



Diagnostic différentiel et prise en charge des syndromes dystoniques

Victoria Gonzalez

Département de Neurologie-CEPMo

Unité de Neurochirurgie Stéréotaxique et Fonctionnelle

Unité de recherche sur les comportements et mouvements anormaux

CHU de Montpellier

Les syndromes dystono-dyskinétiques

Pathologie du mouvement caractérisée par une altération du **tonus musculaire** résultant d'une co-contraction des muscles agonistes et antagonistes qui entraîne l'apparition de postures de torsion et des mouvements anormaux (une hyperkinésie)



Hermann Oppenheim

Photographie réalisée par le Dr Barraquer-Roviralta (1897) d'un patient atteint d'une dystonie généralisée (Goetz et al. 2001)



Définition (Albanese et al, 2013)

- ▶ La dystonie est un type de mouvement anormal caractérisé par des contractions musculaires soutenues, intermittentes à l'origine de **postures** et/ou **mouvements répétitifs**
 - ▶ Les dyskinésies ont souvent un profil stéréotypé, rotatoire ou associé à un tremblement
 - ▶ La dystonie est typiquement initiée ou **aggravée par l'action** (l'exécution d'un geste volontaire) et associée à un **phénomène d'overflow** (diffusion à des muscles adjacents)
-
- ▶

QUOI?	Où?	COMMENT?	QUAND?	POUR QUOI?
<p>Type de mouvement anormal</p> <p>*Hypokinétique</p> <p>Parkinsonisme (sd akinéto-rigide)</p> <p>Certaines dystonies</p>	<p>Distribution</p> <p>Focale</p> <p>Segmentaire</p> <p>Hémicorporelle</p> <p>Généralisé</p>	<p>Début:</p> <p>Aigu</p> <p>Subaigu</p> <p>Chronique</p>	<p>Enfance (précoce: <2ans ou tardive: 3-12 ans)</p>	<p>Héréditaire</p>
<p>*Hyperkinétique</p> <p>Tremblement</p> <p>Chorée</p> <p>Dystonie-dyskinésies</p> <p>Ballisme</p> <p>Athétose</p> <p>Myoclonies</p> <p>Acathisie</p> <p>Tics, stéréotypies</p>		<p>Cours-évolution:</p> <p>Stationnaire vs progressif</p>	<p>Adolescence</p> <p>Age adulte (21-40 ans)</p> <p>Age adulte tardive (> 40)</p>	<p>Acquise</p> <p>(traumatique, vasculaire, Infectieuse, métabolique, inflammatoire)</p>
<p>Anomalie du tonus associée?</p> <p>Hypotonie/ Hypertonie</p> <p>extrapyr vs pyram</p>		<p>Facteur déclenchant</p> <p>Repos</p> <p>Attitude</p> <p>Action</p> <p>Activité spécifique</p>		<p>Idiopathique</p>

Classification des syndromes dystoniques (syndromes dystono-dyskinétiques) (Albanese et al, 2013)

▶ **AXE I: présentation clinique**

- **Distribution topographique**

Focal / Segmentaire / Multifocal / Hémidystonie / Généralisée

- **Age de début**

Enfance (<2ans) / Enfance tardive (5-12) / Adolescence (13-20) / Age adulte précoce (21-40) / Age adulte tardive (>40 ans)

- **Profil temporel (évolution)**

Pathologie statique ou progressive

Variabilité: persistante / Spécifique à une action / Diurne / Paroxystique

- **Signes associés**

▶ **AXE II- Etiologie**

Héréditaire / Acquis / Idiopathique



Classifications syndromiques internationales

	<i>Classification Fahn, Bressman & Marsden 1998</i>	<i>Classification Albanese et al. 2013</i>	
SDD isolé pas d'autres mouvements anormaux (à exception du tremblement)	Dystonie primaire	Dystonie isolée	SDD isolé pas d'autres mouvements anormaux (à exception du tremblement)
SDD associé à un autre type de mouvement anormal (myoclonies, sd parkinsonien)	Dystonie-plus	Dystonie combinée	SDD associé à un autre type de mouvement anormal (myoclonies, sd parkinsonien)
SDD secondaire à une lésion cérébrale acquise (AVC, Traumatisme, Infection, Toxique, médicaments...)	Dystonie secondaire	Dystonie complexe	SDD associé à d'autres signes neurologiques (sd pyramidal, sd cérébelleux, retard cognitif...) ou de manifestations systémiques
SDD associé à des pathologies de cours progressif, et d'étiologie non acquise	Dystonie héredo- dégénérative		

Classification topographique des signes cliniques

- a. **Dystonies focales:** atteinte d'une seule région du corps (e.g. la « crampe de l'écrivain »)
- b. **Dystonies segmentaires:** atteinte de deux ou plusieurs régions adjacentes
- c. **Dystonies multifocales:** deux ou plus régions corporelles non adjacentes.
- d. **Hémi dystonie:** atteinte du membre supérieur et du membre inférieur du même côté
- e. **Dystonie généralisée:** atteinte d'un membre inférieur, les deux, le tronc et une autre région



Classification étiologique internationale

- a. **Dystonies héréditaires:** A Dom/ A Rec/ liées au chromosome X (récessive) ou formes mitochondriales
- b. **Dystonies acquises:** dystonies ayant une étiologie spécifique (lésion cérébrale secondaire à une encéphalopathie anoxique, à un traumatisme crânien, un accident vasculaire...)
- c. **Dystonies idiopathiques:** il s'agit d'une forme de dystonie de cause inconnue qui peut être sporadique ou familiale (e.g. plusieurs types de dystonie cervicale rentrent dans cette catégorie)



Type	Héritage	Locus/ Gène	Age de début	Signes cliniques
DYT-1	A. Dom	9q34 Torsin A	Enfance	Généralisée (MM Inf → généralisation)
DYT-2	A. Rec	?	Enfance	Segm vs généralisée
DYT-3	Liée à X	Xq13.1 TAF1?	12-52 ans	Dystonie + Parkinsonisme
DYT-4	A. Dom	TUBB4	13-37 ans	Dysphonie (D. laryngée)
DYT-5a (=DYT14)	A. Dom	14q22.1 GTP-cyclohydroxylase	Variable	Dystonie sensible à la Dopa (syndrome de Segawa)
	A. Rec	11p11.5 Thyroxine hydroxylase	Enfance>adulte	
DYT-5b		2p14-p12 Sepiapterine réductase	Enfance (<1an)	
DYT-6	A. Dom	8p21-q22 THAP1	Adolescence	Focal ou segm> Généralisée
DYT-7	A. Dom	18p	Adulte	Torticolis
DYT-8 (PNKD1)	A. Dom	2q33-q35 MR-1	Enfance	Dyskinésies paroxystiques non kinésigéniques
DYT-9 (=DYT18)	A. Dom	1p21, SLC2A1 (déficit de GLUT-1)	Enfance	Dyskinésies paroxystiques+ spasticité+ ataxie épisodique
DYT-10 (PKD1)	A. Dom	16p11.2-q12.1, PRRT2	Enfance	Dyskinésies paroxystiques kinésigéniques (et convulsions infantiles)
DYT-11	A. Dom	7q21-q23 SGCE 11q23.2 DRD2	Variable	Dystonie myoclonique
DYT-12	A. Dom	19q NA-K-ATPase	Variable	Dystonie parkinsonisme à début rapide
DYT-13	A. Dom	1p36.13-p36.32	Adolescence/ Adulte	Crânio-cervico-brachiale
DYT-15	A. Dom	18p11		Dystonie myoclonique
DYT-16	A Rec	2q 31.2 PRKRA	Enfance	Bulbaire/Parkinsonisme
DYT-17	A. Rec	20p11.2-q13.12	Adolescence	Segm>Generalisée (avec dysphonie)
DYT-18	A.Dom	1p35-p31.3, SLC2A1 (déficit de GLUT-1)	Enfance	Dystonie paroxystique induite par l'exercice
DYT-19 (PKD2)	A.Dom	16q13-q22.1	Adolescence	Dystonie paroxystique kinesigénique
DYT-20 (PNKD2)	A.Dom	2q31	Variable	Dyskinésie parox. non kinesigénique
DYT-21	A.Dom	2q14.3-q21.3	Variable (~25 ans)	Blépharospasme, Torticolis, MMsup
DYT-23	A.Dom	9q34, CIZ1	Adulte	Dystonie cranio-cervicale
DYT-24	A.Dom	11p, ANO3	Adulte	Dystonie cranio-cervicale
DYT-25	A.Dom	18p, GNAL	Adulte	Dystonie cranio-cervicale

SDD d'étiologie acquise

Hypoxique/anoxique	Encéphalopathie hypoxique périnatale
Vasculaire	Accident vasculaire ischémique. Hématome cérébral Malformations vasculaires
Traumatique	Traumatisme crânien. Chirurgie lésionnelle (thalamotomie); lésions d'électrocution
Pharmacologique et toxique	Neuroleptiques, Levodopa, antiémétiques, antiépileptiques, inhibiteurs calciques Manganèse, monoxyde de Carbone, méthanol, cyanure, acide 3-nitropropionique, disulfiram, cobalte
Infectieuse	Méningoencéphalites, encéphalite létargique, VIH, maladie de Creutzfeldt-Jakob, Panencéphalopathie sclérosante subaiguë; autres (tuberculose, syphilis...)
Tumoral	Lésions primaires de la fosse postérieure ou au niveau des noyaux gris; métastases
Syndromes paranéoplasiques	Encéphalite anti-NMDAR; crises dystoniques faciobrachiales associées à des Ac anti LGI 1 ; dystonie oromandibulaire associée à des Ac anti-Ri...
Métabolique	Hypoparathyroïdie, Myelinolyse extrapontine Kernicterus (ictère nucléaire)
Dysimmune	Syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie cœliaque, post-streptococcique, syndrome de Rasmussen, sclérose en plaques (rare: dykinésies paroxystiques), syndrome antiphospholipide (rare: plutôt syndrome choréique); lupus (plutôt syndrome choréique, mais cas isolés décrits)



Mode d'hérédité

Pathologies NEURO-DEGENERATIVES

Formes sporadiques

Maladie de Parkinson ; Atrophie multi-systématisée ; Paralyse supra nucléaire progressive ; Dégénérescence cortico-basale

Autosomique récessif

Maladie de Wilson

NBIA: Sd PKAN, Dystrophie neuroaxonale (PLA2G6), Acérolplasminémie

Parkinsonisme juvénile (PARK2, PARK7...)

Neuroacanthocytose ; syndrome de Lesch Nyhan, Acidurie glutarique, Acidurie methylmalonique, Homocystinuria ; Déficit en triose phosphate isomerase ; Maladie de Hartnup

Maladie de Niemann Pick type C ; Céroïde-lipofuscinose juvénile ; Gangliosidose à GM1 et à GM2 ; Xantomatose cérébrotendineuse

Ataxie-télangiectasie ; Ataxie avec apraxie oculaire type 1 et type 2 ; Ataxie avec déficit de la vitamine E; Ataxie de Friedreich ; Paraplégie spastique héréditaire avec dystonie ;

FBXO7 (Syndrome pyramidal et extrapyramidal). Maladies des inclusions intranucléaires neuronales ; Sd de Sjögren-Larsson

Autosomique dominant

Maladie de Huntington

Neuroferritinopathie

Ataxie spinocérébelleuse (SCA-3, SCA 1, SCA, 2, SCA6, SCA-17, SCA14)

Creutzfeldt-Jakob

Lié au chromosome X récessif

Mohr-Tranebjaerg (Sd dystonie-surdité)

Sd ARX

Maladie de Pelizaeus-Merzbacher

Lié au chromosome X dominant

Sd de Rett

Mitochondrial

Syndrome de Leigh, MELAS, Neuropathie optique héréditaire de Leber; Surdité-dystonie, POLG; SUCLA, SUCLG1

Dystonie isolée Tremblement

Dystonies primaires

Dystonies génétiques: DYT-1, DYT-6

Dystonies focales-segmentaires:

Crampe de l'écrivain,

Blépharospasme, Sd de Meige

Dystonie cervicale idiopathique

Dystonie combinée: Dystonie +Myoclonies Dystonie +Parkinsonisme

Dystonies-plus

DYT-11

DYT-5

DYT-12

DYT-3

Dystonie complexe: associée à d'autres signes neurologiques (spasticité, sd cérébelleux,...)

Dystonies secondaires

- Encéphalopathie hypoxo-ischemique néonatale
- AVC
- Traumatique
- Méningoencéphalite

Maladies Hérédo-dégénératives

- Parkinson
- Huntington
- Wilson
- NBIA

Boucle cortico-striato-pallido-thalamique / Boucle cérébello-thalamo-corticale

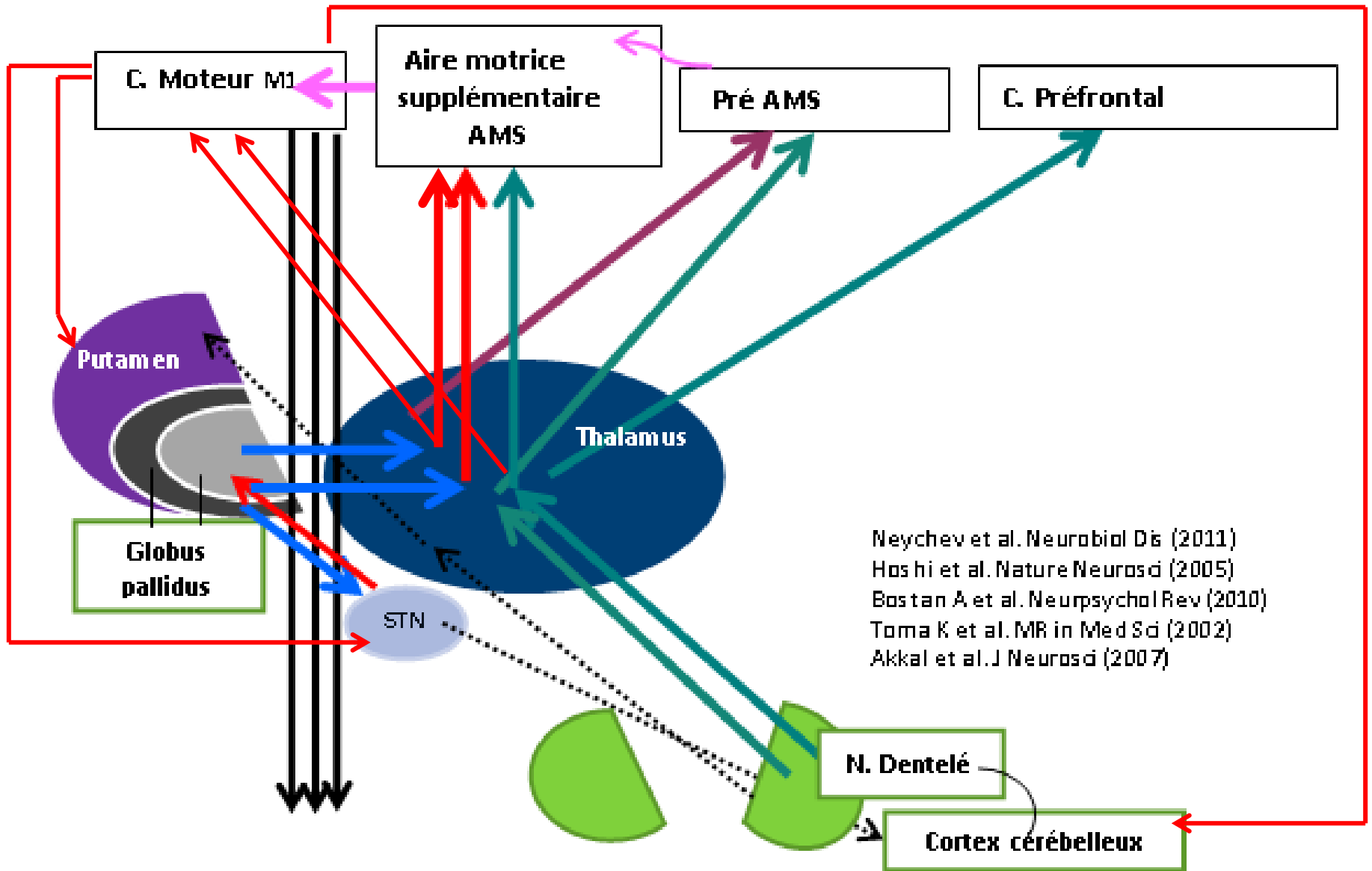
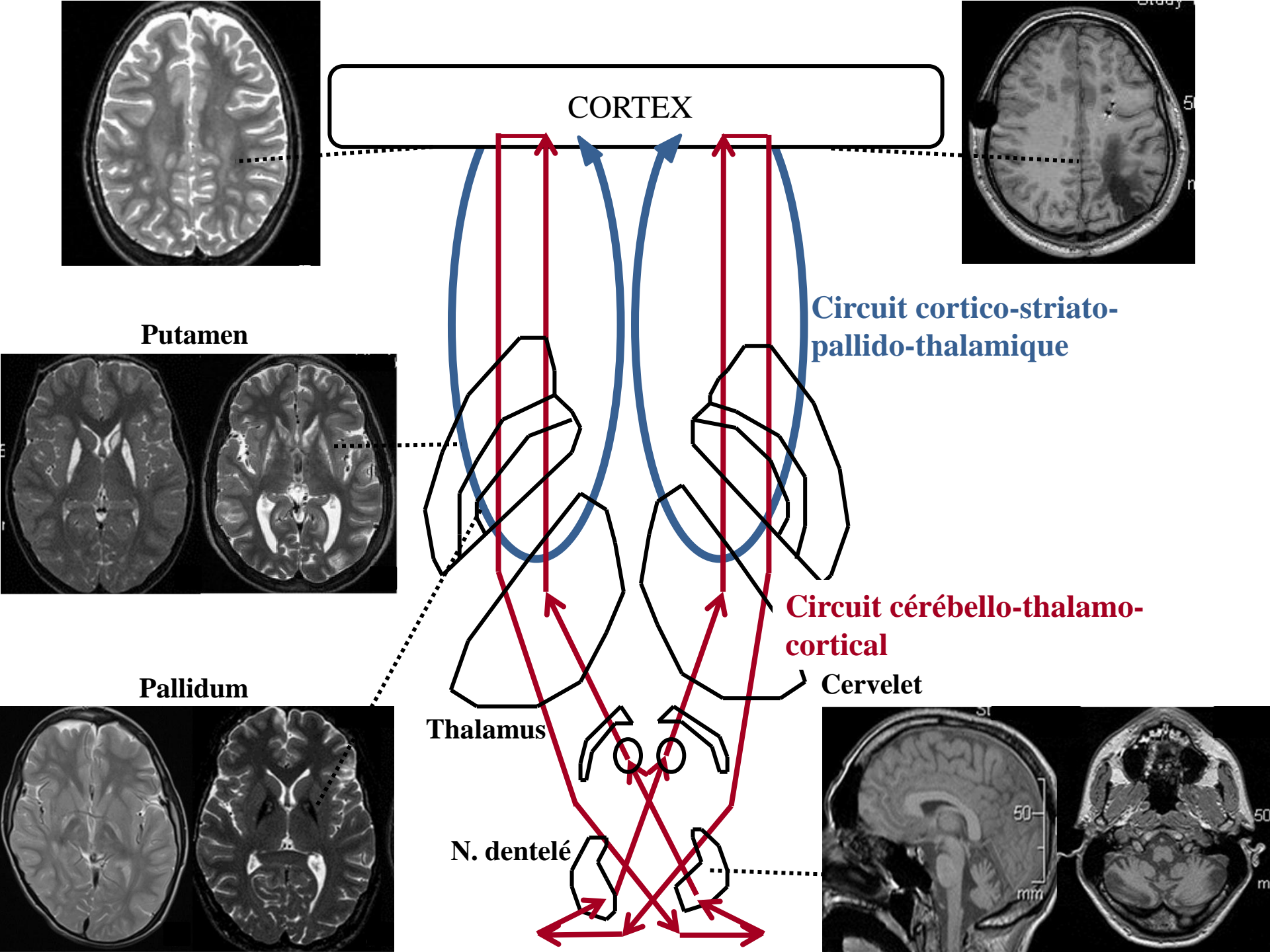


Schéma des réseaux moteurs

Structure: ce que nous avons appris de l'observation des dystonies secondaires

Noyaux gris (putamen/pallidum)	→	Hémidystonie-dyskinésies
Thalamus	→	Hémidystonie/dyskinésies vs tremblement
Cervelet	→	Hémidystonie; dystonie cervicale; dystonie paroxystique
Cortex pariétal	→	Hémidystonie >> D. cervical, Sd Meige) (altération de l'intégration de l'information sensorielle)
Moelle épinière cervicale	→	Dystonie cervicale (tonique, sans atteinte spasmodique)



Anamnèse +++

Forme d'instauration: aiguë/ subaiguë /chronique

Cours: stationnaire/progressive/ fluctuations?

Age de début: <1 an/ enfance/ adulte

**Grossesse/Accouchement/Développement
psychomoteur**

Facteurs déclenchants?

Kinésigénique / Non kinésigénique

**Contact avec des médicaments neuroleptiques,
antiémétiques, anesthésie générale...**

Réponse à l'alcool?

Sensibilité à certains médicaments: L-Dopa...

Antécédents familiaux

PISTES

Fluctuations: maladie de Parkinson, maladies par altérations des neurotransmetteurs

Sensibilité à l'alcool: DYT-11

Sensibilité à la L-Dopa: DYT-5

Atteinte oromandibulaire (dyskinésies importantes): dyskinésies tardives, encéphalopathie anoxique néonatale, neuro-acanthocytose, Lesch Nyhan

Comportements auto-agressifs: Lesch Nyhan

Atteinte psychiatrique: NBIA, DYT-11, Wilson,...

Hypoacousie: prématurité, cytopathie mitochondriale, Mohr Tranebjaerg, Woodhouse Sakati, acidurie méthylmalonique

Neuropathie optique: LHON, intoxication au méthanol,...

Anomalies motricité oculaire: Huntington, AOA1, AOA2, AT

Epilepsie: cytopathies mitochondriales, Sd ARX, ...

Anomalies squelettiques: Gangliosidose à GM1

Bilan biologique:

- Cuprémie, Ceruloplasminémie, Cuprurie de 24 heures
- Ferritine, Calcémie, Bilan lipidique
- Lactate, Point Redox
- Alphafoetoprotéine, Albumine
- CPK
- Recherche d'acanthocytes
- Chromatographie des acides organiques urinaires
- Dosage de neurotransmetteurs LCR
- Enzymes leucocytaires: (Gangliosidose GM1, GM2)
- Homocystéine
- Immunoglobulines sériques
- Selon le contexte: Sérologie VIH, Ponction lombaire: Dosage de neurotransmetteurs, Lactate, Protéine (14.3.3)
- AAN, Anticorps antiphospholipide

Maladies métaboliques

Maladies à dépôts ferromagnétiques	M Wilson, Acéruplasminemie, Neuroferritinopathie, PKAN; Hémochromatose; Hypermanganesemie + cirrhose	Cu P, Cu U, CL, Ferritine, Mn IRM +++
Alt neurotransmetteurs	Def GTPCH1, Déficit de folate cérébral	Dosage de nt's LCR (HVA), Folate
Métabolisme énergétique	M. Chaîne respiratoire; ↓coenzyme Q; ↓PDH; ↓ Transporteur de la glucose (GLUT1); Encéphalop sensible à la Biotine; Methémoglobinémie II	Point Redox; PL (glycorachie, lacticorachie); Bx musculaire; MetHb
M. lysosomiales	Kufs, Sialidose, Gaucher, Niemann Pick, Gangliosidoses à GM1, à GM2	FO; A.Sialique urinaire, Dosage enz leucocytaires; Bx peau
Métabolisme intermédiaire	Acidurie glutarique	Chromatographie Acides organiques U
Autres	Sd Lesch Nyhan Xanthomatose cérébrotendineuse	Uricemie, Uricosurie; IRM; Cholestanol

Anoxie (partie postérieure)

AVC

M. Wilson

Cytopathies mitochondriales

Maladie de Huntington

Neuroferritinopathie

Acéruplasminémie

Sd. PKAN

Kernicterus

M. Fahr

Acidurie méthylmalonique

C. Mitochondriales

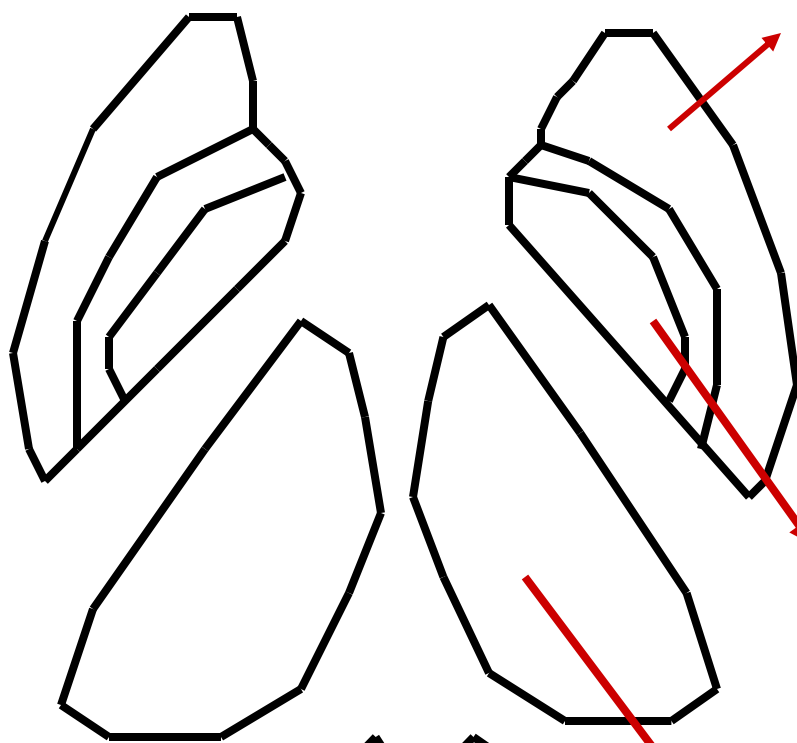
PLA2G6

Anoxie

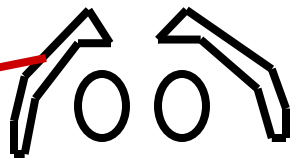
AVC, Wilson

Pathol. Structurale

Acéruplasminémie



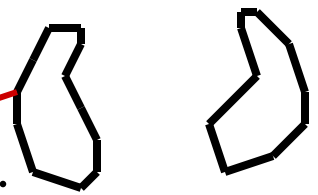
M. de Parkinson



M. de Fahr

Acéruplasminémie

DRPLA, XCT



Aigu/Subaigu: Wilson, Encéphalopathie sensible à la biotine; Paroxystique: ↓PDH; Anomalies de la synthèse de monoamines (nt); GLUT1

Chronique:

- Avec anomalies IRM:

Globi pallidi: Kernicterus, Acidurie méthylmalonique, ↓Transcobalamine 2; PKAN

Putamen (nécrose): Wilson, Leigh sd (↓PDH, ↓coenz Q, Alt Chaîne respiratoire (déficit Complexe I...)); Gangliosidose GM1

Maladies à dépôt de fer: NBIA

Hypersignal diffuse Noyaux gris T1: Hypermanganémie

Hypersignal diffuse Noyaux gris T2: Wilson

Hypersignal Thalamus: Wilson, maladies peroxysomales

Hypersignal N. dentelé: Xanthomatose CT, Wilson, C mitochond

Atrophie du cervelet: SCA, AOA1, AOA2, Gangliosidose à GM2, NP

- Avec IRM non spécifique ou normal

Altérations du métabolisme des monoamines

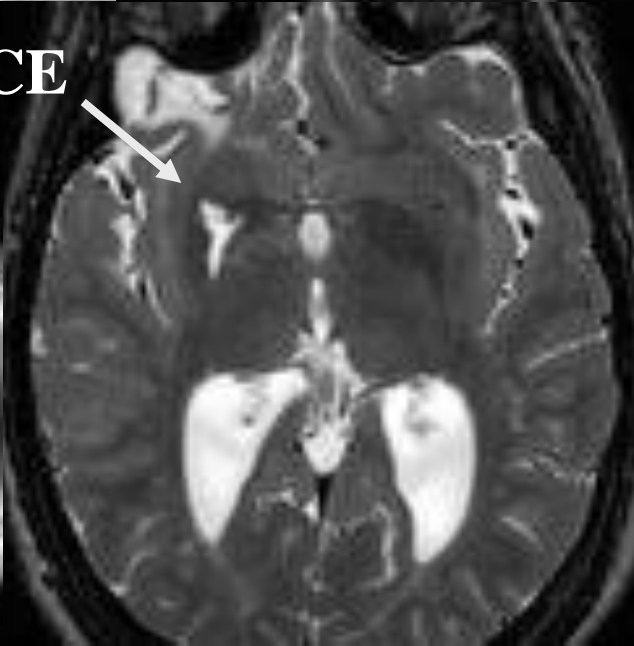
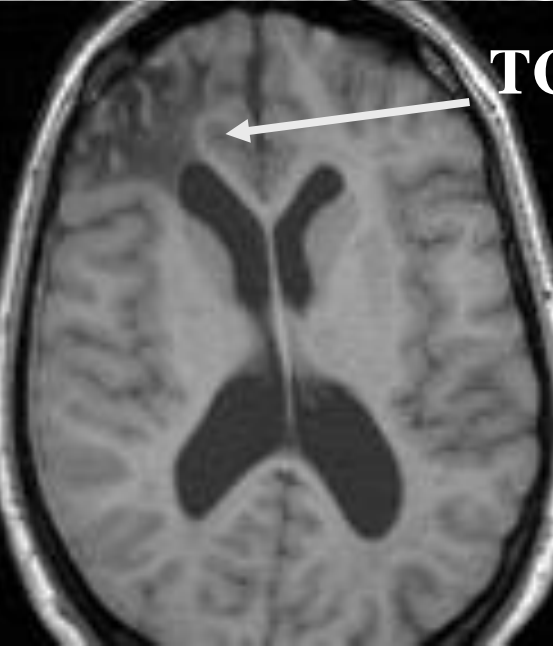
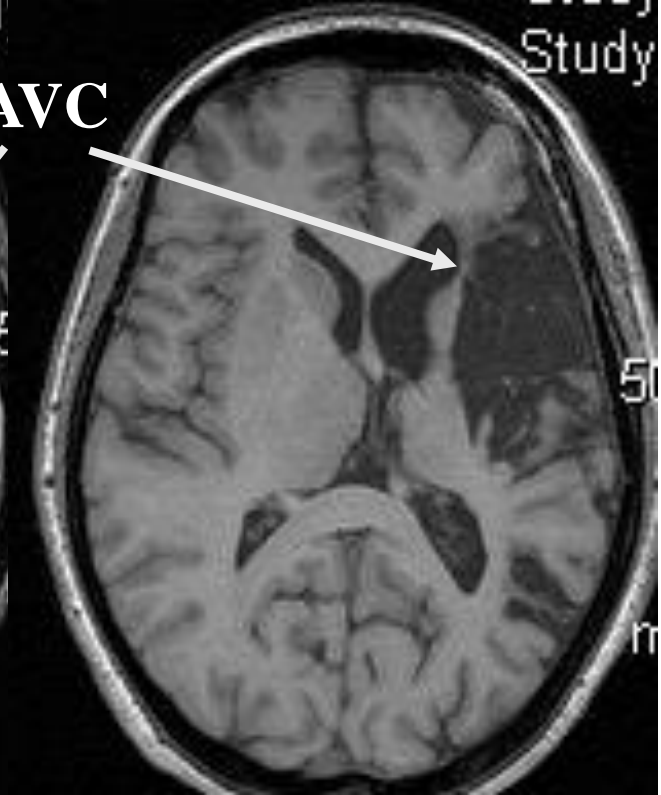
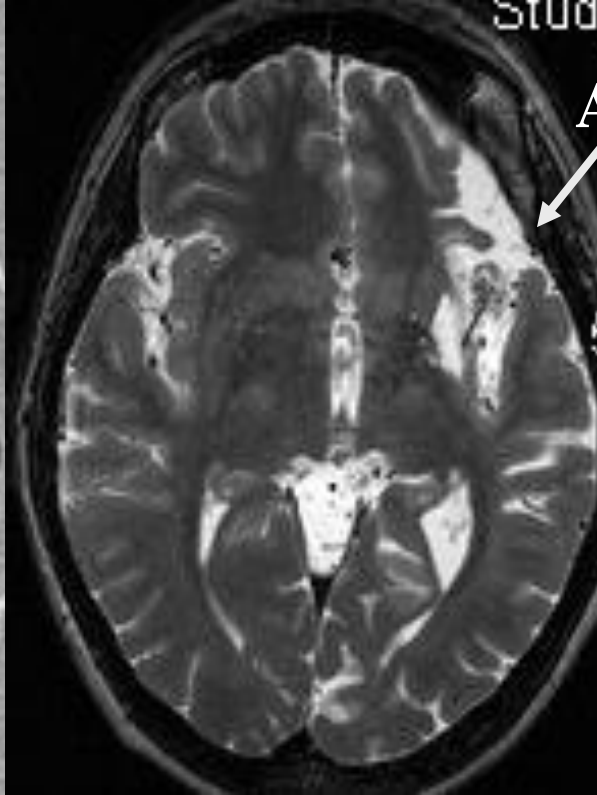
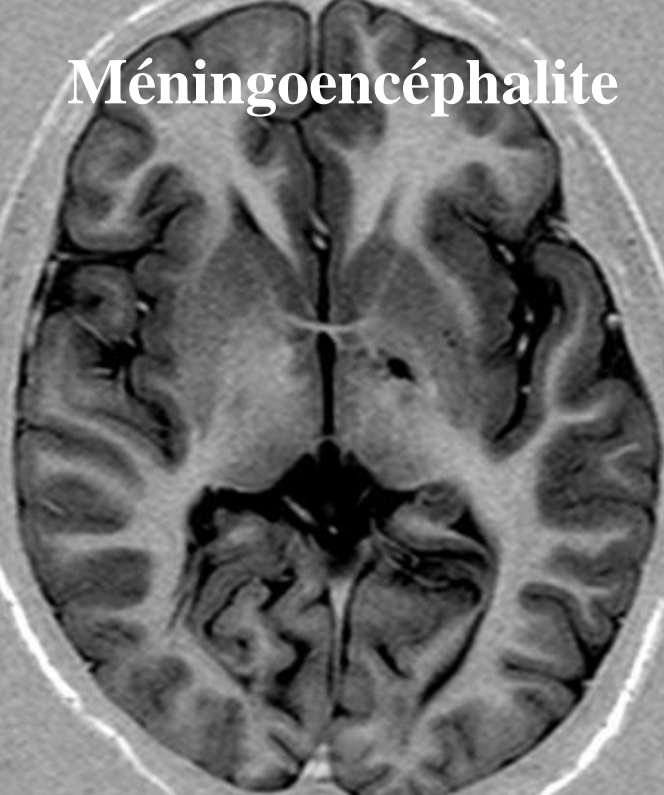
Déficit cérébral de folate;

Homocystinurie

Ceroidlipofuscinose

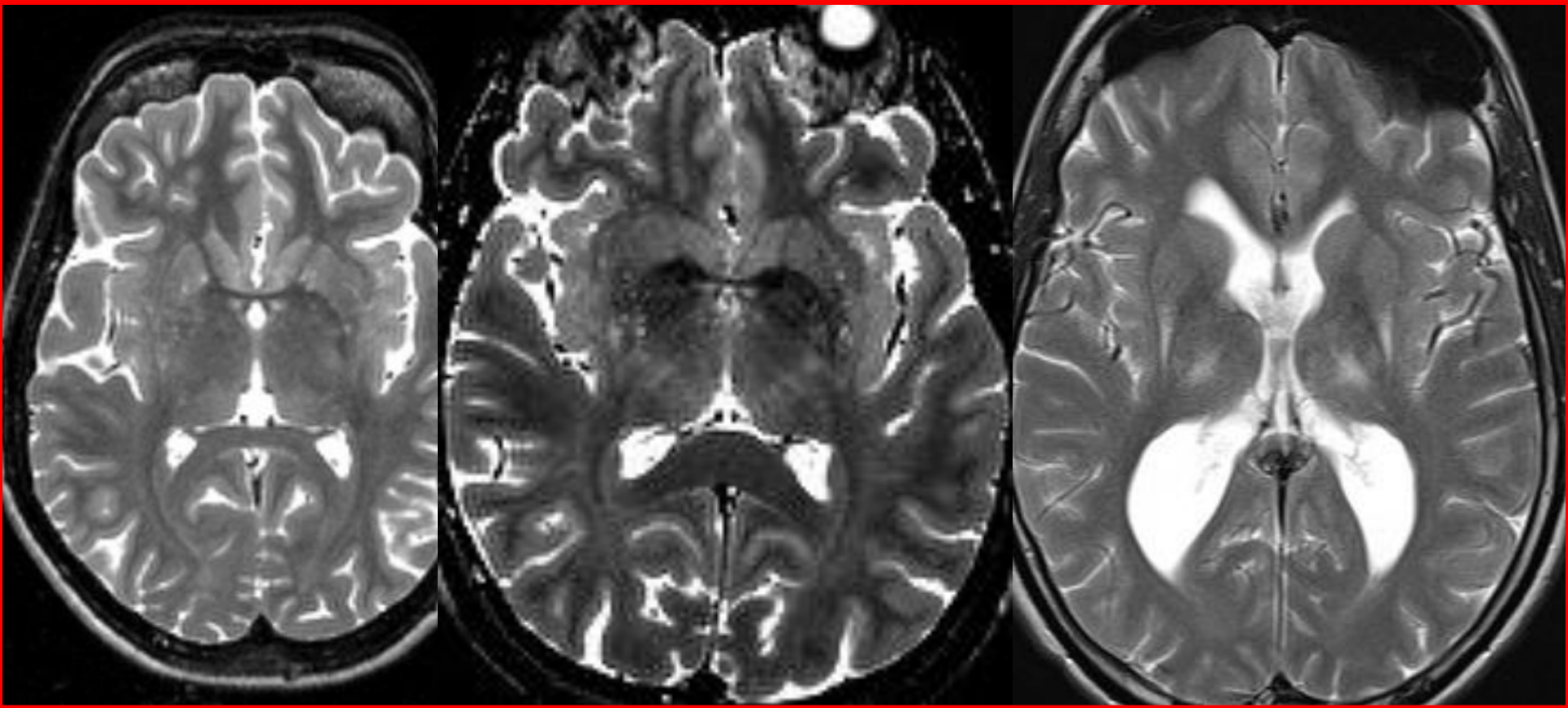
Lesch Nyhan

Methemoglobinemie type II

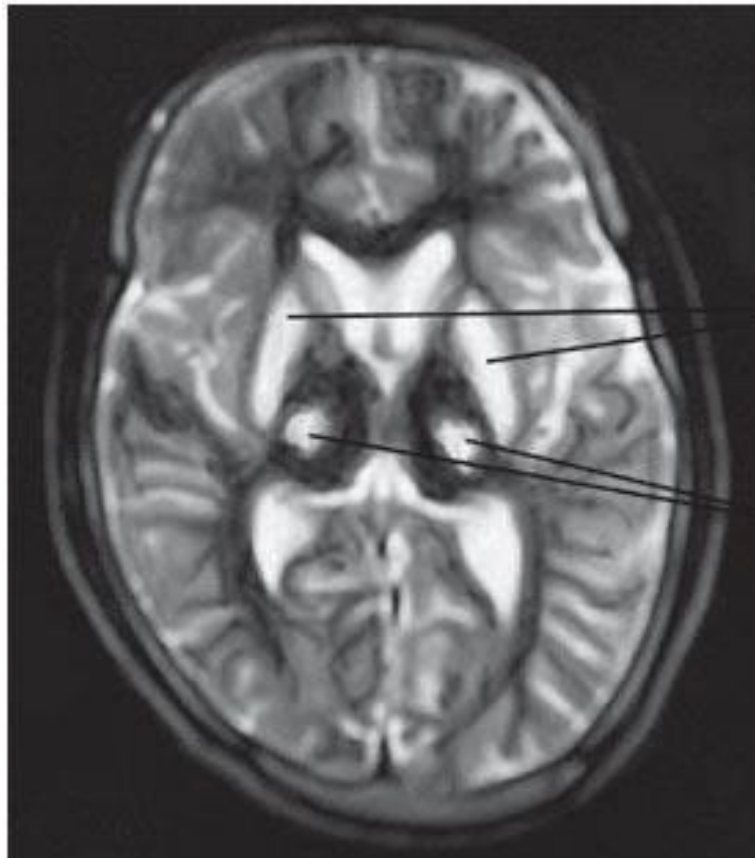


**Sd. Dystono-
dyskinétiques
secondaires**

Encéphalopathie hypoxo-ischémique néonatale

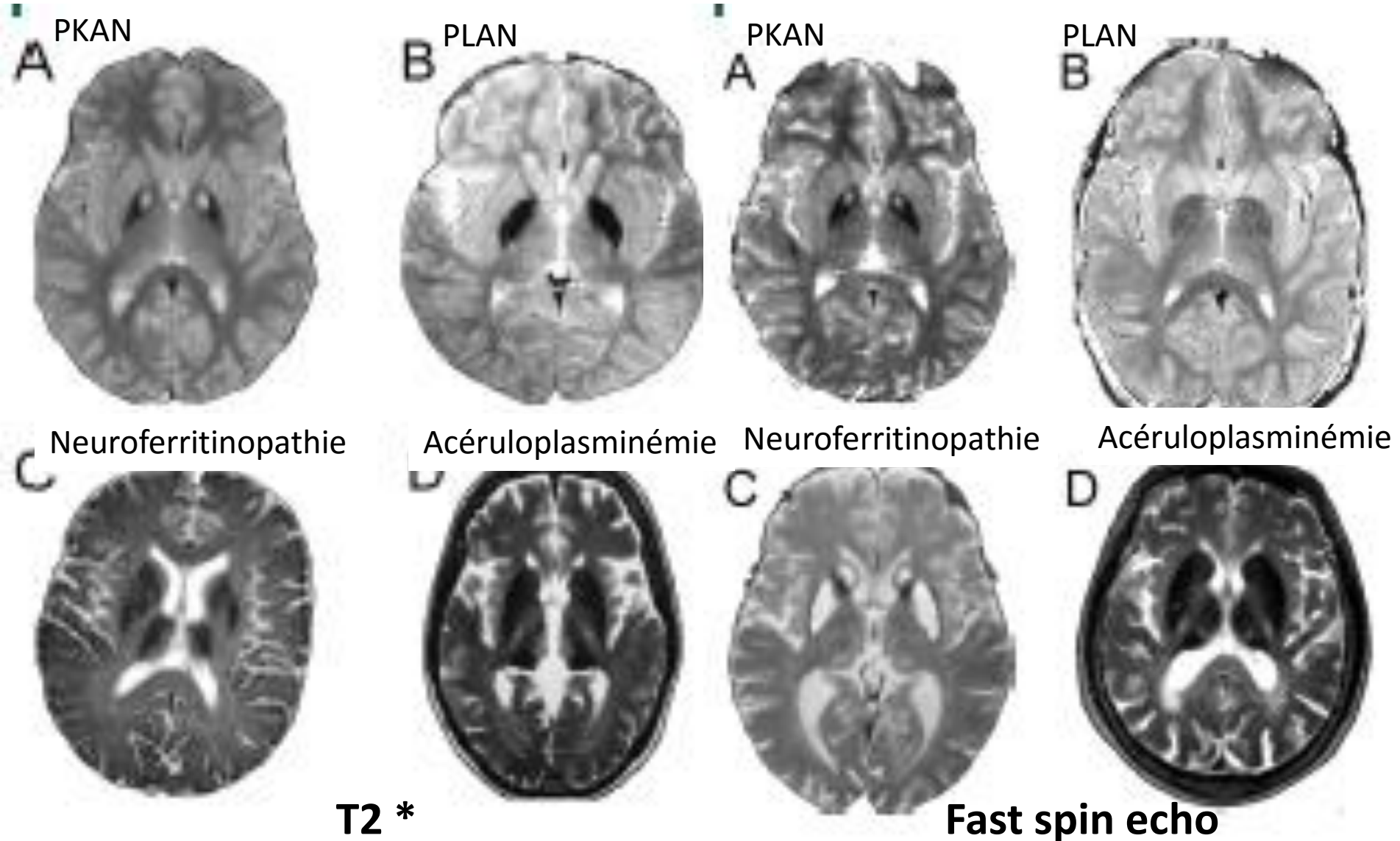


Maladie de Wilson



T2* and FSE MRI distinguishes four subtypes of NBIA
(neurodegeneration with brain iron accumulation)

Neurology 70 April 29, 2008



Traitement des sd dystono-dyskinétiques

SDD généralisé

Oral

Anticholinergiques
Baclofène, Clonazepam
Tetrabenazine
Zonisamide
Levodopa

Chirurgical

→ **Stimulation cérébrale profonde**
Pallidotomie

Toxine

Kinésithérapie, Ergothérapie

Dystonie focale/ segment.

Toxine

Blépharospasme
Dystonie laryngée
Crampe de l'écrivain
Dystonies occupationnelles
Syndrome de Meige
Dystonie cervicale

Oral (peu efficace)

Baclofène,
Clonazepam

Chirurgical

→ SCP

- **Dystonie cervicale**
- SDD cranio-cervical
ou Sd de Meige???

Denervation périphérique
Dystonie cervicale

Kinésithérapie

Stratégie thérapeutique: approche pharmacologique

- **Dystonie focale:**

Toxine

Exceptionnellement: Baclofène pour les dystonies linguales isolées

- **Dystonie segmentaire:**

Toxine

Baclofène + Clonazepam; Tetrabenazine

- **Hemidystonie et dystonies généralisées:**

- * **Clonazepam**, Valium

- * **Levodopa**: si suspicion de DYT5 ou dystonie généralisée de cause inconnue ou dystonie acquise avec DATscan altéré

- * **Trihexyphenyldile** (ARTANE®/ PARKINANE®)

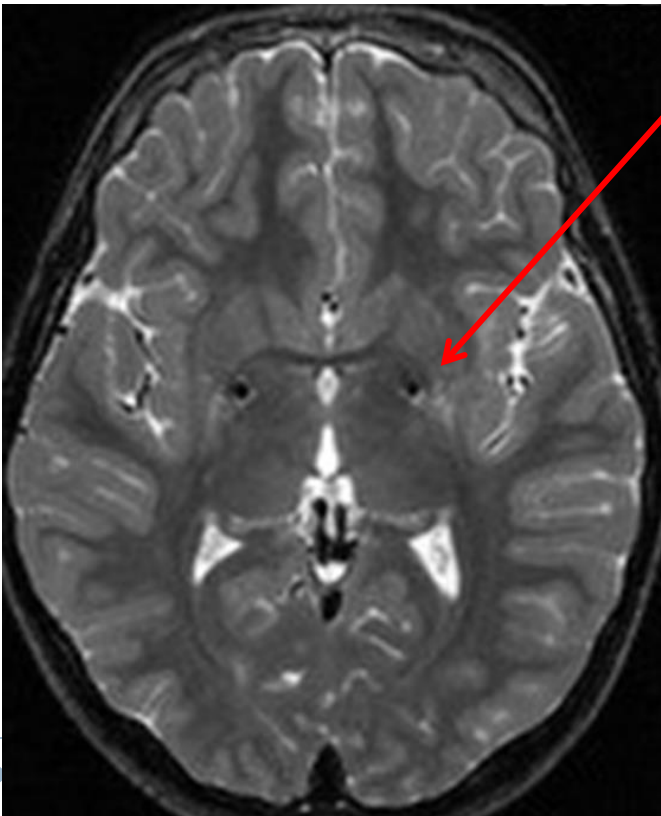
- * **Tétrabenazine**: formes dyskinétiques (Dyskinésies tardives, Anoxie néonatale, PKAN)

- * Zonisamide: dystonie myoclonique

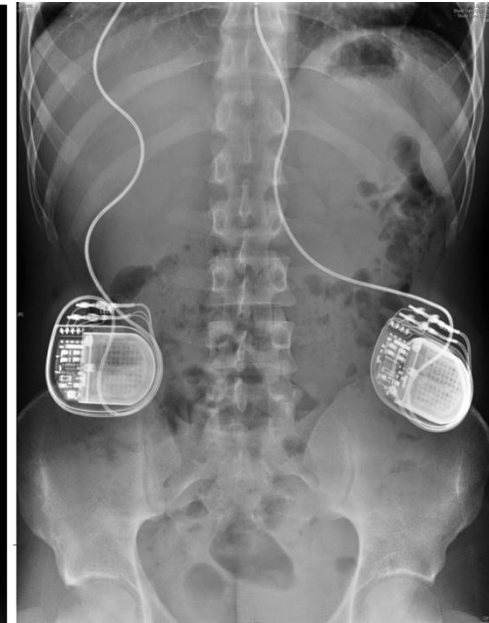
- * Baclofène: si spasticité associée

Stimulation cérébrale profonde

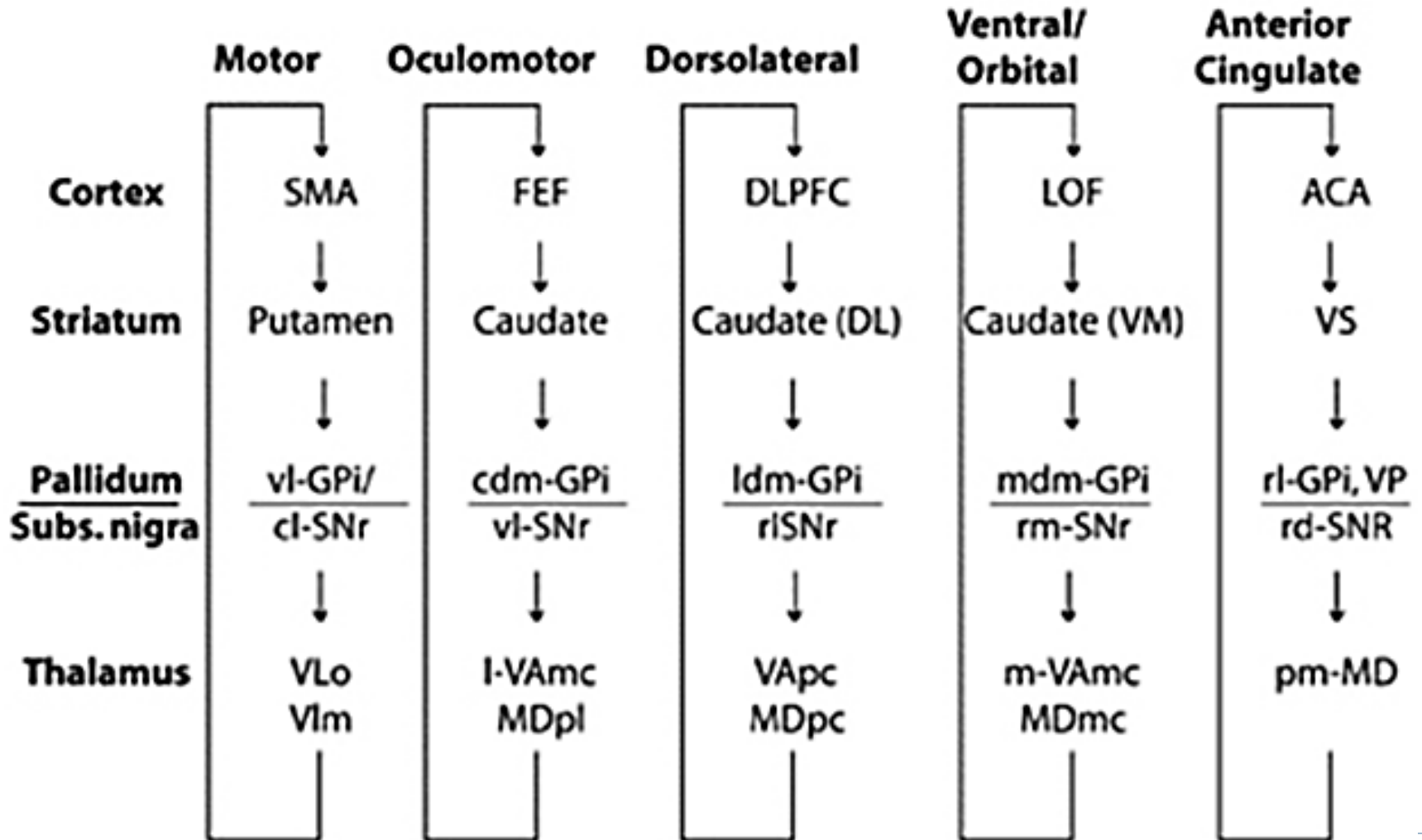
- ▶ Neuro-modulation électrique des boucles cortico-souscorticales
- ▶ Technique développée à partir des connaissances de la chirurgie stéréotaxique ablative



Electrode
implantée sur
le GPi



Boucles cortico-striato-thalamo-corticales, issu des travaux de Alexander et De Long (1986): ségrégation fonctionnelle en 5 circuits parallèles: sensitivomoteur, associatifs (pré moteur, et préfrontal dorso-latéral), oculomoteur et limbique



Indications SCP: maladies des circuits

Dépression

Tr. obsessionnel compulsif

Sd de dysrégulation DArgique
Anorexie/ Boulimie
Sd de dépendance/abus substances
toxiques
Autisme
Stress post-traumatique

Sd Gilles de la Tourette

Sd de Lesch Nyhan

Maladie de Parkinson
Tremblement essentiel
Dystonie-dyskinesies
Choréo-acanthocytose
Maladie de Huntington

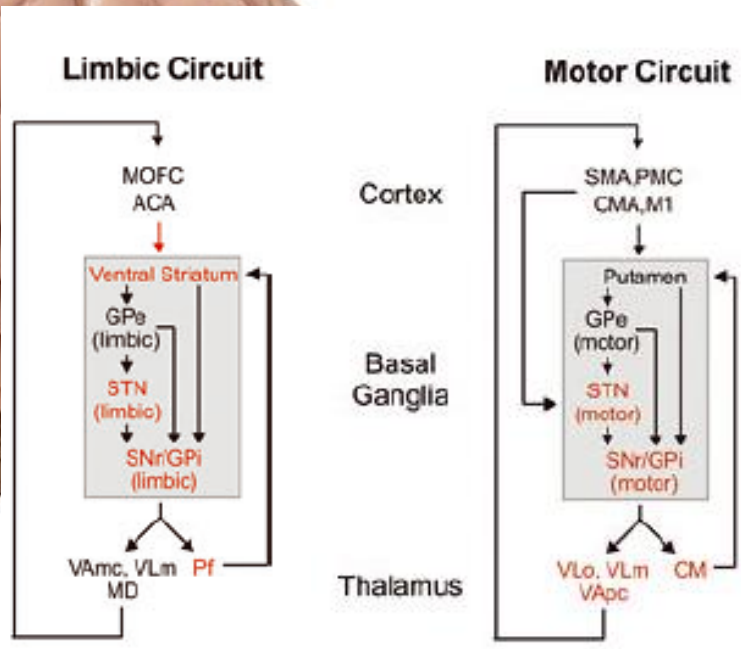
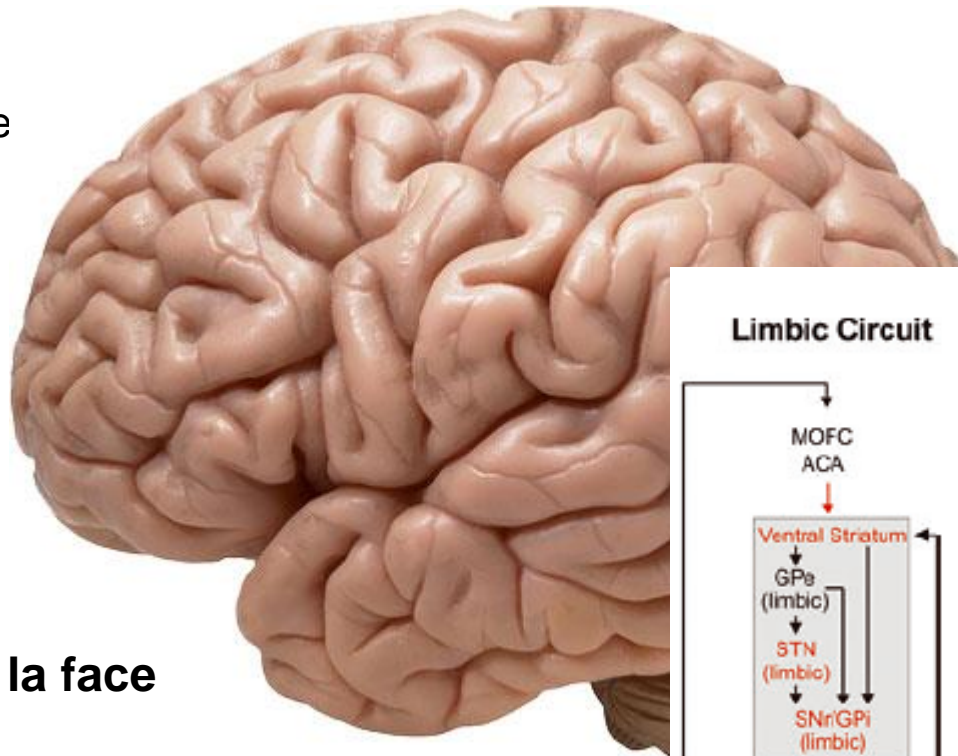
Etat de conscience
minimale

Douleur chronique

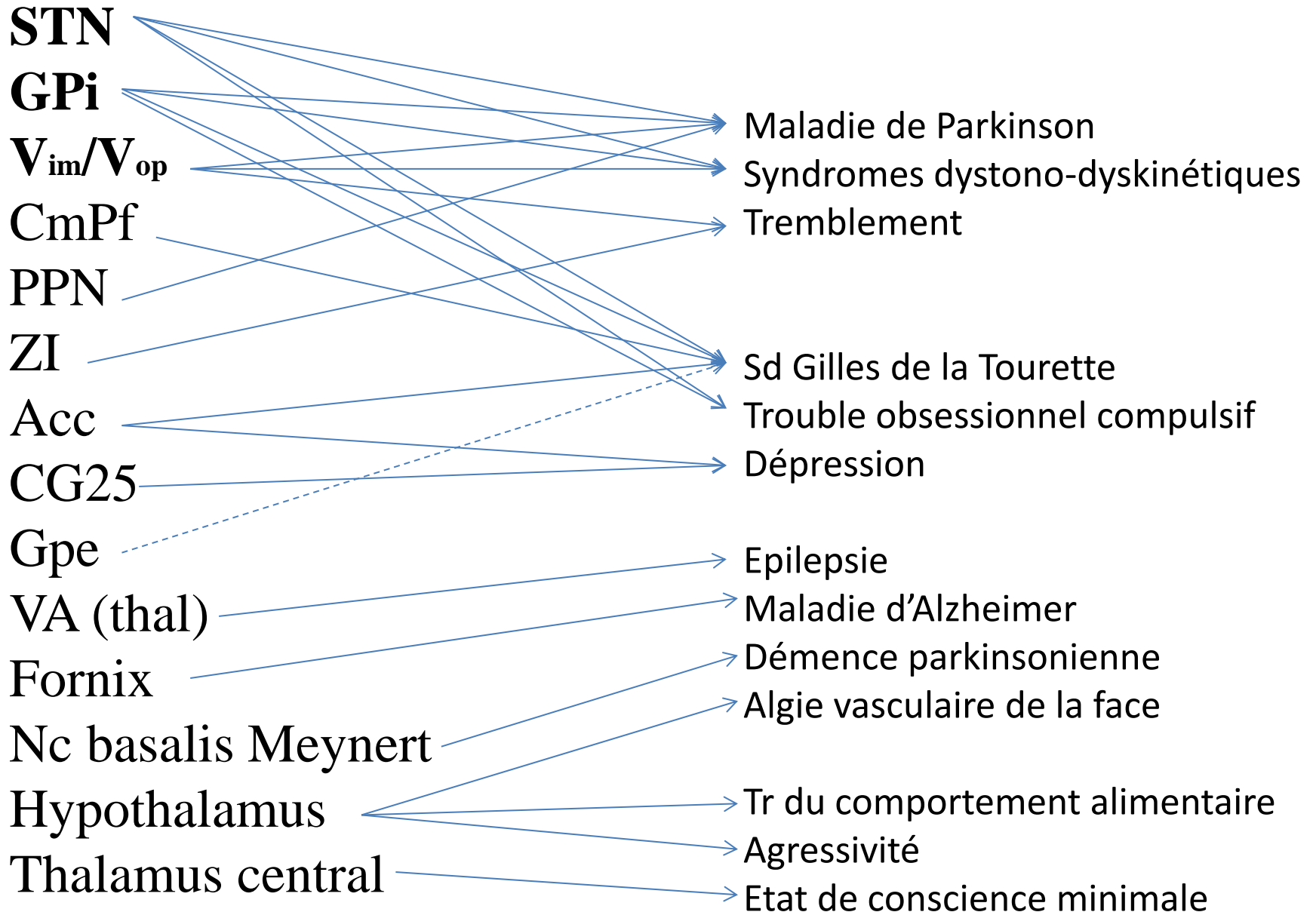
Epilepsie

Algie vasculaire de la face

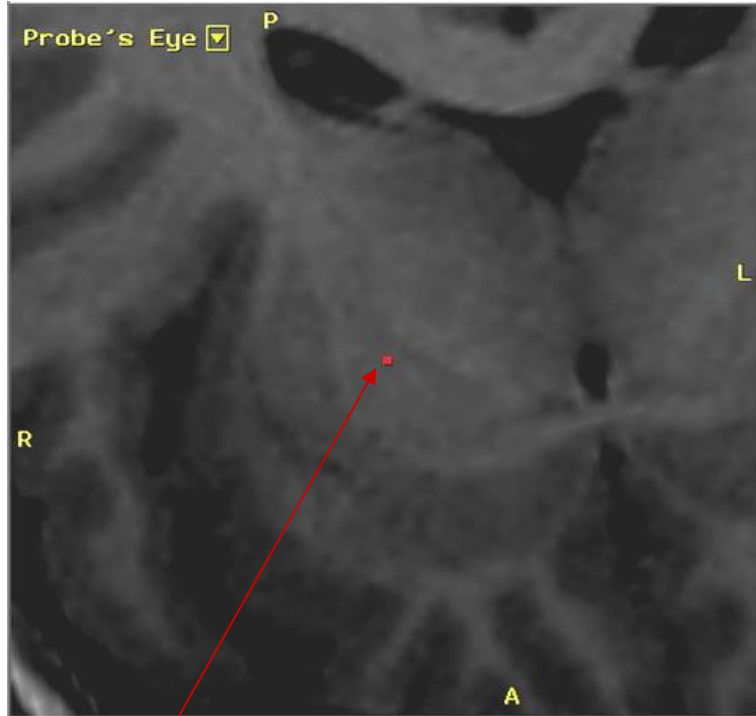
Maladie d'Alzheimer



Choix de la cible de stimulation

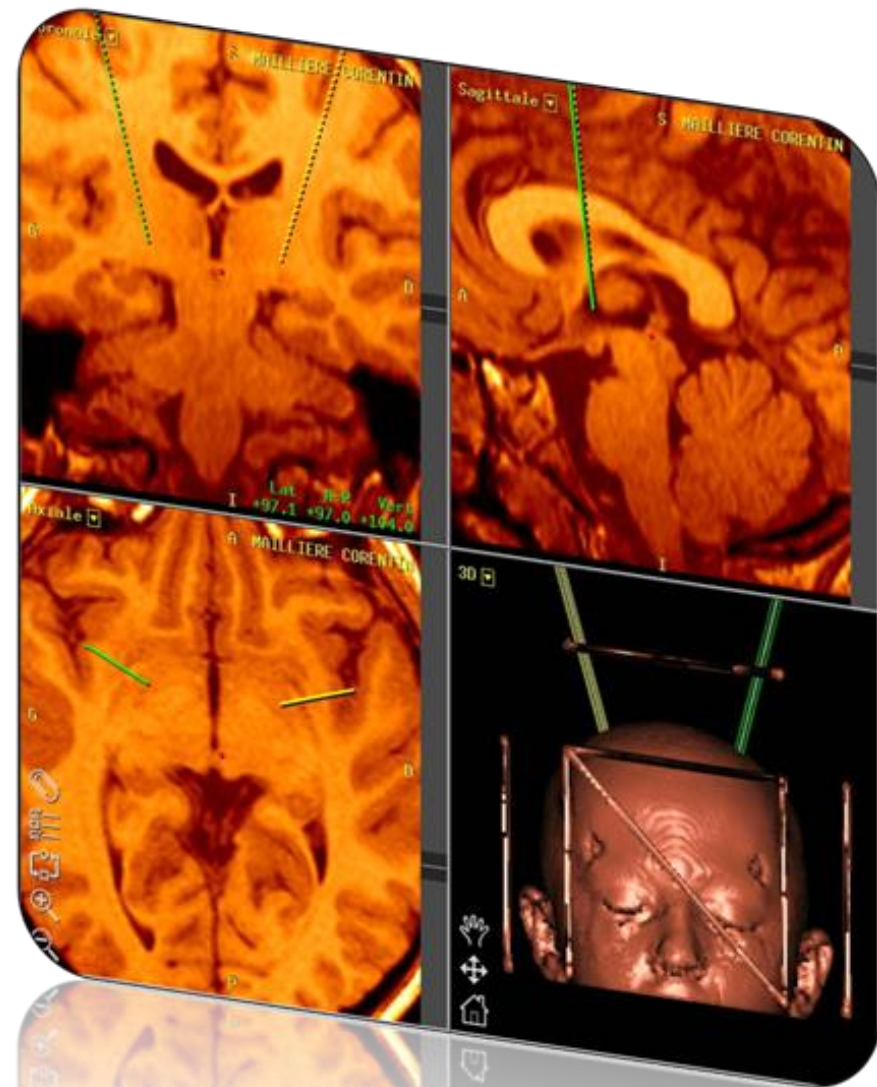


IRM préopératoire avec le cadre de stéréotaxie



Calcul des coordonnées de la cible

Repérage direct guidé par IRM, fondé sur l'anatomie individuelle du sujet



Technique d'implantation

- IRM préopératoire avec le cadre de stéréotaxie:
repérage direct guidé par IRM
- **Pas d'enregistrement par micro électrodes**
- Implantation des électrodes
- **IRM postopératoire systématique** pour analyser la position des électrodes
- Implantation du/des stimulateur(s) en position abdominale ou sous-mammaire

Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus

Philippe Coubes, Agathe Roubertie, Nathalie Vayssiere, Simone Hemm, Bernard Echenne

THE LANCET • Vol 355 • June 24, 2000

Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia

Joachim K Krauss, Thomas Pohle, Sabine Weber, Christoph Ozdoba, Jean-Marc Burgunder

THE LANCET • Vol 354 • September 4, 1999

❖ La stimulation cérébrale profonde du **Globus pallidus internus (GPI)** a été validée dans le contexte de **SDD primaires**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Bilateral Deep-Brain Stimulation of the Globus Pallidus in Primary Generalized Dystonia

Marie Vidailhet, M.D., Ph.D., Laurent Vercueil, M.D., Jean-Luc Houeto, M.D., Ph.D., Pierre Krystkowiak, M.D., Alim-Louis Benabid, M.D., Ph.D., Philippe Cornu, M.D., Christelle Lagrange, Ph.D., Sophie Tézenas du Montcel, M.D., Ph.D., Didier Dormont, M.D., Ph.D., Sylvie Grand, M.D., Ph.D., Serge Blond, M.D., Olivier Detante, M.D., Bernard Pillon, Ph.D., Claire Ardouin, Ph.D., Yves Agid, M.D., Ph.D., Alain Destée, M.D., and Pierre Pollak, M.D., Ph.D., for the French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group*

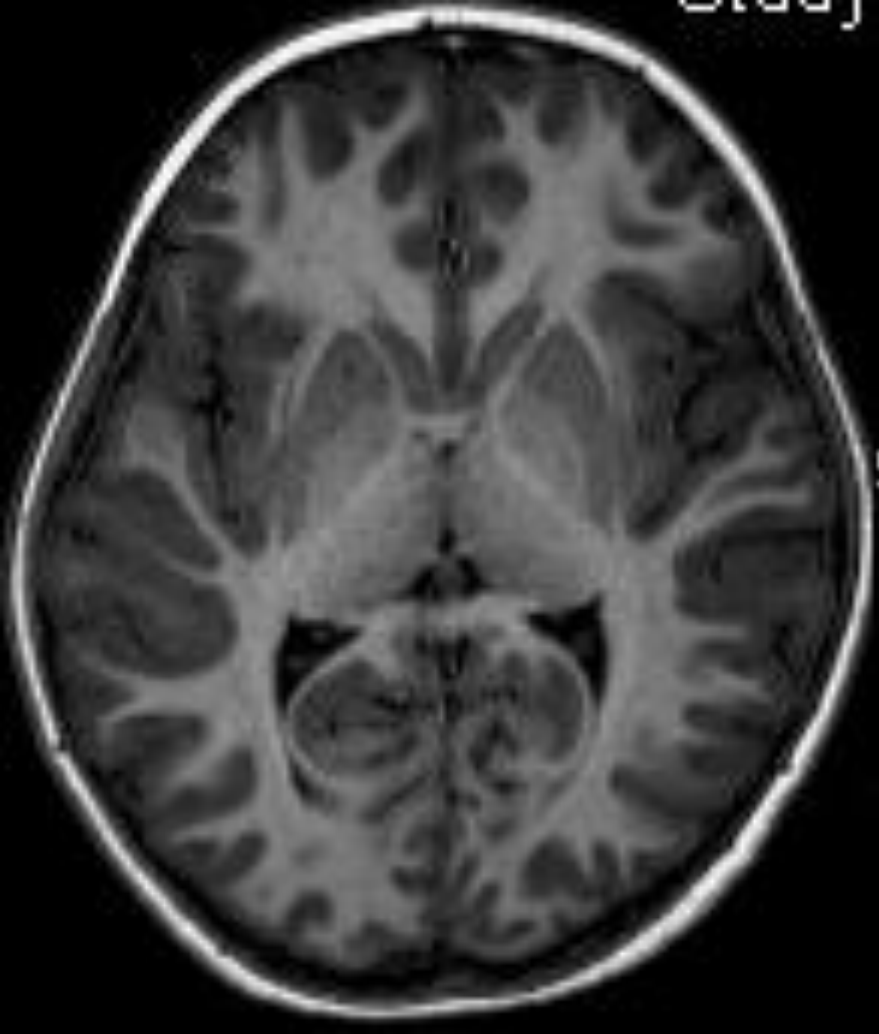
N ENGL J MED 352:5 WWW.NEJM.ORG FEBRUARY 3, 2005

ORIGINAL ARTICLE

Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia

Andreas Kupsch, M.D., Reiner Benecke, M.D., Jörg Müller, M.D., Thomas Trottenberg, M.D., Gerd-Helge Schneider, M.D., Werner Poewe, M.D., Wilhelm Eisner, M.D., Alexander Wolters, M.D., Jan-Uwe Müller, M.D., Günther Deuschl, M.D., Marcus O. Pinski, M.D., Inger Marie Skogseid, M.D., Geir Ketil Roeste, M.D., Juliane Vollmer-Haase, M.D., Angela Brentrup, M.D., Martin Krause, M.D., Volker Tronnier, M.D., Alfons Schnitzler, M.D., Jürgen Voges, M.D., Guido Ninkhah, M.D., Ph.D., Jan Vesper, M.D., Markus Naumann, M.D., and Jens Volkmann, M.D., for the Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group*

N ENGL J MED 355:19 WWW.NEJM.ORG NOVEMBER 9, 2006



DYT-1

- Deletion GAG dans le **gène DYT-1 (Chr 9q34.1)** qui code la protéine **TorsinA**
- **A. DOM.**
- Pénétrance: 30%
- Juifs askhenazes (effet fondateur; Prévalence:1:2000)
- Variabilité phénotypique++

Début:

ENFANCE, atteinte **M.INF**

Evolution: Généralisation dans l'adolescence

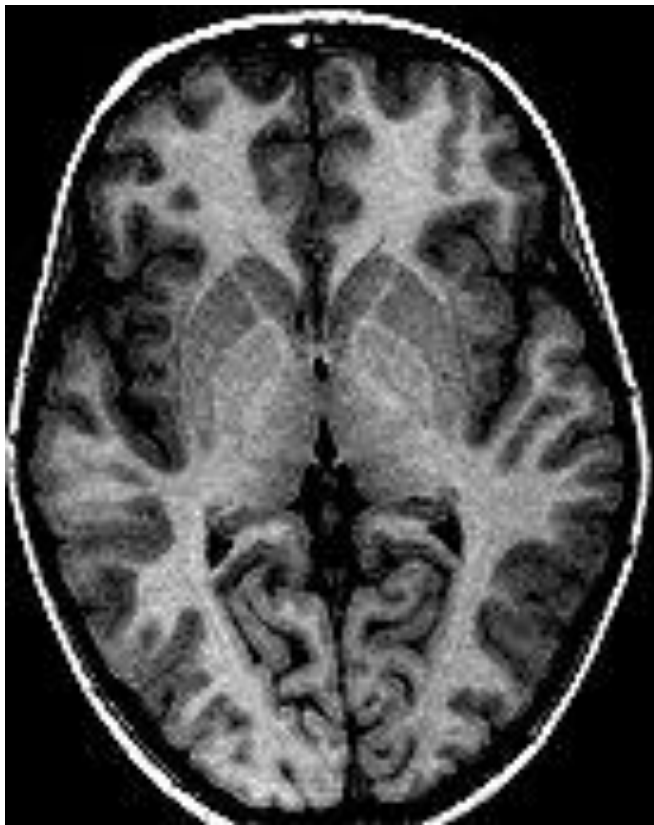
DYT-11: “Myoclonus Dystonia”

AUT DOM

Mutations du Gène ϵ -sarcoglycane (Chr 7q21)

Début: Enfance; adolescence; ou âge adulte

Evolution lentement progressive



Atteinte axiale et des M. Supérieurs prédominante.

Sensibilité à l'alcool

Myoclonies++

Sd. Dystonique axial (cervical±
Tronc)

Possible association à un Sd anxio-dépressif

Neuromodulation électrique cérébrale des SDD complexes (pathologies acquises ou maladies hérédodégénératives)

Résultats plus hétérogènes et limités (*Eltahawy et al., 2004*)

▶ Le **GPI** a été la cible la plus utilisée:

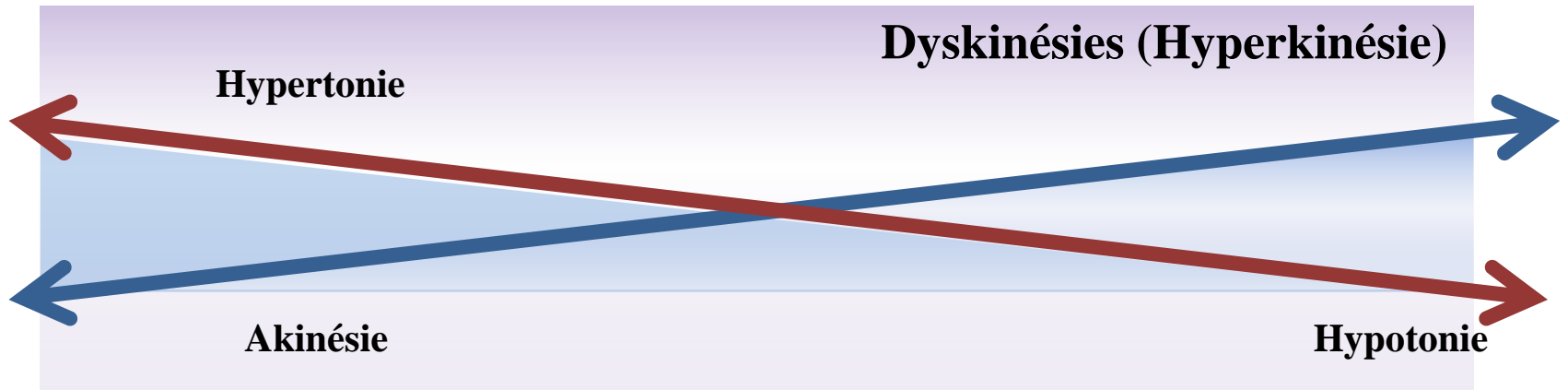
(Hamasaki et al., 2009; Kang et al., 2010; Katsakiori et al., 2009; Kim et al., 2012; Loher et al., 2008; Loher et al., 2000; Witt et al., 2013; Zhang et al., 2006)

▶ **Thalamus:**



- Ventralis oralis anterior (Voa) (*Ghika et al. 2002*)
- Ventralis intermedius / Ventralis oralis posterior (Vim/Vop) (*Eltahawy et al., 2004; Katsakiori et al., 2009; Tsang., 2012*)

▶ **Noyau sous-thalamique:** (*Zhang et al., 2006*)







Présentation clinique **hyperkinétique** > hypokinétique

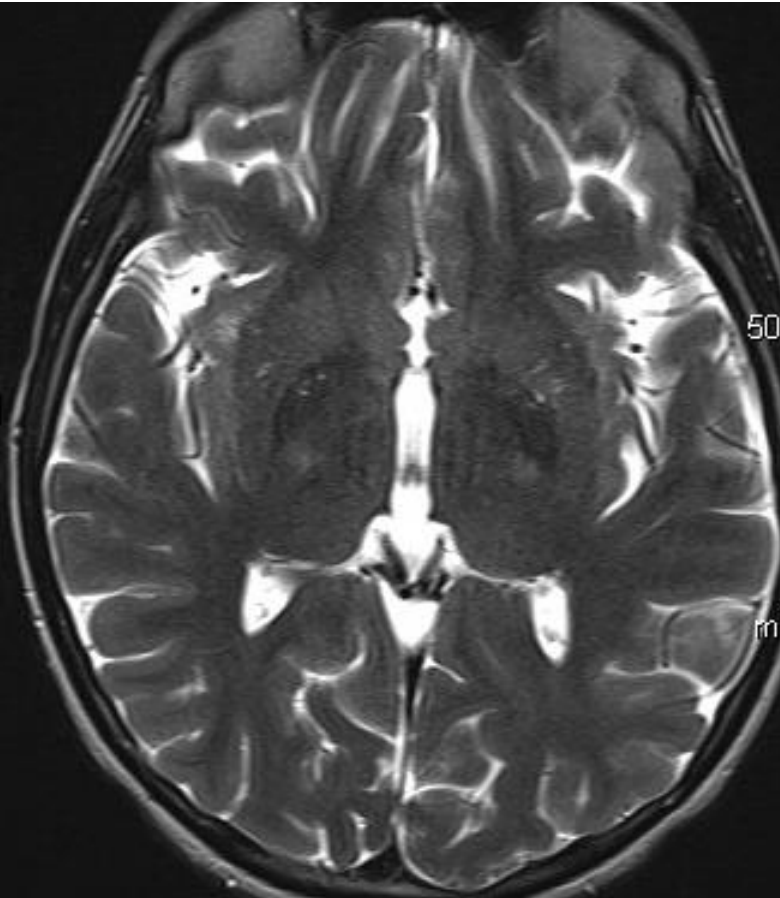
- Tonus extrapyramidal 
- Mouvement 

Préservation relative du système pyramidal

- Spasticité +/- 
- Déficit moteur 

Analyse clinique

DYT-12: dystonie-parkinsonisme à “début rapide”

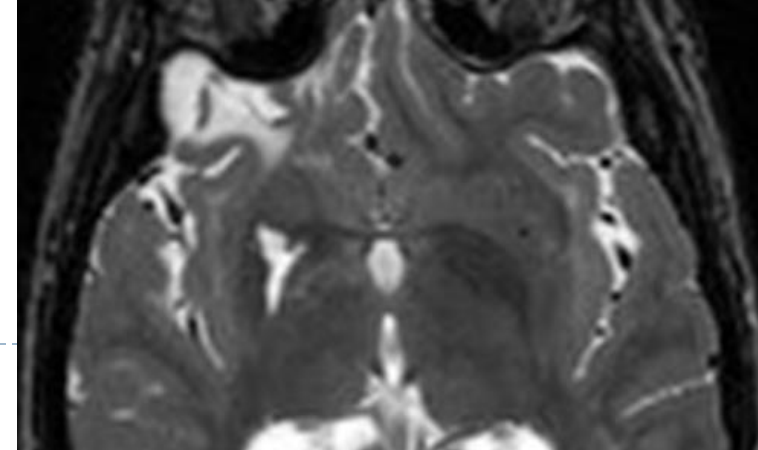
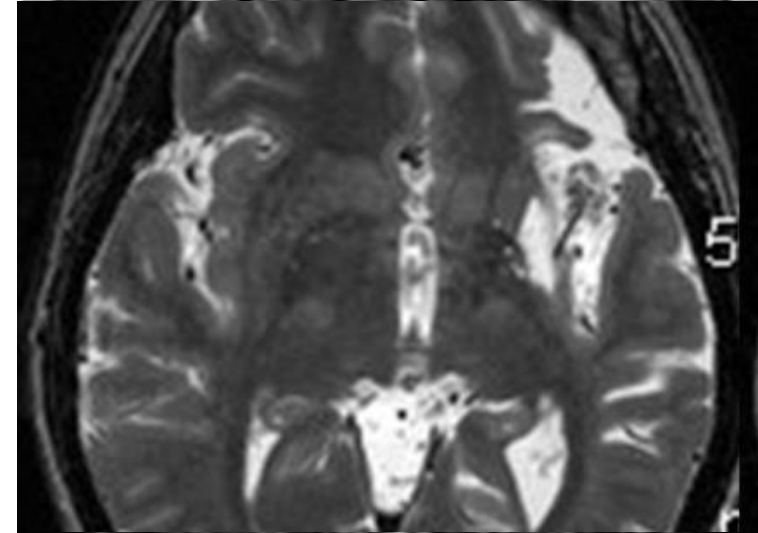
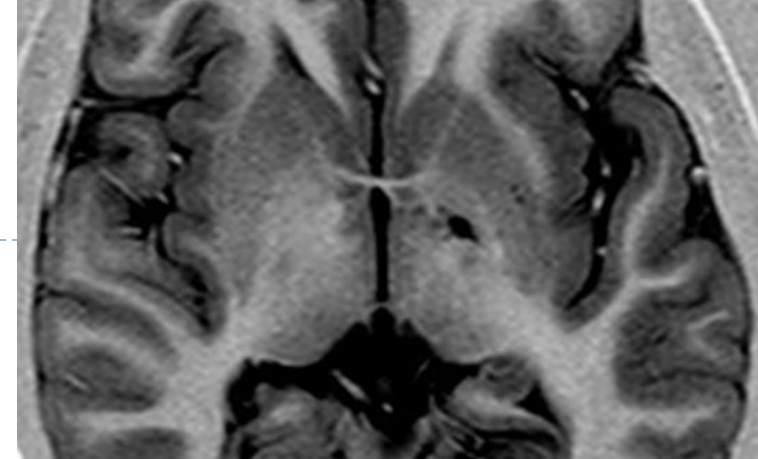


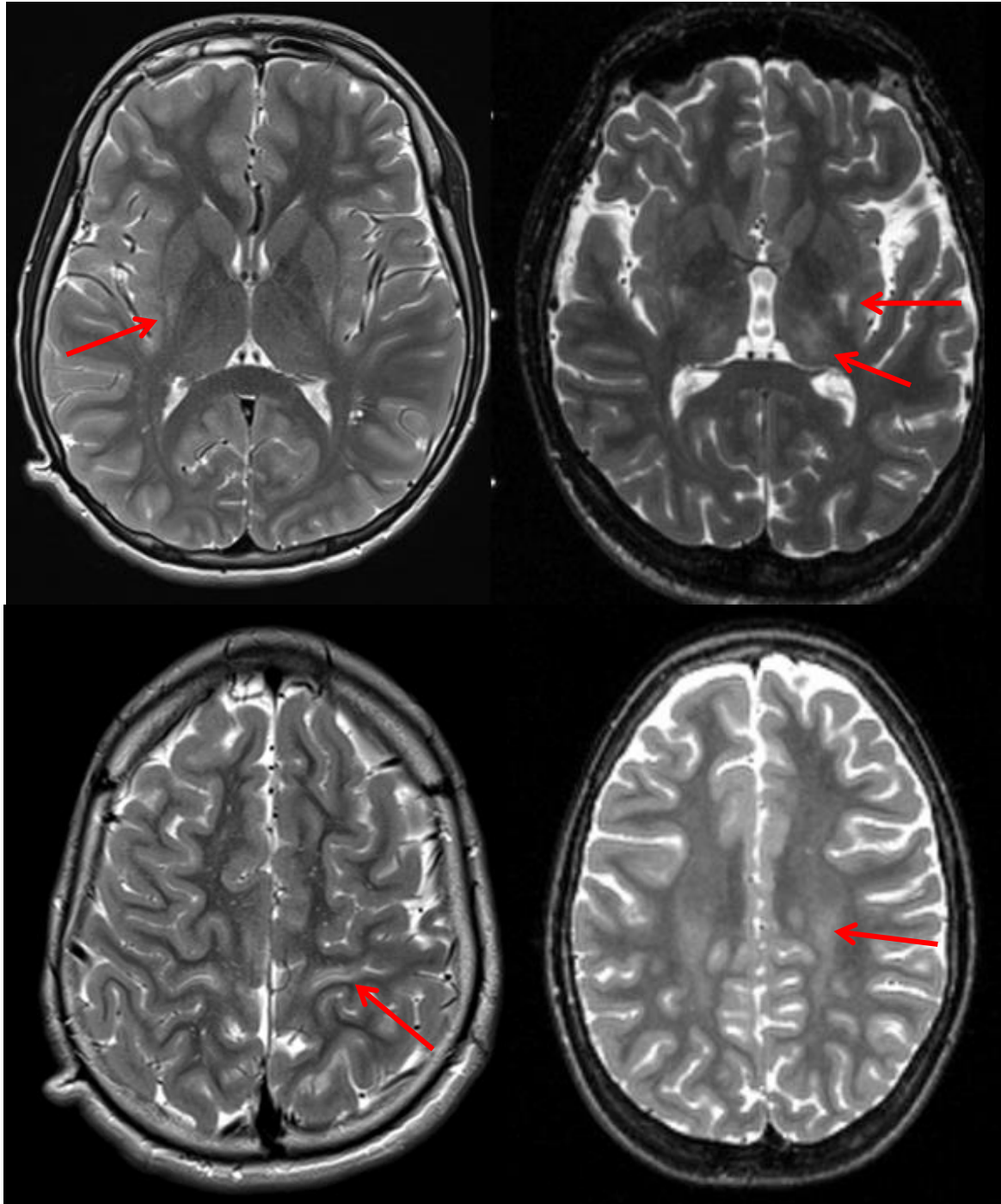
- A DOM
- Mutation dans le **gène ATP1A3** (Na⁺/K⁺ ATPase)
- Début: adolescence, âge adulte
- Progression vers une généralisation dans quelques heures, ou quelques semaines
- Stationnaire?

Sd. Parkinsonien + Sd. Dystonique
sans dyskinésies
Réfractaire à la SCP, Baclofène i.t.

Critères radiologiques d'éligibilité pour une chirurgie dans le cadre des SDD secondaires:

- Préservation relative des structures post-pallidales (thalamus, substance blanche)?
- ▶ Lésions pallidales: selon la présentation clinique et le Dx étiologique
- ▶ Lésions striatales complètes: en fonction de l'expression clinique





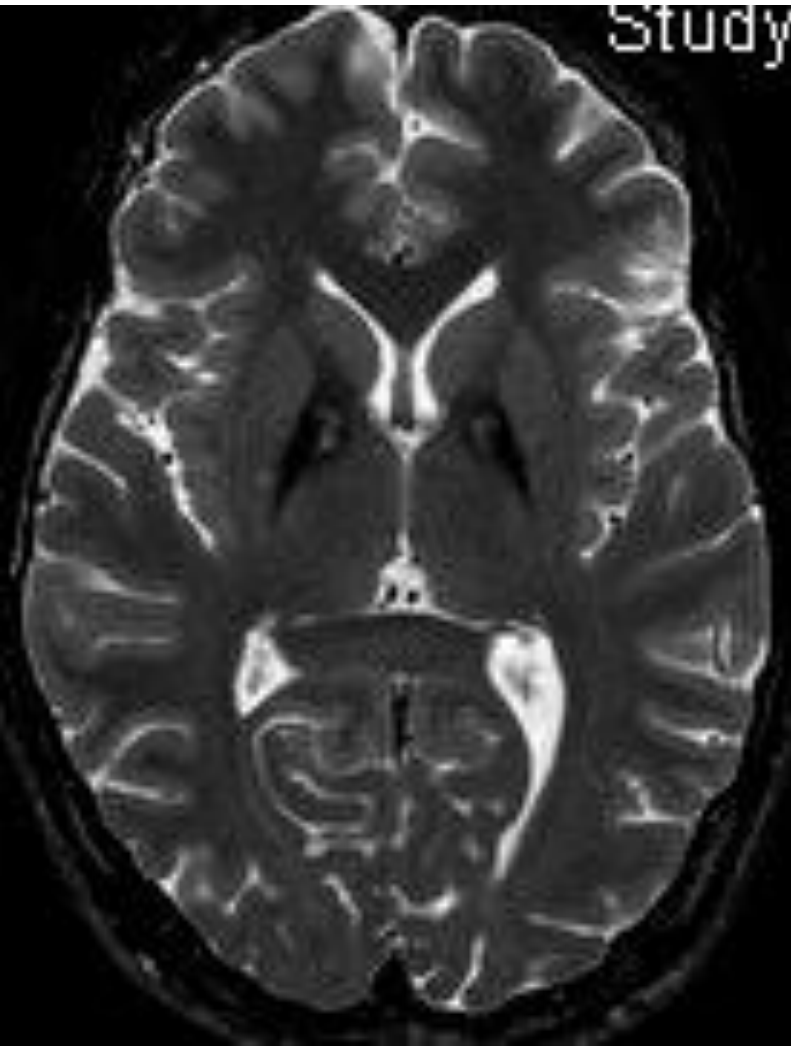
Anomalies radiologiques associées à une encéphalopathie hypoxique périnatale

L'existence d'une atteinte
de la voie pyramidale
compromet le résultat de
la stimulation cérébrale
pallidale

PKAN

(connu avant comme M. de Hallervorden Spatz)

“Eye of the tiger”



- Mutations dans le **gène PANK2** (Chr 20 p13)
- A.REC.

- Début: enfance (autour de 10 ans)
- Dystonie oromandibulaire +++
- Dystonie axiale du tronc+++
- Tableau généralisé
- 1/3: Tr. Cognitifs
- 2/3: Retinopathie
- 8% Acanthocytose

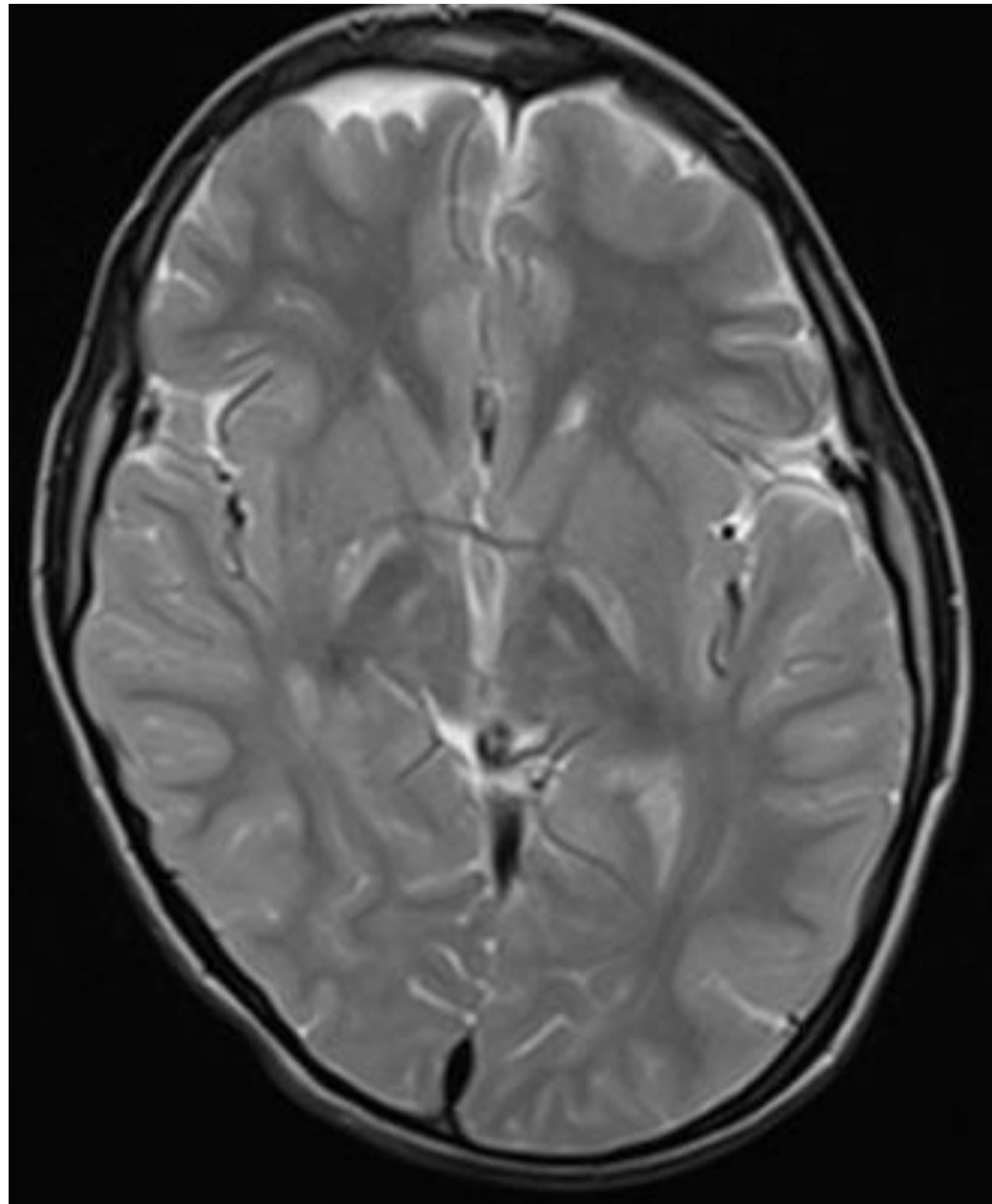
Kernicterus

(=ictère nucléaire)

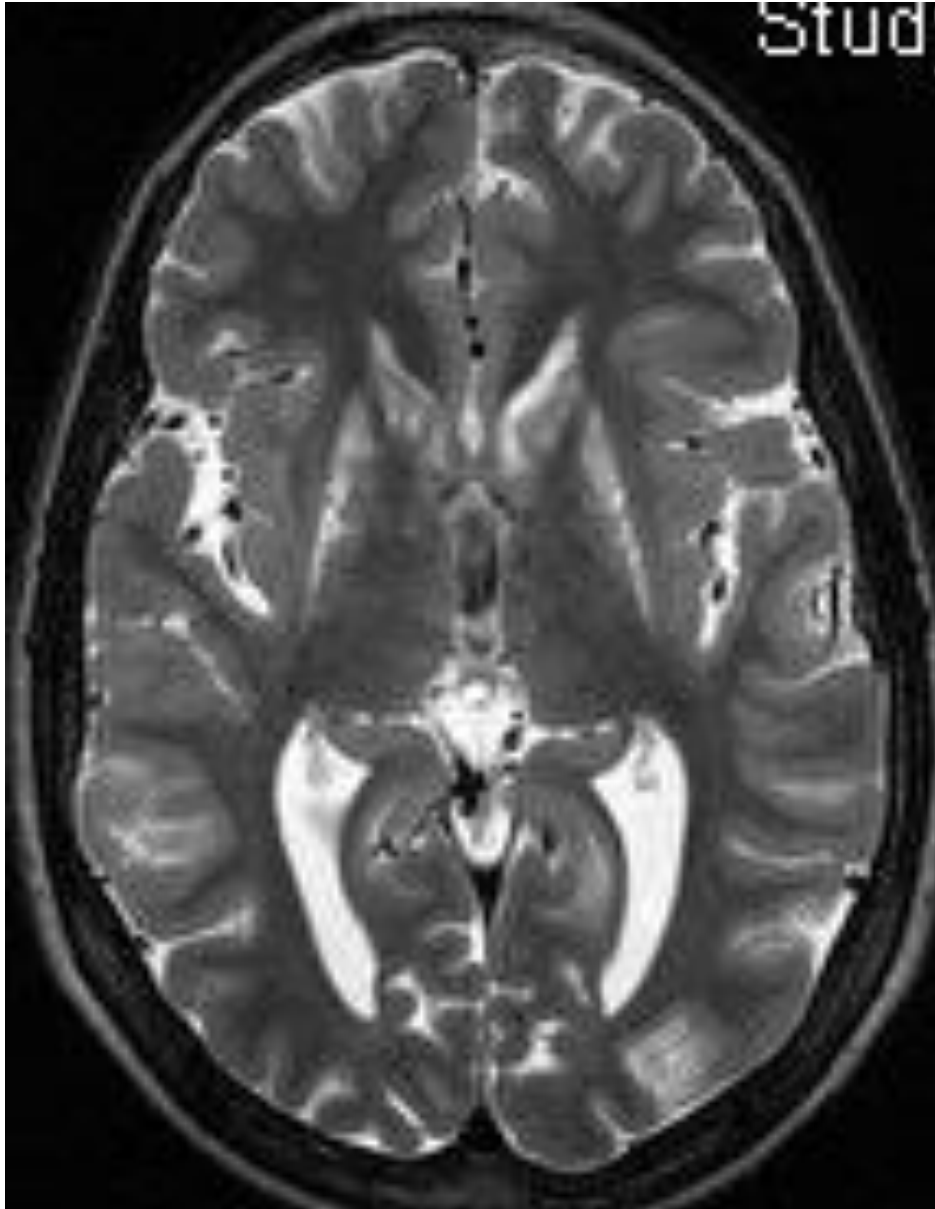
Globus pallidus atrophique
Hypersignal T2/FLAIR

Présentation clinique
souvent plus spastique que
dystonique, non dyskinétique

**Mauvais candidats pour la
stimulation cérébrale
profonde**



Cytopathie mitochondriale: déficit du complexe I



Lésion pre-pallidale (striatale)

Evolution de la présentation clinique dans le temps:

Initialement dystonique (+/- dyskinétique), avec une progression vers l'apparition d'un syndrome pyramidal (et une diminution des éléments dyskinétiques)

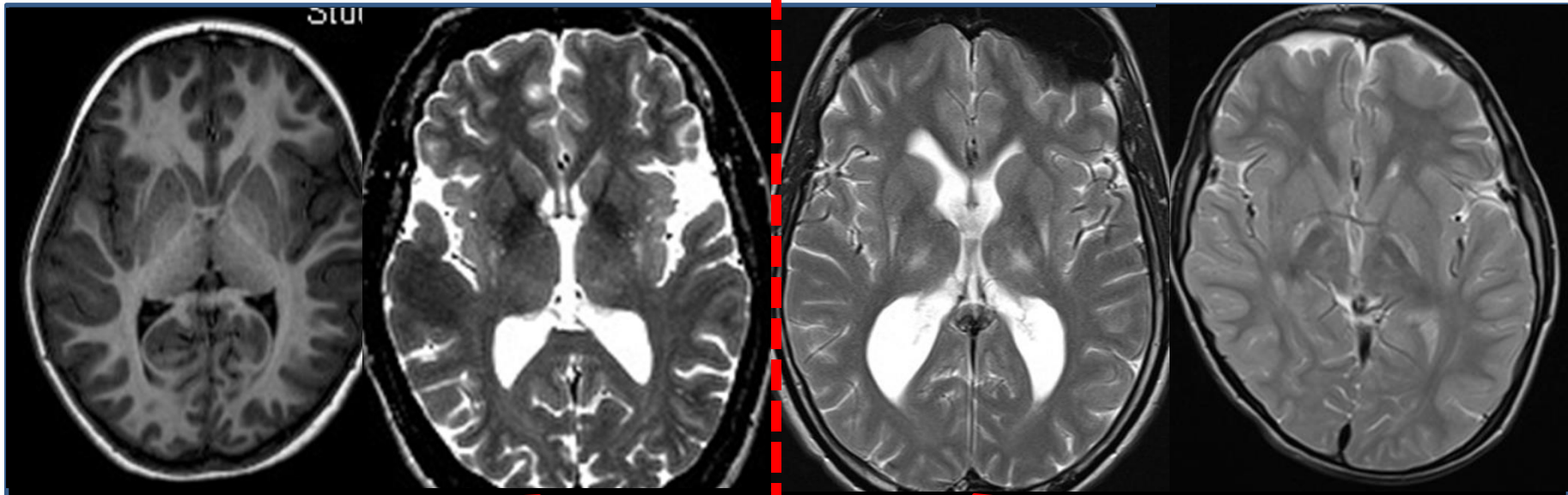
La stimulation cérébrale peut avoir un **effet palliatif** (diminution de la douleur et des troubles de déglutition)
Effet transitoire sur les symptômes moteurs (dans la phase dyskinétique)

Critères d'efficacité de la stimulation cérébrale pallidale dans les SDD:

- **Selon la clinique:** tableaux 'très mobiles' (hyperkinétiques)
- **Selon l'étiologie:** formes primaires (génétiques) >> certaines dystonies secondaires
- **Selon la topographie:** IRM « normale » ou atteinte 'pré-pallidale'

Réponse pauvre ou pas de réponse à la stimulation pallidale

- **Clinique:** Tableau hypertonique hypo ou akinétique
Sd pyramidal sévère associé
- **Etiologie:** formes secondaires
- **Topographie:** lésions pallidales ou post-pallidales (thalamus, voies thalamocorticales, faisceau corticospinal)



DYT-1

Anoxie néonatale

Kernicterus

Multiples cibles

Modulation des réseaux moteur et limbique

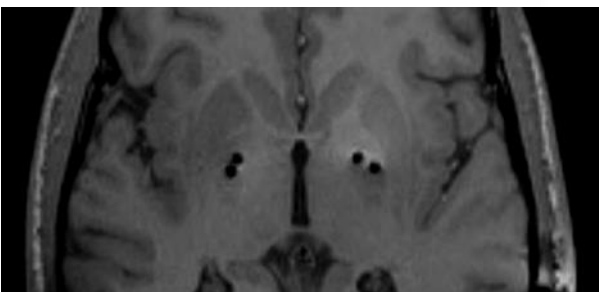
- Implantation d'électrodes supplémentaires avec l'**évolution** de la maladie DYT-1, M. Parkinson
- Modulation du **réseau moteur** et du **réseau limbique** dans la maladie de Lesch Nyhan et le Sd Gilles de la Tourette

Staged implantation of multiple electrodes in the internal globus pallidus in the treatment of primary generalized dystonia

Clinical article

LAURA CIF, M.D., PH.D.,¹⁻⁴ VICTORIA GONZALEZ-MARTINEZ, M.D.,¹⁻⁴
XAVIER VASQUES, PH.D.,¹⁻⁵ ASTRID CORLOBÉ, M.D.,^{1,6} ANA MARIA MOURA, M.D.,¹
ALAIN BONAFÉ, M.D., PH.D.,⁷ AND PHILIPPE COUBES, M.D., PH.D.¹⁻⁴

J Neurosurg 116:1144–1152, 2012



Antero-Ventral Internal Pallidum Stimulation Improves Behavioral Disorders in Lesch–Nyhan Disease

Laura Cif, MD, MSc,^{1,2,3} Brigitte Biolsi, MD,¹
Sophie Gavarini, PhD,^{2,3} Aude Saux, BSc,¹
Santiago Gil Robles, MD, MSc,^{1,2}
Cornel Tancu, MD, MSc,^{1,2,3} Xavier Vasques, MSc,^{2,3}
and Philippe Coubes, MD, PhD^{1,2,3*}

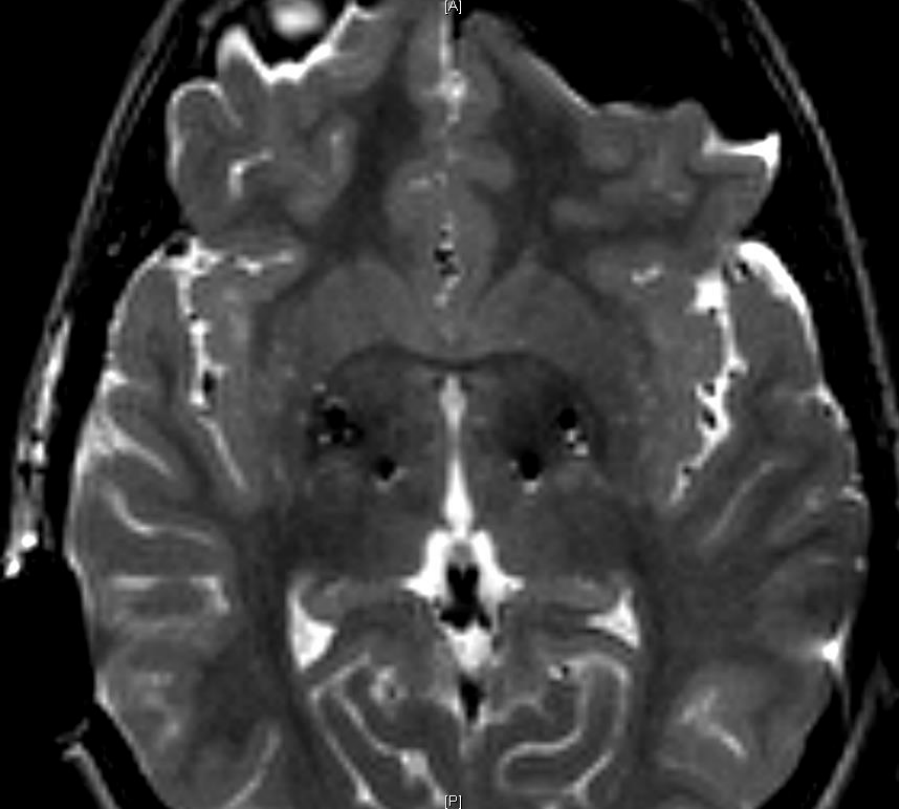
¹CHRU Montpellier, Service de Neurochirurgie, Montpellier, France; ²INSERM, U661, Montpellier, France; ³Université de Montpellier I, CNRS UMR5203, Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier, France

Movement Disorders, Vol. 22, No. 14, 2007

Deep brain stimulation of the globus pallidus internus and Gilles de la Tourette syndrome: Toward multiple networks modulation

Christian Saleh^{1,2,6}, Victoria Gonzalez¹⁻⁶, Laura Cif¹⁻⁶, Philippe Coubes¹⁻⁶

¹Department of Neurosurgery, CHRU Montpellier, ²URMA, ³INSERM, U661, Montpellier, France, ⁴Université de Montpellier 1, ⁵CNRS UMR5203, ⁶Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier, France



Conclusions: à qui proposer un traitement chirurgical?

***Sd. Dystono-dyskinétiques isolés**

***Certains SDD complexes (secondaires/ pathologies hérédodégénératives)**

Présentation clinique “favorable”:

-Formes hyperkinétiques

-Le plus tôt possible: avant l'apparition de déformités neuro-orthopédiques

-Un score initial plus faible ou une étiologie confirmée DYT-1(+)

-Un volume pallidal préservé est un facteur de bon pronostic

-Pas de syndrome pyramidal important associé pour les formes mixtes (clinique + neurophysiologique)

Urgence: Orage dystono-dyskinétique réfractaire aux médicaments

Situations particulières de mauvais pronostic:

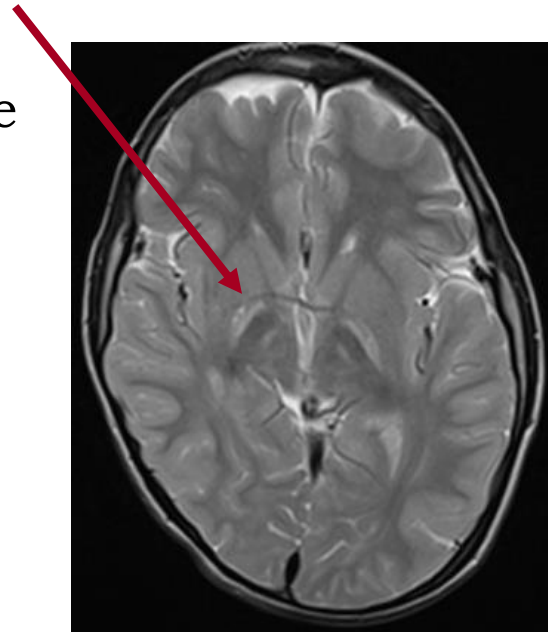
Hémidystonies sans dyskinésies

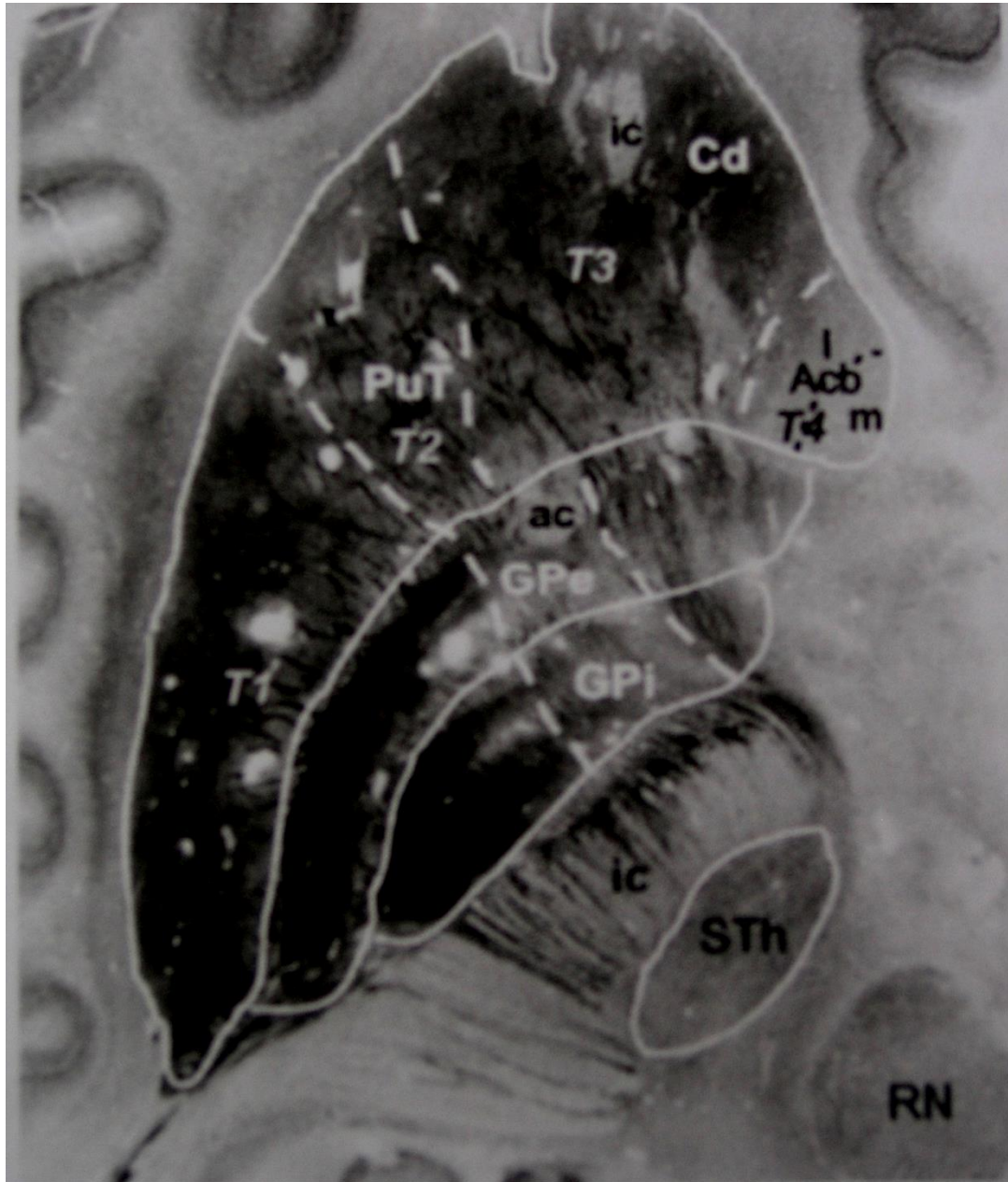
Dystonie-parkinsonisme à début rapide (DYT-12)

D'autres dystonies généralisés sans dyskinésies

Critères radiologiques:

- Intégrité du réseau post-pallidal (Thalamus, S. Blanche)
- Lésions pallidales: selon la présentation clinique et le Dx étiologique (PKAN: **oui**;
Kernicterus: **Non** (normalement associé à un Sd. Pyramidal important)
- Lésions striatales complètes: en fonction de l'expression clinique





Perspectives

Nouvelles indications

+

Nombreux interrogants

Physiopathologiques

+

Outils d'évaluation à
développer

+

Autres cibles?....

Merci de votre attention

