

Les dyskinésies paroxystiques

Des affections fréquentes chez l'enfant et l'adolescent

■ Les dyskinésies paroxystiques (DP) représentent un groupe hétérogène de pathologies se manifestant par des accès épisodiques de mouvements anormaux variés (dystonies, choréo-dystonie, ballisme). Le plus souvent, les DP débutant chez l'enfant ou l'adolescent sont génétiques. Leur diagnostic est délicat, et reste basé sur les données de l'interrogatoire.

Agathe Roubertie^{1,2,3} et Pierre Meyer¹

Les dyskinésies paroxystiques (DP) représentent un groupe hétérogène de situations qui se caractérisent par des accès épisodiques de mouvements anormaux de types variés (dystonies, choréo-dystonie, ballisme) ; entre les accès, les patients retrouvent leur état neurologique antérieur [1-3].

Les dyskinésies paroxystiques sont classées en trois grands groupes selon leurs circonstances de survenue [4] :

- **dyskinésies paroxystiques kinésigéniques** (DPK) ;
- **dyskinésies paroxystiques non kinésigéniques** (DPNK) ;
- **dyskinésies paroxystiques induites par l'exercice**.

Cette classification phénoménologique est très utile au diagnostic. Cependant, les données récentes de la génétique en soulignent les limites, avec des chevauchements phénotypiques entre ces différentes entités.

LE DIAGNOSTIC POSITIF

Les DP réalisent des accès intermittents de mouvements anormaux de sémiologie variée (dystonie, chorée,

ballisme, athétose ou mixte).

Lors des accès, il n'y a pas de perte de connaissance ; certains patients rapportent une aura prémonitoire (sensation de lourdeur de membre, de maladresse) ; il peut y avoir des troubles de l'articulation, une dysphagie.

La durée des épisodes est variable, allant de quelques secondes à plusieurs heures. Leur fréquence est également très variable, allant de plusieurs centaines par jour, à quelques-uns par an. Le plus souvent, les accès sont assez stéréotypés pour un même patient, mais de sémiologie très variable d'un individu à l'autre.

Entre les épisodes, le patient revient à son état neurologique antérieur, normal ou non [1-3].

L'interrogatoire de la famille décrit souvent des accès d'agitation incoordonnée, des mouvements incontrôlés d'un ou plusieurs membres, des épisodes de torsion du corps interférent avec la motricité volontaire, ces accès étant le plus souvent de survenue brutale et de brève durée. Rarement, les épisodes sont observés par le médecin.

Le diagnostic est essentiellement fondé sur les données de l'interrogatoire concernant la sémiologie des épisodes et leurs facteurs déclenchants, l'histoire

familiale et personnelle du patient (antécédents de troubles neurologiques épisodiques, cf. infra), et peut être aidé éventuellement par des vidéos réalisées par l'entourage personnel du patient.

LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les principaux diagnostics différentiels des dyskinésies paroxystiques sont résumés dans le **tableau 1**, avec les éléments sémiologiques pertinents permettant de guider le clinicien.

Le diagnostic différentiel avec des crises épileptiques est souvent délicat, et peut justifier un enregistrement EEG avec vidéo.

L'histoire médicale du patient, les circonstances de survenue, les facteurs déclenchants particuliers permettront le plus souvent de distinguer les DP d'autres troubles moteurs paroxystiques, comme les tics, les stéréotypies.

Les dystonies de fonction (crampe de l'écrivain, dystonie à la marche) sont déclenchées par un mouvement particulier, et persistent tant que cette activité motrice favorisante est poursuivie.

Les accès d'ataxie épisodique représentent probablement la situation la plus délicate à distinguer des DP par l'interrogatoire [2, 3].

1. Service de Neuropédiatrie, CHU Gui de Chauliac, Montpellier
 2. INSERM U 1051, INM, Montpellier
 3. Commission Mouvements anormaux de la Société française de neurologie pédiatrique

Tableau 1 – Principaux diagnostics différentiels, et éléments sémiologiques orientant le diagnostic.

Diagnostic différentiel	Éléments sémiologiques d'orientation
Chorée/dystonie de fonction	<ul style="list-style-type: none"> • Posture ou action déclenchante (écrire, marcher) • Persistance des mouvements anormaux tant que l'activité déclenchante persiste
Crises épileptiques	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de contact • Caractère rythmique/clonique
Tics	<ul style="list-style-type: none"> • Caractère polymorphe, fluctuant
Stéréotypies	<ul style="list-style-type: none"> • Déclenchées par les émotions vives • Séquences motrices souvent distales, élaborées et coordonnées
Mouvements anormaux psychogènes	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de facteurs déclenchants évidents, ou incongrus • Contexte psychologique • Sémiologie très riche, variable d'un accès à l'autre
Ataxie épisodique	<ul style="list-style-type: none"> • Éléments cérébelleux

Tableau 2 – Principales causes des dyskinesies paroxystiques secondaires chez l'enfant.

- **Anomalies structurelles du système nerveux central :** tumeurs, lésions traumatiques, accident vasculaire cérébral, paralysie cérébrale infantile
- **Troubles neurovasculaires :** maladie de Moya-Moya, malformation artérioveineuse
- **Pathologies inflammatoires/ autoimmunes :** lupus, encéphalite à anticorps anti-NMDA, encéphalites virales, panencéphalite subaiguë sclérosante
- **Troubles métaboliques :** hyperglycémie, hyperparathyroïdie, maladie de Wilson

LES FORMES SECONDAIRES/ GÉNÉTIQUES

Plus rarement chez l'enfant que chez l'adulte, les DP peuvent être secondaires à des lésions cérébrales (tumorales, vasculaires, inflammatoires) ou à des désordres endocriniens. Ces situations sont résumées dans le [tableau 2](#).

Le plus souvent, les DP débutant chez l'enfant ou l'adolescent sont génétiques, qu'il s'agisse de pathologies primitives, ou de maladies neuro-métaboliques. Nous les aborderons selon la classification phénoménologique classique, en soulignant ses limites [2].

LES DYSKINÉSIES PAROXYSTIQUES KINÉSIGÉNIQUES

Elles se caractérisent par des accès de dystonie ou de choréo-athétose de durée brève (quelques secondes à quelques minutes), déclenchés par un mouvement brutal (se lever, commencer à marcher, sauter) [4]. Les épisodes débutent entre 6 et 16 ans, et peuvent être très fréquents (parfois cent épisodes par jour). Les dyskinesies paroxys-

tiques kinésigéniques répondent assez bien aux anti-épileptiques (carbamazépine, phénytoïne), et la fréquence des accès s'atténue souvent à l'âge adulte.

Récemment, des mutations hétérozygotes du gène *PRRT2* (*proline-rich transmembrane protein 2*) localisé dans la région centromérique du chromosome 16 ont été impliquées dans les DPKE elles sont responsables d'environ 80 % des formes familiales autosomiques dominantes et de la moitié des formes sporadiques. Les mutations de ce gène sont également impliquées chez la plupart des patients présentant un syndrome ICCA (*infantile convulsion with paroxysmal chore-athetosis*), qui associe des convulsions brèves durant la 1^{re} année de vie et des DPK quelques années plus tard.

En fait, un large spectre de troubles neurologiques épisodiques est décrit chez les patients ayant des mutations de *PRRT2*, avec une importante variabilité intra-familiale : crises épileptiques généralisées, migraine sans aura, migraine hémiplégique, ataxie épisodique, torticolis paroxystique du nourrisson. Des troubles neurologiques

chroniques, tels que des troubles de la coordination, des difficultés d'apprentissage ont également été rapportés chez quelques patients [5].

Le gène *PRRT2* code pour une protéine transmembranaire, très exprimée dans le cortex et le cervelet, qui interagirait avec la protéine synaptosomale SNAP 25 impliquée dans l'exocytose et la libération médiée par le calcium des neurotransmetteurs.

LES DYSKINÉSIES PAROXYSTIQUES NON KINÉSIGÉNIQUES

Les dyskinesies paroxystiques non kinésigéniques (DPNK) se caractérisent par des accès de dystonie ou de choréo-athétose de durée variable, allant de quelques minutes à plusieurs heures, parfois pluriquotidiens. Les épisodes surviennent spontanément, mais peuvent être favorisés par le stress, le café, la fatigue. Les premiers épisodes peuvent être précoces, durant la première année de vie, ou au contraire survenir à l'âge adulte. Les accès de dyskinesie

paroxystique non kinésigénique sont peu améliorés par les antiépileptiques.

LES DYSKINÉSIES PAROXYSTIQUES DYT8

Des mutations du gène *MR-1* (*myofibrillogenesis regulator*) localisé en 2q35 ont été identifiées chez plusieurs familles présentant une transmission autosomique dominante. Dans la classification des dystonies, les DP liées aux mutations du gène *MR-1* correspondent à la dystonie DYT8. La protéine MR-1 jouerait un rôle de protection contre la neurotoxicité, et serait impliquée dans l'homéostasie du potentiel redox des neurones [6].

LES DYSKINÉSIES FAMILIALES ET MYOKIMIES FACIALES

Récemment, des mutations du gène *ADCY5* codant pour une adénylyl cyclase 5 ont été identifiées chez quelques patients présentant un syndrome rare associant dyskinesies familiales et myokimies faciales. Les accès de DP débutent généralement dans l'enfance. Les patients présentent également des troubles moteurs chroniques avec myokimies faciales et chorée [7].

L'HÉMIPLÉGIE ALTERNANTE

Les épisodes de dystonie paroxystique font partie du tableau clinique classique et complexe des patients atteints d'hémiplégie alternante. Les accès de dystonie sont souvent hémicorporels ou axiaux, réalisant des postures dystoniques douloureuses. Ces accès surviennent spontanément ou peuvent être favorisés par la fièvre ou la fatigue. Leur durée est variable, allant de quelques minutes à quelques jours. L'hémiplégie alternante est une pathologie neuro-développementale qui débute avant 18 mois, et associe des mani-

festations paroxystiques variées (épisodes d'hémiplégie transitoire, accès dystoniques, mouvements oculaires anormaux, crises d'épilepsie et troubles paroxystiques du système nerveux autonome) et des troubles neurologiques permanents (hypotonie, ataxie, retard mental). L'HA est liée à des mutations, le plus souvent sporadiques, du gène *ATPIA3*, qui code pour la sous-unité alpha 3 d'une pompe sodium/potassium [8].

LES AUTRES DPNK

Des accès de DPNK ont également été rapportés chez des patients présentant des mutations de *PRRT2*, isolés ou associés à des accès de DPK ou à d'autres troubles neurologiques paroxystiques. Des accès de DPNK ont été rapportés chez des garçons porteurs d'une mutation *MCT8*, responsable d'un tableau d'encéphalopathie précoce avec hypotrophie musculaire et élévation de l'hormone thyroïdienne T3 ; certains enfants ayant une mutation *MCT8* ont des DPK déclenchés par la mobilisation passive [9].

LES DYSKINÉSIES PAROXYSTIQUES INDUITES PAR L'EXERCICE

Les accès paroxystiques sont déclenchés par l'exercice prolongé, et débutent généralement 10 à 15 minutes après le début de l'effort. Les épisodes durent de quelques minutes à plusieurs heures.

DÉFICIT EN TRANSPORTEUR DU GLUCOSE

Les mutations du gène *SLC2A1*, transmises sur un mode dominant et responsables d'un déficit en transporteur du glucose Glut1, représentent la principale cause de DP induites par l'exercice. Les épisodes sont parfois améliorés par la prise alimentaire. Les accès

peuvent également être favorisés par le jeûne, la fatigue, les épisodes infectieux intercurrents. Ces accès peuvent être la principale manifestation de la maladie, éventuellement associés à des difficultés d'apprentissage ou à des troubles de la motricité fine, ou s'intégrer dans un tableau neurologique plus complexe, le spectre phénotypique des déficits en Glut1 étant très large et comportant des manifestations neurologiques paroxystiques épileptiques, non épileptiques, et des troubles neurologiques chroniques (déficience mentale, ataxie). Le diagnostic de déficit en transporteur du glucose est fortement suggéré devant un rapport glycorachie/glycémie abaissé, et pourra être confirmé par l'analyse génétique du gène *SLC2A2*. Les accès de DP induites par l'exercice sont améliorés par le régime cétogène [10].

DÉFICIT EN PYRUVATE DÉSHYDROGÉNASE

Des accès de DP induites par l'exercice peuvent également être associés à un déficit en pyruvate déshydrogénase. Ces accès peuvent être le symptôme inaugural de la maladie, ou survenir chez un patient ayant un tableau de dystonie chronique ou de tétraparésie spastique. L'IRM cérébrale peut montrer des hypersignaux des pallidums, qui conduiront à la réalisation d'un bilan métabolique complet. Des anomalies génétiques variées ont été identifiées chez ces patients ayant des DP liées à un déficit en PDH (PDHA1, PDHX, DLAT). Des DP induites par l'exercice peuvent également s'intégrer dans les tableaux cliniques associés aux maladies mitochondriales [2].

DYSTONIE DOPA-SENSIBLE

Récemment, Dale a décrit plusieurs patients d'une famille présentant des accès de DP induites

par l'exercice, révélant une dystonie dopa-sensible avec mutation de la GTP-cyclohydrolase [11]. Classiquement, la dystonie dopa-sensible est révélée par une dystonie progressive, permanente, débutant aux membres inférieurs, avec fluctuations diurnes.

CLASSIFICATION PHÉNOMÉNOLOGIQUE, CORRÉLATIONS GÉNÉTIQUES

La classification phénoménologique est très utile pour orienter le clinicien. Cependant, les données de la génétique nous montrent clairement qu'il n'y a pas de corrélation stricte phénotype-génotype : un phénotype peut être lié à des mutations de divers gènes, un gène peut être responsable de divers phénotypes. Ainsi, *PRRT2* représente un gène majeur des DPK. Cependant, des mutations de ce gène sont également responsables de DPNK chez certains patients [5]. Des accès de DPNK peuvent être liés aux mutations de *MR1*, mais également de *PRRT2*, ou s'observer chez les patients ayant un trouble du transport du glucose.

STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

Comme cela était évoqué précédemment, le diagnostic de DP est délicat, et reste basé sur les données d'interrogatoire. Les vidéos familiales sont très utiles ; un enregis-

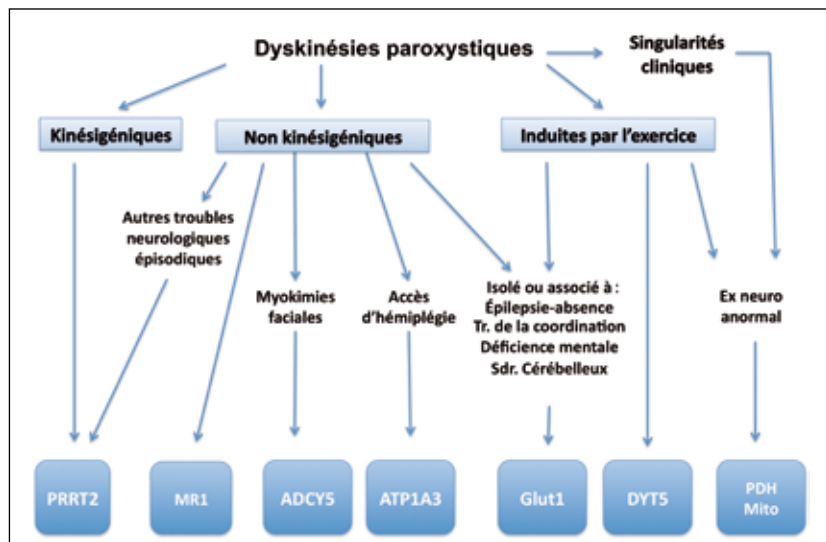


Figure 1 - Orientation diagnostique des DP primitives.

trement vidéo-EEG est parfois souhaitable. La réalisation d'examens complémentaires est bien entendu indispensable si l'examen neurologique est anormal entre les accès de DP. En dehors de cette situation, la réalisation d'examens doit être discutée au cas par cas, et peut ne pas être nécessaire si les données cliniques et l'histoire familiale sont significatives. Cependant, le plus souvent une imagerie cérébrale (IRM avec angio) est souhaitable, ainsi qu'un bilan biologique dont le contenu sera orienté par la clinique (analyse du LCR si DK induites par l'exercice).

La figure 1 illustre les orientations diagnostiques des DP primitives. L'étude de panels de gènes, en cours de développement dans plusieurs laboratoires, permettra au clinicien d'accéder, lorsqu'il le demande ou lorsque le patient le souhaite, au diagnostic moléculaire des formes génétiques de DP.

CONCLUSION

Les dyskinésies paroxystiques représentent un groupe hétérogène de conditions qui ne sont pas exceptionnelles chez l'enfant. L'identification des bases génétiques des DP souligne la diversité des processus physiopathologiques mis en jeu : synaptopathies (mutations de *PRRT2*), canalopathies (*ATP1A3*), troubles du métabolisme énergétique (*SLC2A1*). ■

Correspondance

Dr Agathe Roubertie
Service de Neuropédiatrie
CHU Gui de Chauliac
80 Avenue Fliche, 34295 Montpellier
Tél.: 04 67 33 01 82
E-mail : a-roubertie@chu-montpellier.fr

Mots-clés : Dyskinésies paroxystiques, Dystonie, Enfant, Mouvements anormaux, Génétique

BIBLIOGRAPHIE

1. Brockmann K. Episodic movement disorders: from phenotype to genotype and back. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013 ; 13 : 379.
2. Waln O, Jankovic J. Paroxysmal movement disorders. *Neurologic Clinics* 2015 ; 33 : 137-52.
3. Roze E, Méneret A, Vidailhet M. Paroxysmal movement disorders: clinical and genetic features. Second Edition. Elsevier, 2014.
4. Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology* 2004 ; 63 : 2280-7.
5. Méneret A, Gaudebout C, Riant F et al. *PRRT2* mutations and paroxysmal disorders. *Eur J Neurol* 2013 ; 20 : 872-8.
6. Lee HY. The gene for paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway. *Hum Mol Genet* 2004 ; 13 : 3161-70.
7. Freathy RM, Mook-Kanamori DO, Sovio U et al. Variants in *ADCY5* and near *CCNL1* are associated with fetal growth and birth weight. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 430-5.
8. Panagiotakaki E, Gobbi G, Neville B et al. Evidence of a non-progressive course of alternating hemiplegia of childhood: study of a large cohort of children and adults. *Brain* 2010 ; 133 : 3598-610.
9. Brockmann K. Episodic movement disorders: from phenotype to genotype and back. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013 ; 13 : 379.
10. Gras D, Roze E, Caillet S et al. *GLUT1* deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol (Paris)* 2014 ; 170 : 91-9.
11. Dale RC, Melchers A, Fung VS et al. Familial paroxysmal exercise-induced dystonia: atypical presentation of autosomal dominant GTP-cyclohydrolase 1 deficiency. *Dev Med Child Neurol* 2010 ; 52 : 583-6.