans la maladie de Parkinson ne cesse d'augmenter (3), afin d'essayer de déterminer des recommandations qui permettraient d'optimiser les pratiques. Quatre grands types d'exercices semblent actuellement les plus efficaces : les stratégies ciblées pour améliorer la marche, l'entraînement cognitif pour des tâches spécifiques (transferts...), le travail de l'équilibre, et l'amélioration de la condition physique (renforcement musculaire et endurance cardiovasculaire) (4). Néanmoins, deux revues systématique de la littérature (sur la période comprise entre 2001 et fin janvier 2012) publiées récemment montrent que les études contrôlées et en aveugle mais aussi à long terme manquent encore (5, 6) et que, bien que le bénéfice à court terme de l'activité physique soit démontré sur de nombreux paramètres le bénéfice à

long terme reste à établir (5). Elles montrent par ailleurs qu'il n'y a pas encore assez de données pour recommander l'utilisation d'un type d'exercice plutôt qu'un autre dans le traitement de la maladie de Parkinson (6). Enfin, il reste difficile, pour les patients parkinsoniens, de s'engager dans la pratique d'une activité physique de façon régulière et il serait intéressant de comprendre les barrières perçues par les patients pour essayer de favoriser l'adhésion à l'activité physique.

Nous discuterons donc ici d'une étude randomisée, contrôlée en aveugle comparant trois types d'exercices dans la maladie de parkinson, puis d'une étude contrôlée, randomisée évaluant l'effet de deux programmes d'exercices au long cours, et enfin d'une étude ayant analysé les barrières ressenties par les patients parkinsoniens par rapport à l'activité physique.

1. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R, Shah L, Sackley C, Deane KH, Wheatley K, Ives N. Physiotherapy intervention in Parkinson's disease : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e5004.
2. 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.
3. Keus SH, Munneke M, Nijkrake MJ, Kwakkel G, Bloem BR. Physical therapy in Parkinson's disease : evolution and future challenges. *Mov Disord* 2009;24:1-14.
4. Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2007;22:451-60.
5. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R, Shah L, Sackley CM, Deane KH, Wheatley K, Ives N. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD002817.
6. Tomlinson CL, Herd CP, Clarke CE, Meek C, Patel S, Stowe R, Deane KH, Shah L, Sackley CM, Wheatley K, Ives N.

Physiotherapy for Parkinson's disease : a comparison of techniques. Cochrane Database Syst Rev 2014;6.

Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease

34

L'apparition de troubles de la marche constitue un tournant décisif dans l'évolution de la maladie de Parkinson (passage de stade Hoehn et Yahr 2 à 3) et s'associe souvent à un déclin fonctionnel. Les thérapies actuelles, incluant les traitements dopaminergiques et la chirurgie, ne suffisent pas à préserver la mobilité lorsque la maladie progresse. Il existe donc un intérêt croissant pour le recours à l'exercice physique afin d'améliorer la mobilité et la fonction des patients parkinsoniens. En effet, les études concernant l'exercice physique dans la maladie de Parkinson réalisées ces 10 dernières années sont encourageantes car elles montrent une amélioration du handicap, de la fonction et de la qualité de vie. Cependant ces études présentent souvent des problèmes méthodologiques, notamment l'absence d'évaluation en aveugle,

l'absence de groupe contrôle, la taille inadaptée des échantillons (en moyenne 30 participants par étude, parkinsoniens ne faisant pas d'exercice et contrôles sains inclus). L'ensemble de ces limites, ainsi que la grande variabilité concernant le design utilisé mais aussi le type d'exercice étudié, font que nous ne disposons pas actuellement de recommandations basées sur des preuves pour encadrer la mise en œuvre de l'activité physique dans la maladie de Parkinson.

L'objectif primaire de cette étude était donc de comparer l'effet de trois types d'exercices sur l'amélioration de la marche, de la force musculaire et de la condition physique chez des patients parkinsoniens : (1) marche sur tapis à haute intensité (30 minutes à 70 % - 80 % de la fréquence cardiaque max), (2) marche rapide sur tapis à moins haute intensité (50 minutes à 40 % - 50 % de la fréquence cardiaque Max), (3) étirement et résistance à l'effort (2 séries de 10 répétitions pour chaque jambe sur des machines de résistance (leg press, leg extension, et curl)). Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'effet de l'exercice physique sur le handicap et les symptômes non moteurs.

Il s'agissait d'une étude comparative, prospective, randomisée, en simple aveugle. L'effet des trois types d'exercices était évalué sur des groupes parallèles. Les patients ont été recrutés au centre Parkinson de l'Université du Maryland, entre Février 2007 et mai 2010.

35

sélectionnés les patients devaient être capables de marcher 3 minutes sur un tapis roulant à une vitesse d'au moins 0.5 km/h. Ainsi 67 patients présentant une maladie de Parkinson avec des troubles de la marche ont été affectés de façon randomisée à l'un des trois groupes. La durée totale de l'étude était de 4 mois (3 mois d'entraînement et 4 semaines pour les évaluations avant et après entraînement). L'évaluation initiale comprenait un recueil de l'histoire médicale du patient, un examen clinique général et neurologique. Les évaluations initiales et post-entraînement étaient réalisées par des investigateurs ignorant le groupe auquel appartenait le patient. Toutes les évaluations ont été réalisées alors que les patients étaient en condition "on" ou dans les 3 heures suivant la prise du traitement. Les paramètres d'évaluation principaux étaient la vitesse de marche (sur 6 mn), la condition cardio-vasculaire (pic de

consommation d'oxygène par unité de temps [VO₂] et la force musculaire (une répétition à la force maximale).

Les 3 types d'exercices ont permis d'améliorer la distance parcourue sur une marche de 6 mn : 12 % d'amélioration (48 m sur 6 mn) pour le groupe avec marche sur tapis à moindre intensité (p=0.001), 9 % d'amélioration (32 m) pour le groupe avec exercices d'étirements et de renforcement musculaire (P.02) et 6 % d'amélioration (23 m) pour le groupe avec marche rapide sur tapis à haute intensité (p=0.07), sans différence significative entre les groupes. Les deux types d'exercice sur tapis de marche ont permis d'améliorer la VO₂ maximum (7 % - 8 % d'augmentation; p=0.05) de façon plus importante que les exercices d'étirement et de renforcement musculaire. En revanche seuls les exercices d'étirement et de résistance musculaire ont amélioré la force musculaire (16 % d'augmentation ; p=0.001). Il n'y a pas eu de modification du score UPDRS total quel que soit le groupe. Seuls l'étirement et le renforcement musculaire ont permis d'améliorer le score UPDRS moteur (-3.5 points ; p=0.05). Aucun des exercices n'a permis d'améliorer le handicap ou

l'autonomie à domicile. Il n'y avait pas de modification sur les échelles de symptômes non moteurs (dépression, fatigue, qualité de vie, chutes) quel que soit le type d'exercice.

Commentaires :

Peu d'études ont à ce jour comparé de façon randomisée, contrôlée et en aveugle les effets de différents types d'exercices physiques dans la maladie de Parkinson (1, 2). L'étude présentée ici nous montre que la marche sur tapis, à haute ou moindre intensité, et les exercices d'étirement et de résistance à l'effort permettent d'améliorer la marche et la mobilité. Cependant chaque type d'exercice permet d'obtenir un profil différent de bénéfice. La marche sur tapis à moindre intensité est l'exercice d'entraînement le plus efficace à lui seul pour améliorer la marche et la condition physique. Le fait que la marche sur tapis à moindre intensité soit l'exercice le plus accessible pour la plupart des patients parkinsoniens a d'importantes implications en pratique clinique et montre qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter de façon très importante l'intensité de la marche pour obtenir des bénéfices. Bien que la marche sur tapis et la résistance à l'effort soient toutes

deux bénéfiques pour la marche, la condition physique et la force musculaire, les bénéfices apportés ne sont pas associés dans cette étude à une diminution de la gêne au quotidien ou une amélioration de la qualité de vie. De même, ni les déplacements à domicile (Step Activity Monitor) ni la performance pour les activités quotidiennes (Schwab and England Activities of Daily Living Scale) n'ont été augmentés malgré l'amélioration lors du test de marche de 6 mn (correspondant à une distance représentative des activités en rapport avec les tâches de la vie quotidienne). Des études précédentes ayant porté sur l'activité physique dans la maladie de Parkinson ont également montré une amélioration plus évidente pour la vitesse de marche que pour la gêne quotidienne ou les déplacements à domicile (3-6). Il est difficile de savoir si c'est l'importance de ces améliorations qui ne suffit pas à améliorer les fonctions ou si ce sont les mesures réalisées qui ne permettent pas de rendre compte des changements sur le quotidien. Néanmoins, l'augmentation de distance parcourue lors du test de marche de 6 mn (respectivement 48 m, 32 m et 23 m) représente un changement substantiel, cliniquement

significatif. Les effets bénéfiques de la marche sur tapis et de la résistance à l'effort sont sous tendus par des mécanismes différents (amélioration de la condition cardiovasculaire et renforcement musculaire respectivement), suggérant l'existence d'un potentiel synergique de ces deux approches combinées. Comme suggéré par les auteurs, il sera intéressant dans de futures études d'évaluer des combinaisons de plusieurs types d'exercices, sur de plus longues périodes, mais surtout d'évaluer l'existence d'un éventuel effet de l'exercice sur la progression de la maladie avec le temps.

1. Reuter I, Mehnert S, Leone P, Kaps M, Oechsner M, Engelhardt M. Effects of a flexibility and relaxation programme, walking and nordic walking on Parkinson's disease. *Journal of Aging Research* 2011;2011:232-473.

2. Juncos JL, Haber M, Waddell D, Gregor R, Wohl SL. A controlled study of aerobic exercise

and Chinese exercise modalities in Parkinson disease. *Neurology* 2006;66:A314.

3. Burini D, Farabollini B, Iacucci S *et al.* A randomised controlled cross-over trial of aerobic training versus Qigong in advanced Parkinson's disease. *Eura Medicophys* 2006;42:231-8.

4. Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L *et al.* Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:134-40.

5. 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.

6. Ford MP, Malone LA, Walker HC, Nyikos I, Yelisetty R, Bickel CS. Step activity in persons with Parkinson's disease. *J Phys Act Health* 2010;7:724-9.

Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE, Smith BA, Reich SG, Weiner WJ, Macko RF. JAMA Neurol 2013;70:183-90.

A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease

De plus en plus de données montrent que l'exercice physique est bénéfique pour les patients parkinsoniens (1-4). Cependant, on ne connaît ni les effets de l'exercice sur les signes moteurs de la maladie de Parkinson au-delà de 6 mois, ni le type d'exercice qui devrait être recommandé afin de modifier les symptômes. L'entraînement en résistance progressive (ERP) semble améliorer la force musculaire, l'initiation de la marche et la vitesse de la marche chez les patients parkinsoniens. L'ERP en association avec d'autres types d'exercices semble aussi améliorer l'équilibre postural, réduire les chutes et améliorer la qualité de vie. Toutefois, les effets de l'ERP sur les signes moteurs de la maladie de Parkinson n'ont pas été étudiés dans des essais contrôlés, ni de façon prolongée.

L'objectif de l'étude était donc de comparer l'effet de l'ERP à plus long terme chez des patients parkinsoniens par rapport à ceux suivant un programme mFC (modified Fitness Counts:

programme d'exercices recommandé par la National Parkinson Foundation aux Etats-Unis) sur l'amélioration du score UPDRS-III chez des patients parkinsoniens.

Il s'agissait d'un essai randomisé et contrôlé conduit entre septembre 2007 et juillet 2011. Les patients étaient appariés en sexe et en score UPDRS-III en condition « off ». Les patients étaient évalués à 6-, 12-, 18- et 24- mois avec un UPDRS-III moteur réalisé en condition « off » et une mesure de la force du fléchisseur du coude, la vitesse du mouvement, la qualité de vie (PDQ-39). Les évaluations étaient réalisées par des investigateurs ignorant le programme suivi par le patient. Les programmes ERP et mFC étaient identiques en ce qui concerne la durée des exercices, le nombre d'exercices par sessions, le temps passé avec le coach sportif, et seule la nature même des exercices différait. Le groupe ERP poursuivait un programme comprenant onze exercices de soulevé de poids au niveau des membres supérieurs, membres inférieurs et du tronc. Le groupe mFC poursuivait un programme comprenant des exercices

d'étirement, d'équilibre, de respiration et de renforcement musculaire non progressif. Les patients s'entraînaient deux fois par semaine pendant vingt-quatre mois dans un club de gym. Un coach personnel encadrait deux fois par semaine les sessions les six premiers mois, puis une fois par semaine.

Quarante-huit patients ont été assignés de façon randomisée au groupe ERP ou mFC. Trois patients se sont rétractés avant l'évaluation à six mois (peur de l'évaluation en off, et problème de transport pour se rendre aux séances) et ont été remplacés. Après l'évaluation à six mois aucun patient n'a été remplacé. Sur cinquante et un patients, vingt ont poursuivi l'étude jusqu'à la fin dans le groupe PRE versus 18 dans le groupe mFC. Les scores UPDRS-III moyens ont diminué à six mois par rapport à l'évaluation de base dans les deux groupes, sans différence entre les groupes. En revanche à douze, dix-huit et vingt-quatre mois il existait une différence significative entre les deux groupes pour le score UPDRS-III « off » qui était moins élevé dans le groupe ERP versus le groupe mFC (respectivement $28,4 \pm 10,8$; $28,6 \pm 9,4$; $25,8 \pm 10,6$ et $32,8 \pm 12,4$; $32,8 \pm 12,3$; $34 \pm 12,6$; $p=0,02$; $0,03$ et $<0,001$). A 24

mois, le score UPDRS-III « off » du groupe mFC était revenu à l'état de base alors que les scores pour le groupe PRE étaient toujours $7,4 \pm 7,4$ points plus bas qu'à l'état de base. Le score UPDRS-III « on » n'était pas modifié entre les groupes quel que soit le moment de l'évaluation. La dose quotidienne équivalente de Levodopa a été augmentée dans les deux groupes à vingt-quatre mois par rapport à l'évaluation initiale, à raison de $229,6 \pm 283,3$ dans le groupe mFC et $155,8 \pm 193,3$ dans le groupe ERP ($p=0,29$). La force de flexion pour le muscle fléchisseur du coude a augmenté par rapport à l'état initial dans les deux groupes, sans différence entre eux à 6 mois. Mais à douze et dix-huit mois l'augmentation de force était supérieure dans le groupe ERP et à 24 mois la force du groupe mFC était plus faible qu'au départ alors que le groupe ERP restait plus fort (« on » ou « off »). Il n'y avait pas de différence de qualité de vie à vingt-quatre mois entre les groupes (à noter à six mois, une plus grande amélioration de la qualité de vie dans le groupe ERP par rapport au groupe mFC).

Commentaires :

L'entraînement en résistance progressive chez les patients

parkinsoniens permet une réduction durable, statistiquement et cliniquement significative du score UPDRS-III « off »

comparativement au programme mFC, et devrait être recommandé en tant que traitement associé pour l'amélioration des signes moteurs de la maladie de Parkinson.

Il s'agit de la plus longue étude menée pour l'évaluation de l'exercice physique dans la maladie de Parkinson et de la première étude randomisée, contrôlée et en aveugle ayant évalué l'effet de l'entraînement progressif à l'effort sur les scores moteurs en « off » des patients parkinsoniens.

L'effet supérieur de l'ERP sur la réduction de l'UPDRS-III pourrait être dû à l'utilisation d'une résistance plus importante et augmentant progressivement avec le temps, sachant que l'effet bénéfique d'une charge progressive pour améliorer la force musculaire est connu depuis longtemps. En outre le fait de générer de façon répétée de grandes forces augmente plus l'activation neuronale des ganglions de la base que lorsque de petites forces sont générées et favoriserait des phénomènes de plasticité neuronale au niveau des noyaux gris et des voies corticomotrices, ce qui contribuerait à l'amélioration des

symptômes parkinsoniens et à l'augmentation des performances motrices. Enfin, l'ERP est conçu d'une façon telle que le patient est continuellement « challengé », puisque le niveau de difficulté est progressivement réadapté, ce qui contribue à améliorer la motivation du patient et à l'encourager. On note ainsi que vingt patients sur les vingt-cinq ont poursuivi l'étude jusqu'au bout, ce qui correspond à un taux de rétention de 80 % après deux ans, confirmant l'existence d'une importante adhésion au programme d'exercice. L'évaluation du score UPDRS moteur en « off » est originale est intéressante car elle permet de s'affranchir de l'effet des modifications de traitement avec le temps. En effet la dose quotidienne équivalente de levodopa a été augmentée avec le temps et aurait pu partiellement masquer l'effet bénéfique de l'activité physique si l'évaluation n'avait porté que sur l'UPDRS III en « on ». En revanche il n'y avait pas de groupe contrôle sans exercice dans cette étude ce qui ne permet pas de conclure quant au gain net du programme d'exercice physique.

1. Comella CL, Stebbins GT, Brown-Toms N, Goetz CG. Physical therapy and Parkinson's

disease : a controlled clinical trial. *Neurology* 1994;44:376–8.

2. David FJ, Rafferty MR, Robichaud JA *et al.* *Pr* 41
resistance exercise and Pa
disease a review of potential
mechanisms. *Parkinsons Dis*
2012;2012:124527.

3. Petzinger GM, Fisher BE, Van Leeuwen JE *et al.* Enhancing

neuroplasticity in the basal ganglia :
the role of exercise in Parkinson's
disease. *Mov Disord*
2010;25:S141–5.

4. Li F, Harmer P, Fitzgerald K
et al. Tai chi and postural stability
in patients with Parkinson's
disease. *N Engl J Med*
2012;366:511–9.

Corcos DM, Robichaud JA, David FJ, Leurgans SE, Vaillancourt DE, Poon C, Rafferty MR, Kohrt WM, Comella CL. Mov Disord. 2013;28:1230-40.

Barriers to exercise in people with Parkinson's disease

L'activité physique semble réduire la gêne et améliorer la qualité de vie chez les patients parkinsoniens (1,2). Bien que les bénéfices à court terme de l'activité physique aient été démontrés, les bénéfices à long terme ne sont pas encore clairement établis (3). Le mode de vie sédentaire des patients et une adhésion limitée aux programmes d'exercices continus renforcent la difficulté d'évaluer les bénéfices de l'exercice à long terme. Ainsi, une meilleure compréhension des facteurs limitant une participation soutenue à des programmes

d'activité physique au cours du temps semble essentielle. Bien que les barrières à l'exercice aient été étudiées chez les adultes âgés de façon générale, les barrières chez les patients âgés avec une maladie neurologique progressive telle que la maladie de Parkinson ne sont pas bien connues. Le but de cette étude était donc d'identifier les barrières perçues par les patients parkinsoniens lorsqu'ils envisagent de débiter une activité physique.

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive. Deux-cent soixante patients parkinsoniens bien intégrés socialement, avec un stade de 1 à 4 sur l'échelle de Hoehn et Yahr et âgés en moyenne de 67,7

ans ont été inclus. Les participants ont été répartis entre un groupe faisant de l'exercice (n=164), et un groupe ne faisant pas d'exercice (n=96). Les patients remplissaient une sous échelle de l'auto-questionnaire du « Physical Fitness and Exercise Activity Levels of Older Adults Scale », confirmant ou écartant l'existence de différentes barrières à la participation à l'exercice physique. Des analyses en régression logistique multivariée étaient réalisées afin d'évaluer la contribution de chaque barrière vis-à-vis de la pratique d'une activité physique. Trois barrières ont ainsi été identifiées : le groupe ne faisant pas d'exercice avait plus de risque d'évoquer de faibles attentes quant aux bénéfices attendus de l'activité physique (OR = 3.93, 95 % CI = 2.08 –7.42), un manque de temps (OR = 3.36, 95 % CI=1.55–7.29), et une peur de tomber (OR = 2.35, 95 % CI = 1.17– 4.71) par rapport au groupe faisant de l'exercice. Néanmoins la nature transversale de l'étude limitait la possibilité de faire des hypothèses quant aux liens de causalité entre les barrières évoquées et l'absence de pratique d'activité physique dans ce groupe.

Commentaires :

De faibles attentes quant aux bénéfices de l'exercice physique, une impression de manquer de temps et la peur de tomber sont d'importantes barrières perçues, par des patients parkinsoniens ne faisant pas d'exercice, comme un frein à l'engagement dans une activité physique. Ces barrières perçues sont potentiellement modifiables et sont importantes à prendre en compte par les rééducateurs et les neurologues. La barrière la plus significative identifiée ici était l'existence de faibles attentes quant aux bénéfices de l'exercice. (« Je ne ressens pas de changement que je fasse de l'exercice ou pas »). Ainsi, l'éducation des patients au sujet des bénéfices de l'activité physique sur leur santé est importante et peut modifier les résultats attendus par les patients (4). Beaucoup de patients parkinsoniens peuvent manquer d'informations sur la façon dont l'exercice pourrait influencer sur leurs symptômes, notamment dans ce contexte de maladie neurologique chronique progressive. D'autres méthodes, en plus de l'éducation pourraient améliorer les attentes des patients. Par exemple les stratégies cognitives et comportementales ciblant les attentes liées aux bénéfices de l'exercice, telles que la

détermination d'un but personnalisé et le « feedback » (adaptation de l'exercice en fonction des performances) ont montré qu'elles augmentaient la participation régulière à l'exercice chez les adultes âgés, plus que l'éducation seule et les informations (5). Mais des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer à quel point de telles stratégies d'intervention sont efficaces pour faciliter l'adhésion à des programmes d'exercice physique chez des patients avec une maladie de Parkinson.

1. Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS *et al.* The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2008;23:631–40.
2. Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ *et al.* Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2007;22:451–60.
3. Tomlinson CL, Patel S, Meek C *et al.* Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD002817.
4. Resnick B, Palmer MH, Jenkins LS, Spellbring AM. Path analysis of efficacy expectations and exercise behaviour in older adults. *J Adv Nurs* 2000;31:1309–15.
5. King AC, Rejeski WJ, Buchner DM. Physical activity interventions targeting older adults: a critical review and recommendations. *Am J Prev Med.* 1998;15:316–33.

Ellis T, Boudreau JK, De Angelis TR, Brown LE, Cavanaugh JT, Earhart GM, Ford MP, Foreman KB, Leland E. Phys Ther 2013; 93:628-636.

agenda

MERCREDI 07 OCTOBRE 2015 (Paris)

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

- **19 h 00 :** « Apports de l'imagerie fonctionnelle dans la physiopathologie des signes moteurs et des complications motrices de la MPI ».
P. Krystkowiak (Amiens)
- **20 h 00 :** Cocktail
- **20 h 30 :** Présentation de vidéos

JEUDI 08 OCTOBRE 2015 (Paris)

Conservatoire National des Arts et Métiers
Paris

2^{ème} colloque scientifique francophone
« Tremblement essentiel et syndromes apparentés »
organisé par l'Association des personnes concernées par le tremblement
essentiel (Aptes) avec le Club des Mouvements Anormaux (CMA)

Présidents d'honneur : M. Vidailhet (Paris) et P. Pollak (Genève)

- **08 h 45 :** Accueil : F. Barcq (Paris)
- **08 h 50 :** Introduction : E. Apartis-Bourdieu (Paris)

Session plénière : Clinique et traitement du tremblement essentiel

45

Clinique du tremblement essentiel

Modérateurs : P. Damier (Nantes) et E. Flament-Roze (Paris)

- **09 h 00 :** Clinique du tremblement essentiel et frontières avec la dystonie : F. Vingerhoets (Lausanne)
- **09 h 25 :** Tremblement essentiel et maladie de Parkinson : M. Gonce (Liège)
- **09 h 45 :** Marche, équilibre et cognition dans le tremblement essentiel : W. Meissner (Bordeaux)
- **10 h 05 :** Tremblement chez l'enfant : A. Roubertie (Montpellier)
- **10 h 25 :** Tremblement orthostatique primaire : L. Maugest (Dijon)
- **10 h 45 :** Pause

Traitement du tremblement essentiel

Modérateurs : S. Chabardès (Grenoble) et C. Tranchant (Strasbourg)

- **11 h 15 :** Toxine botulique et tremblement essentiel : C. Vial (Lyon)
- **11 h 30 :** Stimulation cérébrale profonde (DBS) : ML Welter (Paris)
- **11 h 45 :** GammaKnife : T. Witjas (Marseille)
- **12 h 00 :** Analyse et traitement du tremblement de la voix : Y. Ormezzano (Paris)

Session A : Recherche scientifique

Données scientifiques du tremblement essentiel

Modérateurs : L. Defebvre (Lille) et M. Manto (Bruxelles)

- **14 h 00 :** Génétique du tremblement essentiel : G. Stévanin (Paris)
- **14 h 25 :** Physiopathologie et modèles animaux : M. Simonetta-Moreau (Toulouse)
- **14 h 50 :** Données d'imagerie (PET et DTY) : S. Thobois (Lyon)

- **15 h 15 :** Pause

Nouvelles pistes thérapeutiques du tremblement essentiel

46

Modérateurs : P. Krack (Grenoble) et C. Karachi (Paris)

- **15 h 40 :** Traitements médicamenteux, recommandations et pistes thérapeutiques : D. Grabli (Paris)
- **16 h 05 :** Stimulation non invasive (rTMS, tDCS) : JC Lamy (Paris)
- **16 h 30 :** DBS et nouveaux dispositifs d'interface cerveau-machine : D. Guehl (Paris)
- **16 h 55 :** Modulation et lésions par ultrasons : JF Aubry (Paris)
- **17 h 20 :** Conclusion

Session B : Parcours de santé

Modérateurs : E. Broussolle (Lyon) et F. Barcq (Paris)

- **14 h 00 :** Résultats de l'enquête sur le parcours de santé des personnes concernées par le tremblement essentiel : F. Barcq (Paris)
- **14 h 15 :** Expérience d'Aptes info service : G. Tibolla (Nice)
- **14 h 30 :** Consultation en neurologie : JM Trocello (Paris)
- **14 h 45 :** Consultation en neuropédiatrie : D. Doumar (Paris)
- **15 h 05 :** Kinésithérapie du tremblement essentiel : T. Péron-Magnan (Paris)
- **15 h 20 :** Rééducation orthophonique du tremblement de la voix : M. Pernon (Paris)
- **15 h 40 :** Pause
- **16 h 00 :** Aides techniques : compensation des situations de handicap moteur : M. Socié (Nancy)
- **16 h 15 :** Reconnaissance du handicap et outils de compensation, la Maison départementale des personnes handicapées : P. Gilbert (Paris)

- **16 h 30 :** Syndromes secondaires du tremblement essentiel, anxiété sociale, phobie sociale et épisodes dépressifs : A. Pelissolo (Paris)
- **17 h 15 :** Conclusion

MERCREDI 02 DECEMBRE 2015 (Paris)

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

- **19 h 00 :** Présentation de vidéos
- **20 h 00 :** Cocktail
- **20 h 30 :** Présentation de vidéos