

# ETIOLOGIES des MOUVEMENTS ANORMAUX non VOLONTAIRES de L'ENFANT



J.M PEDESPAN\*, F. VILLEGA\*, C.ESPIL\*, P.BESSOU\*,  
C.BOUTEILLER\*, A.ROUBERTIE\*\*

C.H.U BORDEAUX\*, CHU MONTPELLIER\*\*

# MOUVEMENTS ANORMAUX



- **Mouvements hypokinétiques : ralentissement de l'exécution ou de l'initiation du mouvement**
- **Mouvements hyperkinétiques : excès de mouvement, les plus fréquemment rencontrés en pédiatrie**

# Un mouvement anormal ?



- **Dystonie**
- **Chorée**
- **Ballisme**
- **Tics**
- **Myoclonies**
- **Tremblements**
- **Dyskinésies, stéréotypies...**

# ANALYSE CLINIQUE

- ANTECEDENTS PERSONNELS : âge, naissance...
- ANTECEDENTS FAMILIAUX
- MODE d'INSTALLATION des troubles
- TOPOGRAPHIE
- CARACTERE PERMANENT ou OCCASIONNEL
- FACTEURS DECLENCHANTS : effort, marche, écriture, émotion...
- FLUCTUATION des SYMPTOMES
- VIDEO

# Les dystonies en pédiatrie

- Progrès de la génétique : plus de 25 gènes identifiés
- Progrès dans la compréhension de la physiopathologie : voie de signalisation de la dopamine, transport intracellulaire, régulation de la transcription, cycle cellulaire, canaux ioniques, métabolisme énergétique...
- Distinction entre dystonies isolées et combinées (parkinsonisme et myoclonies)
- Oppenheim, 1911 « à propos d'une crampe particulière chez l'enfant et l'adolescent ».

# DYSTONIE DYT 1

- La plus fréquente des dystonies primitives de l'enfant
- Transmission autosomique dominante
- Mutation gène TOR1A (torsine : ATPase)
- Age de début autour de 12 ans
- Débute au niveau d'un membre
- Pied varus équin à la marche
- Difficultés d'écriture, crampes
- Dystonie peut se généraliser ou rester focale
- Absence d'atteinte cognitive

# DYSTONIE DYT 5

- **Dystonie Dopa-sensible, syndrome de Segawa**
- **Transmission autosomique dominante (14q22.1)**
- **Gène : guanosine triphosphate cyclohydrolase**
- **Dystonie affectant la marche au début, un membre**
- **Fluctuation diurne des symptômes**
- **Maladie progressive**
- **Sensibilité remarquable à L Dopa (5-30 mg/kg/j)**

**MARINA**

**née le 11/06/1997**

**Un trouble de la marche...**





# ANTECEDENTS

- **Naissance à terme**
- **3600g ; 53 cm ; 35 cm**
- **Antécédents familiaux : gd mère née en 1943 (dégénérescence cortico-basale, apraxie, troubles cognitifs)**
- **Premiers pas : 13 mois**
- **Premières difficultés motrices : entre 5 et 6 ans**

# EXAMEN CLINIQUE à 7 ans

- Troubles de la marche : au décours varicelle
- Au début : difficultés en gymnastique
- Syndrome pyramidal des membres inférieurs
- Pieds en varus équin
- Cutanés plantaires en extension à Droite et à Gauche
- Pas de pieds creux
- Pas de scoliose
- Pas de troubles sphinctériens...

# EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- **IRM encéphalique : normale**
- **IRM médullaire : normale**
- **AGTLC : normaux**
- **SPG3A , SPG4 : négatif**

# EVOLUTION



- **Aggravation motrice à 9 ans à l'occasion d'un épisode infectieux**
- **IRM crâne et moelle normale**
- **Vitesses de conduction normales**
- **Persistance d'un syndrome pyramidal des membres inférieurs marqué**
- **Prescription d'un fauteuil...**

# EVOLUTION

- À 11 ans : CM2
- Pas de troubles cognitifs
- Périmètre de marche inférieur à 50 m
- Dégradation motrice majeure en 2009
- Persistance d'un syndrome pyramidal des membres inférieurs
- IRM cérébrale : hypersignal flair isolé capsulothalamique droit infracentrimétrique
- PL : N°, lactate N°
- À 15 ans : 3eme ; pas de troubles cognitifs
- Paraparésie spastique sans troubles sphinctériens

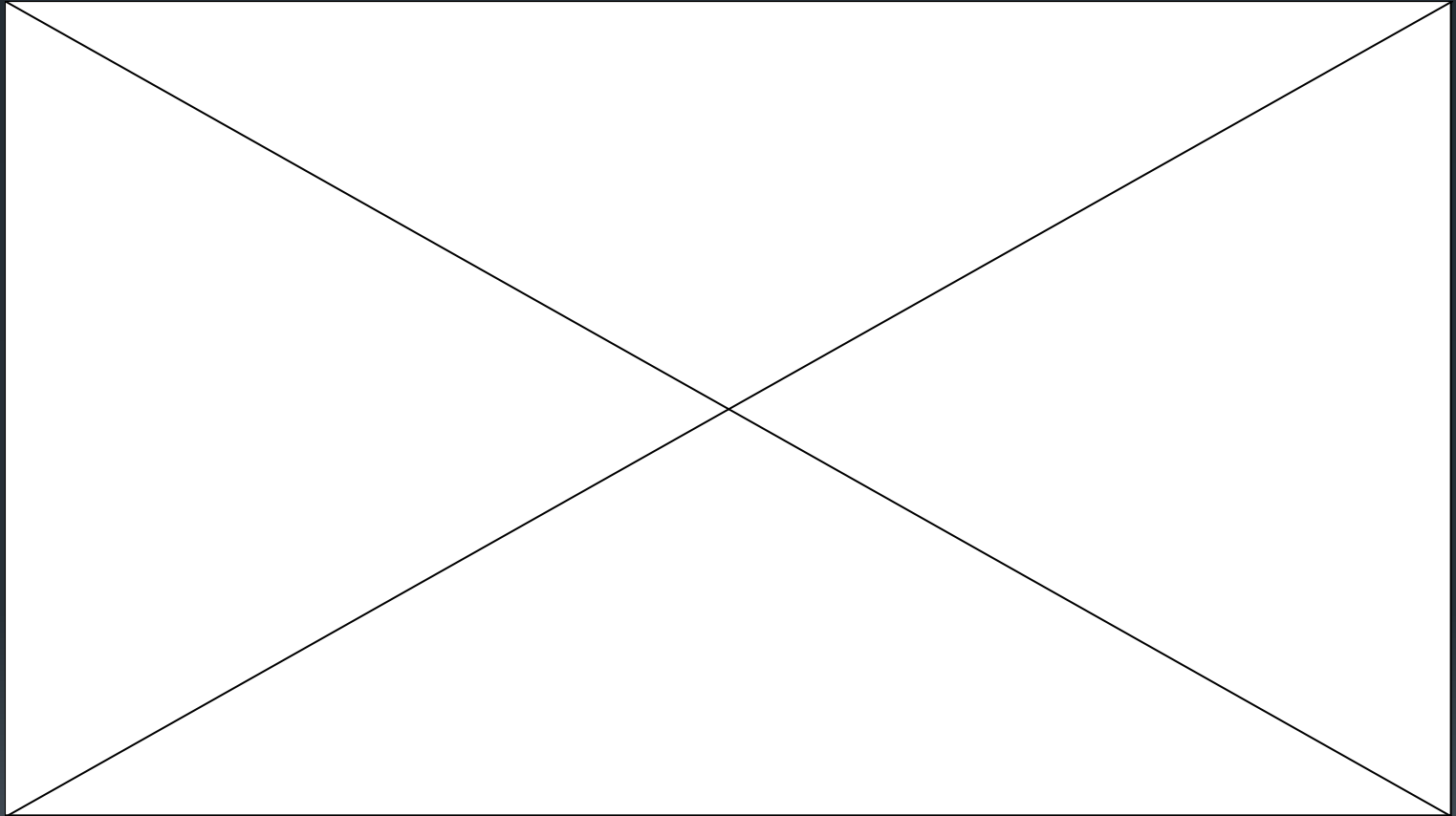
# EVOLUTION

- **A 17 ans :**
  - **se déplace en fauteuil, peut se déplacer avec déambulateur le matin**
  - **paraparésie spastique plus marquée le soir accompagnée d'un fin tremblement**
  - **IRM cérébrale et spectro IRM : N°**
  - **PL : 1 élément , glucose : 0,52 (Dextro 1,02), prot : 0.18g/l**

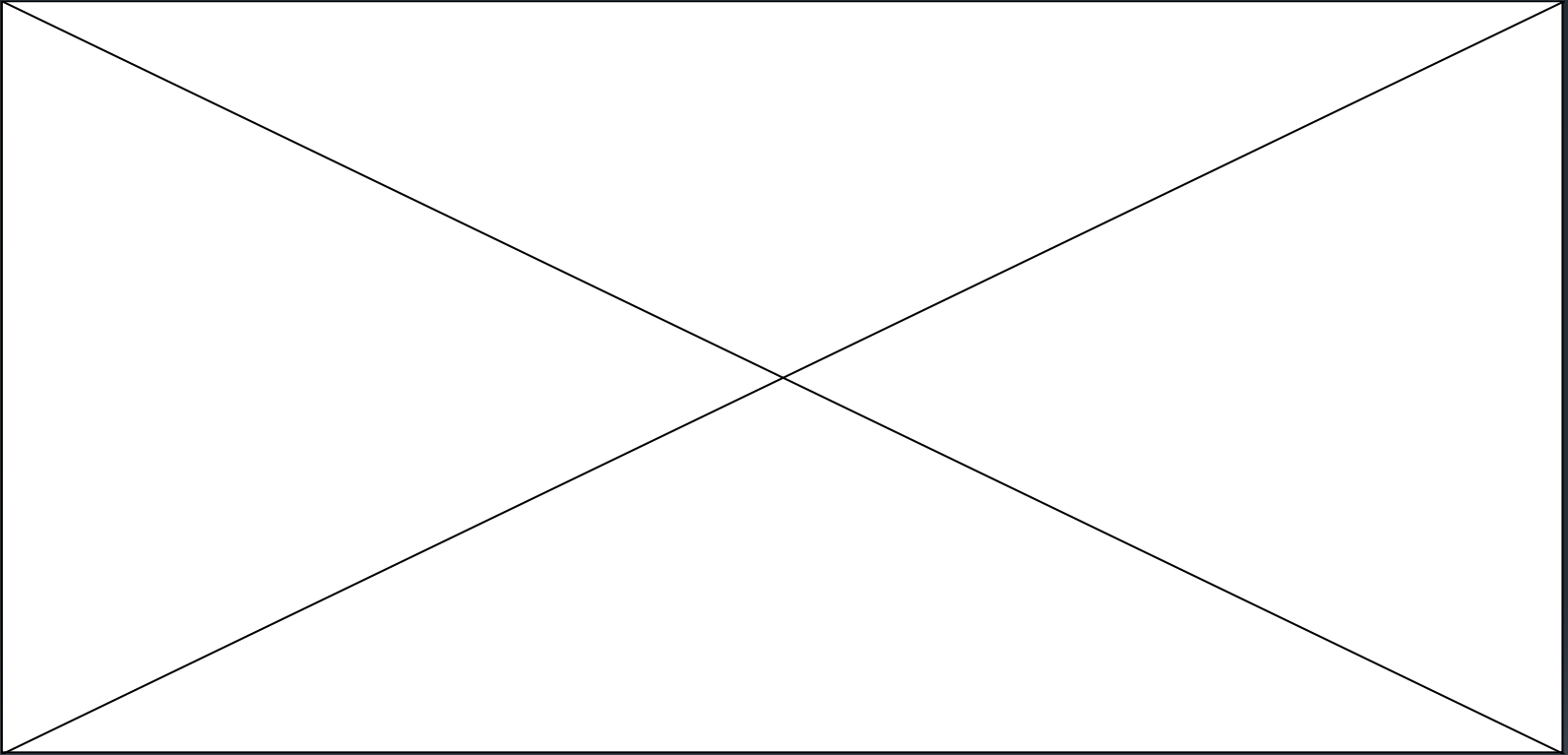
# Maladie de Segawa?

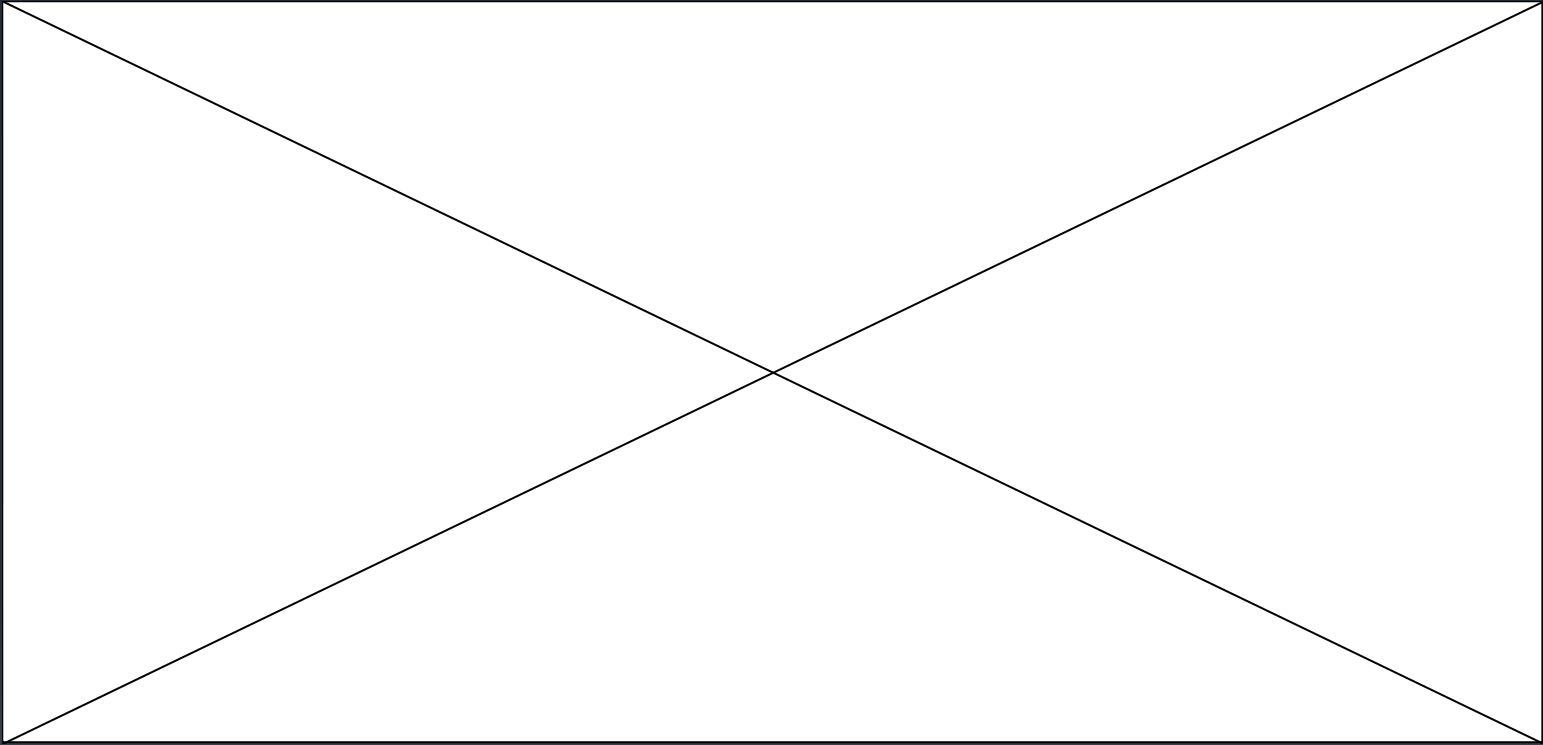
Métabolites des Amines Biogènes, Ptérines et M.T.H.F dans le LCR			
→ Acide 5 hydroxy indol acétique	* 30	nmol/L	66-141
→ Acide Homovanillique	* 77	nmol/L	115-488
HVA/5HIAA	2.57		>1.44
3-Méthoxy-4-hydroxyphénylglycol	12	nmol/L	11-60
3 O méthyldopa	5	nmol/L	3-54
5 Hydroxy Tryptophane	12	nmol/L	2-12
→ Néoptérine	* 1	nmol/L	9-24
Tétrahydrobioptérine -(BH4)	5	nmol/L	
Dihydrobioptérine (BH2)	4	nmol/L	
→ Biotérine Totale (BH4 + BH2)	* 9	nmol/L	10-36
5 méthyltétrahydrofolate	17	nmol/L	24-128

# VIDEO sous L.Dopa







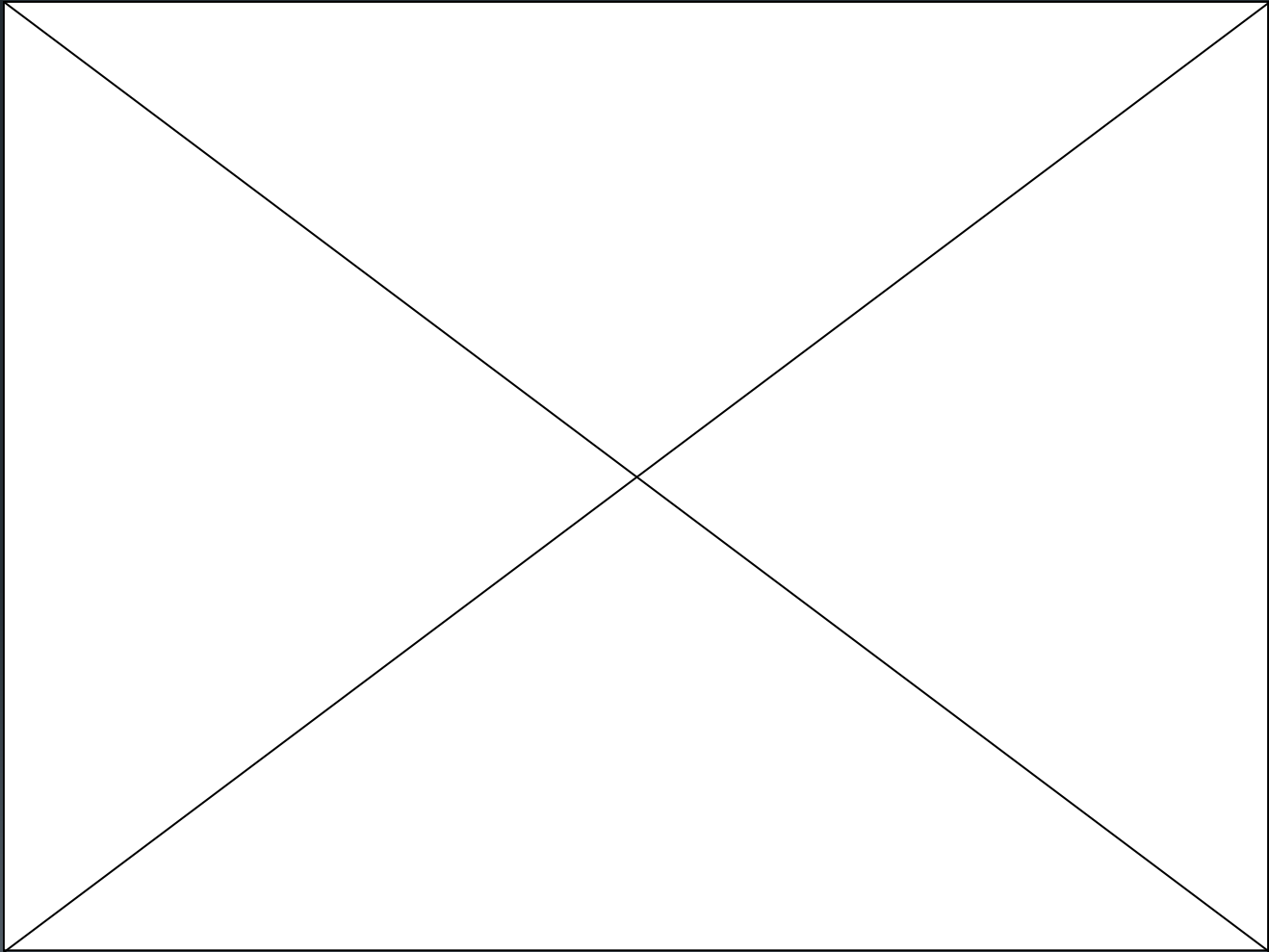


# DYSTONIE DYT 11

- **Dystonie myoclonique**
- **Autosomique dominante, expressivité variable**
- **Début des myoclonies ou dystonie : deux premières décennies**
- **Bénigne à très sévère**
- **Absence de manifestations épileptiques , EEG normal**
- **Pas de dégradation cognitive**
- **Bénéfice avec benzodiazépines et alcool !**

# CAMILLE

- **Dystonie myoclonique évoluant depuis les premières années, contexte familial**
- **18 ans**
- **Mathématiques appliquées aux sciences sociales**
- **Ne parvient plus à écrire**
- **Tape ses cours sur ordinateur avec difficultés**
- **Myoclonies très invalidantes dans la vie quotidienne**



# DYSTONIE PARKINSONISME

- Gène ATP1A3
- Hémiplégie alternante et syndrome CAPOS
- Sous-unité  $\alpha_3$  d'une ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$
- Maintient un gradient électrochimique de part et d'autre de la membrane avant la dépolarisation
- Expression clinique d'un même spectre d'affections
- Formes intermédiaires entre H.A et D.P

# BRAHIM

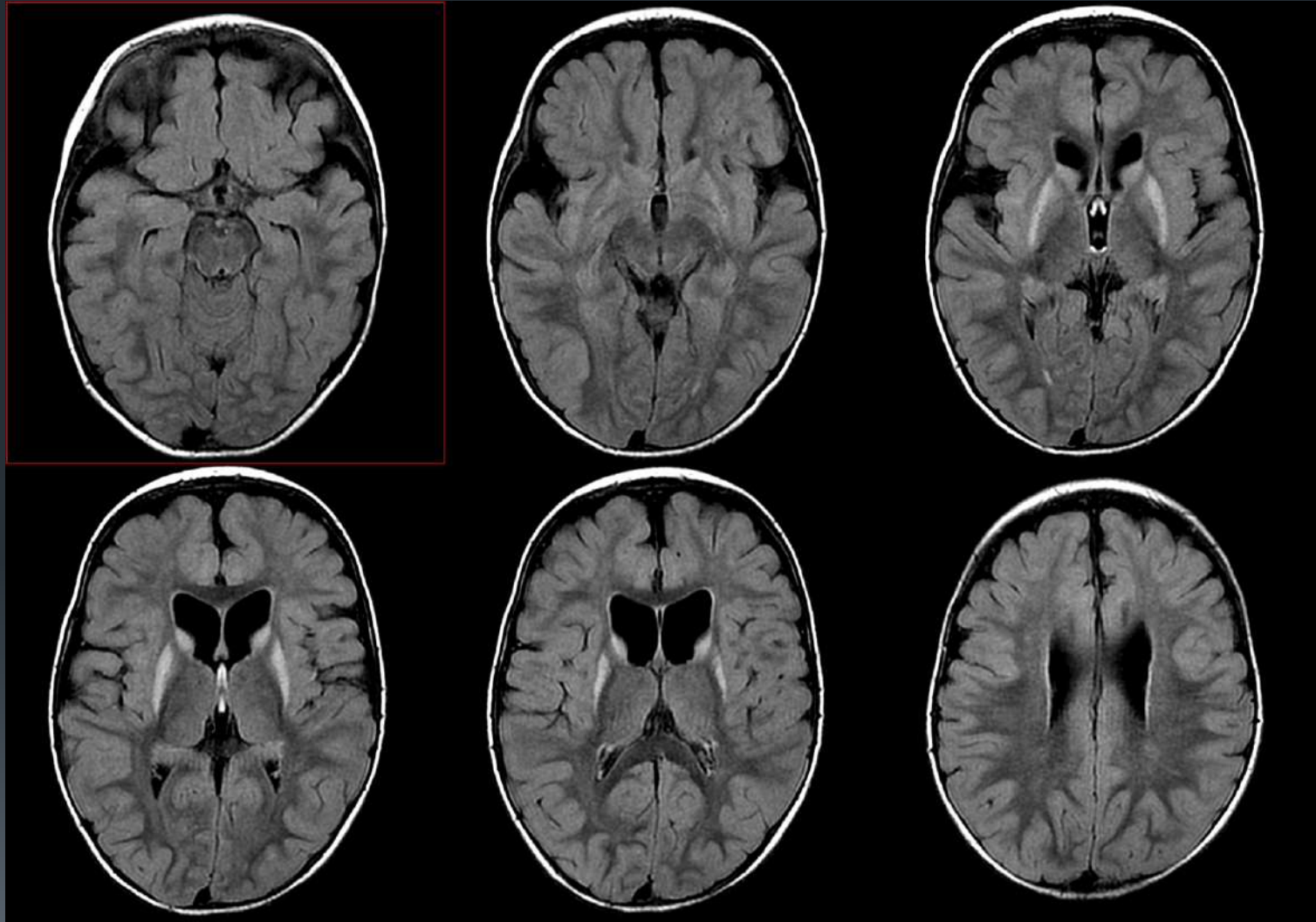
- 14 ans
- En IME, retard cognitif modéré
- Au décours d'un cross, troubles de déglutition et moteurs
- IRM tronc cérébral normale
- Tétraparésie spastique d'installation très rapide, d'aggravation progressive
- Mutation ATP1A3
- Dystonie parkinsonisme

# LES DYSTONIES SECONDAIRES

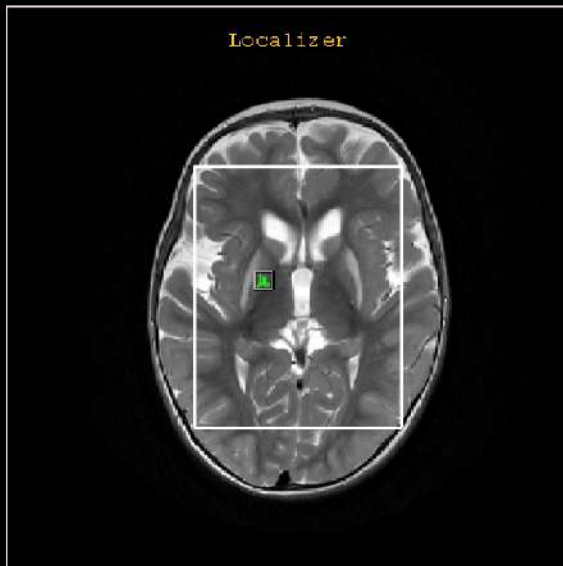
- Paralyse cérébrale
- Ataxie télangiectasie
- Acidurie glutarique de type 1, déficit en Glut1, syndrome de Lesch-Nyhan
- Maladie de Wilson
- Déficit en pantothénate kinase
- Traumatismes
- Vasculaires
- Diète cétogène
- Infections et maladies inflammatoires
- Syndrome de Rett
- Hémiplégie alternante



# Nelle 27 mois, Flair (P.Bessou)



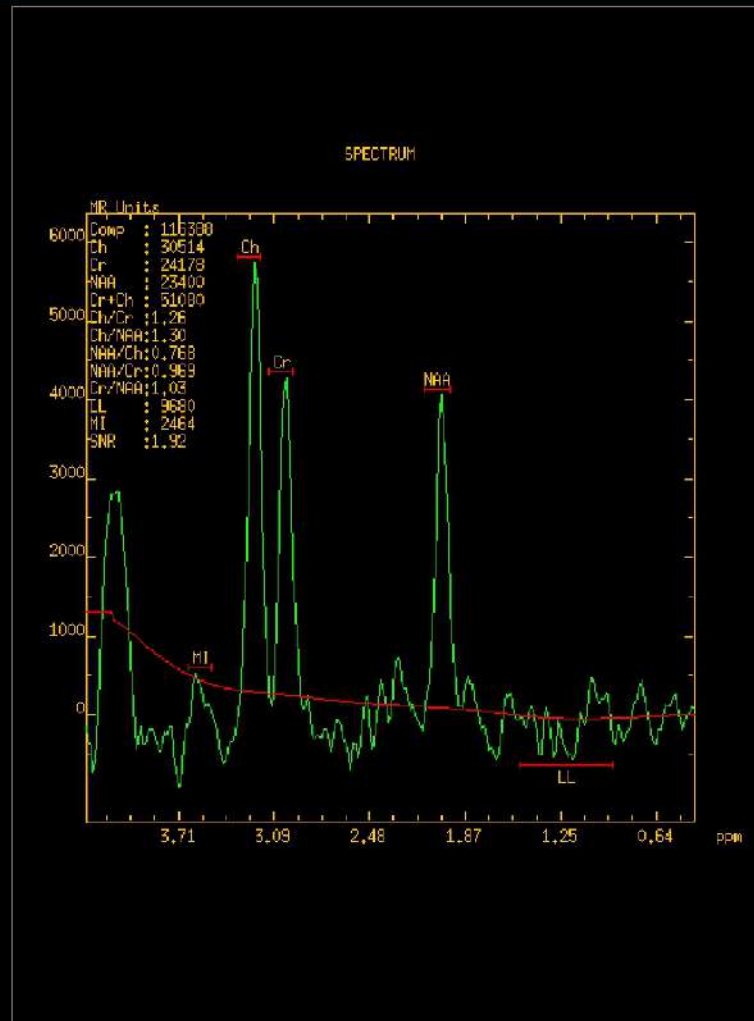
# Nelle 27 mois, spettroscopia, (P.Bessou) acidurie glutarica 1



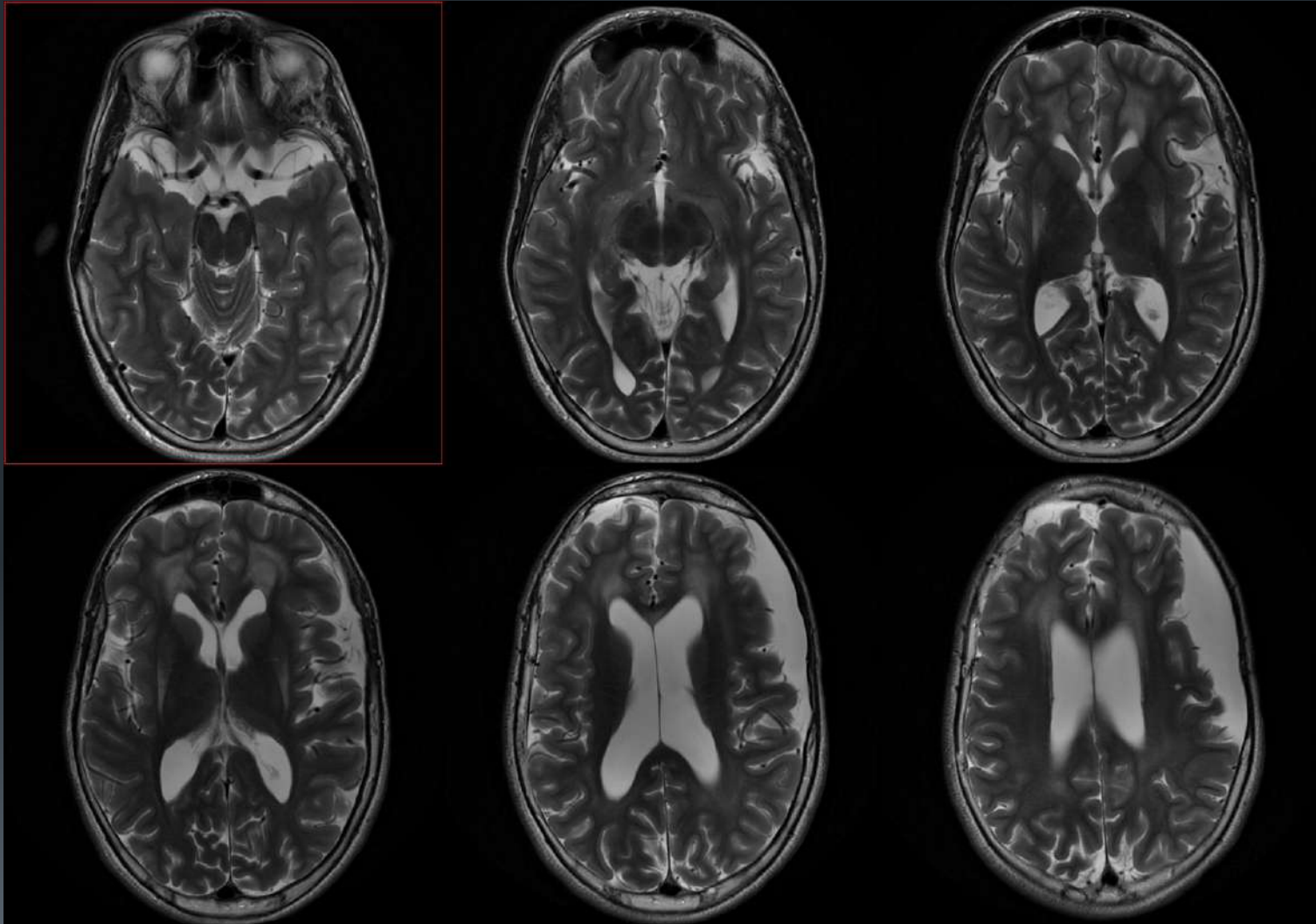
MRI Report:Brain

CSI Exam No: 8330  
CSI Series No: 7  
CSI Image No: 1  
CSI Slice Pos: 523,2  
CSI Resolution: 0,0000 cc

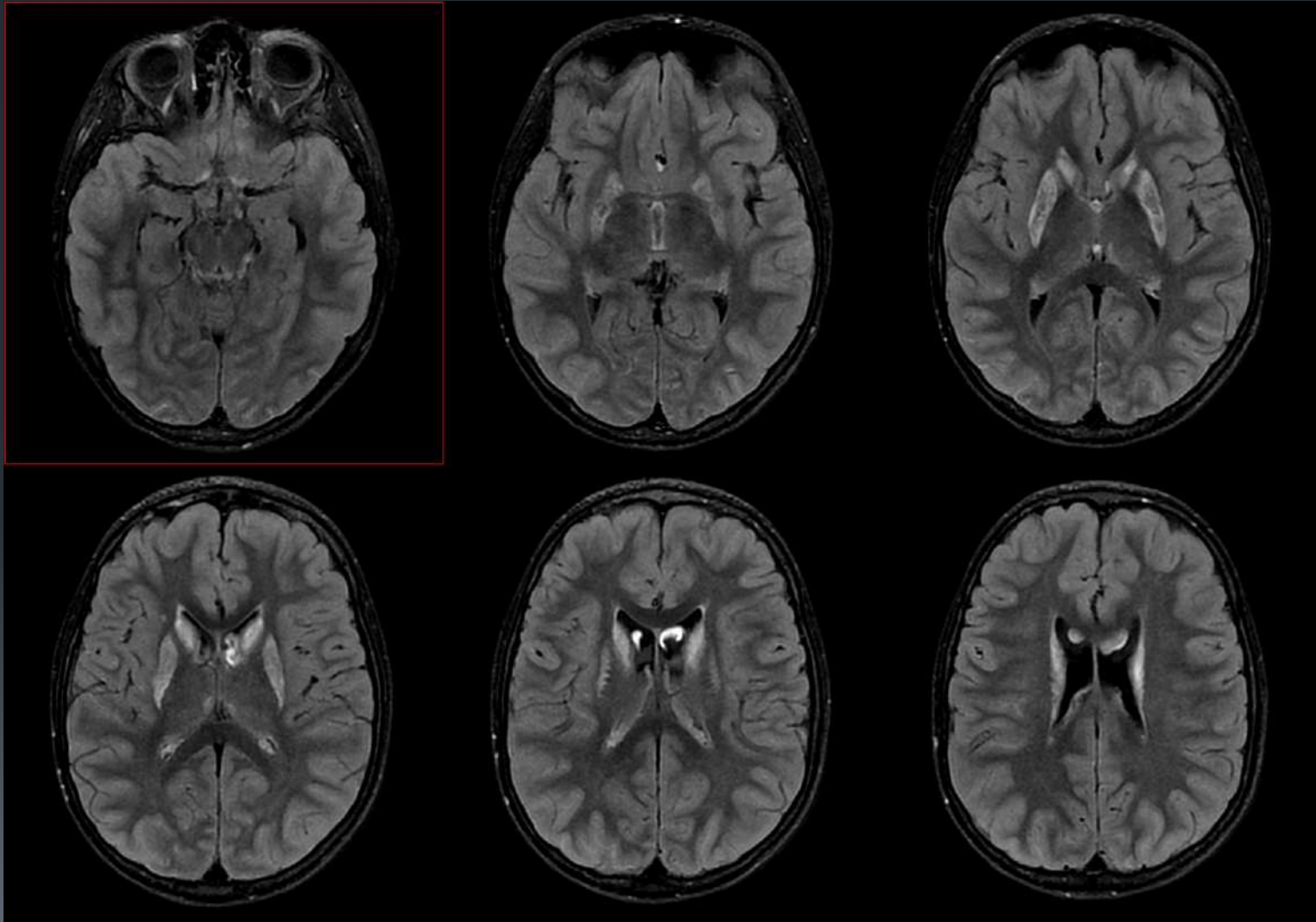
Reference Exam No: 8330  
Reference Series No: 4  
Reference Image No: 15



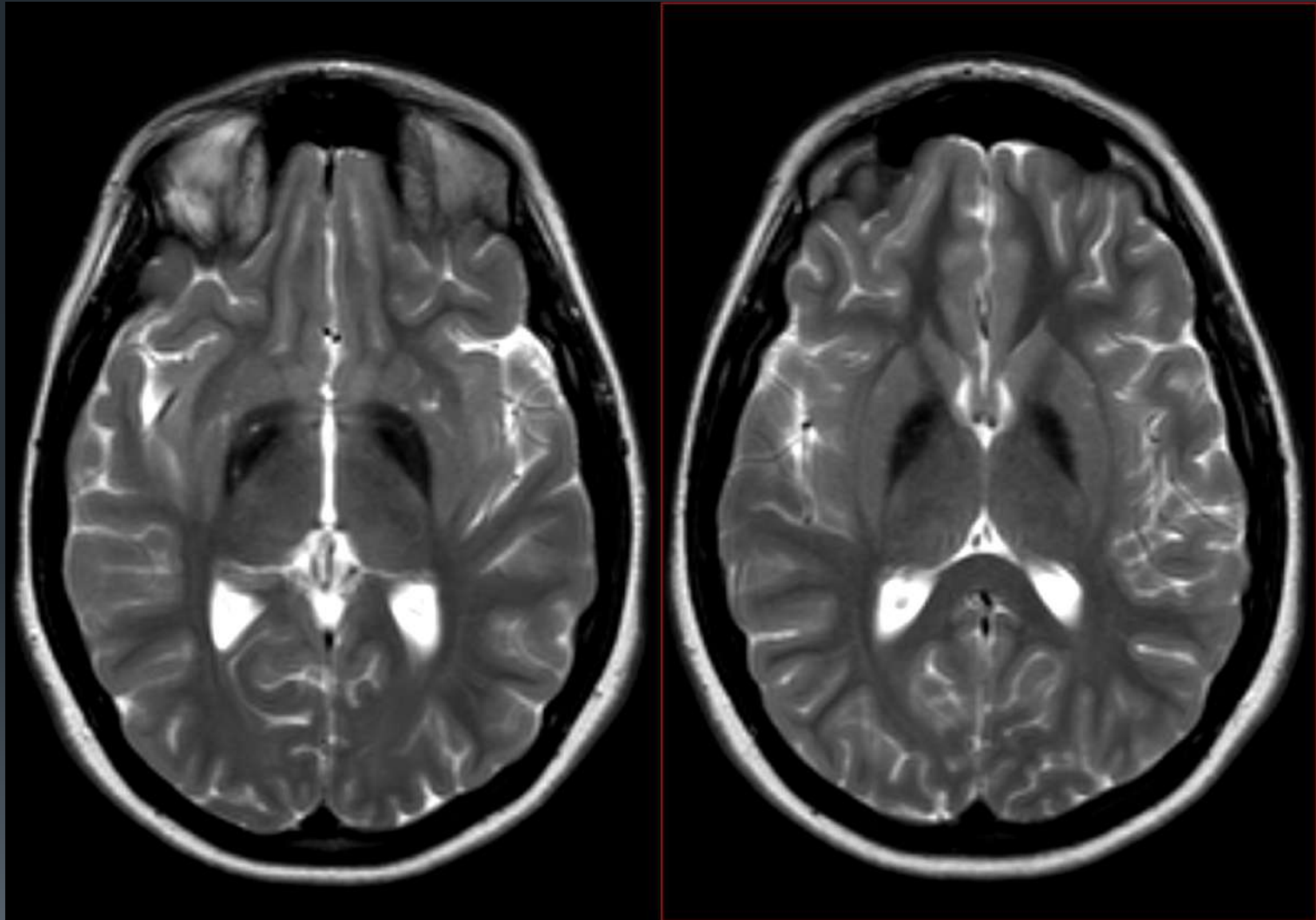
**Ali 14 ans, dystonie, T2, dystonie  
acidurie glutarique de type 1**



**L. 10 ans, dystonie  
anomalie chaine respiratoire mitochondriale**

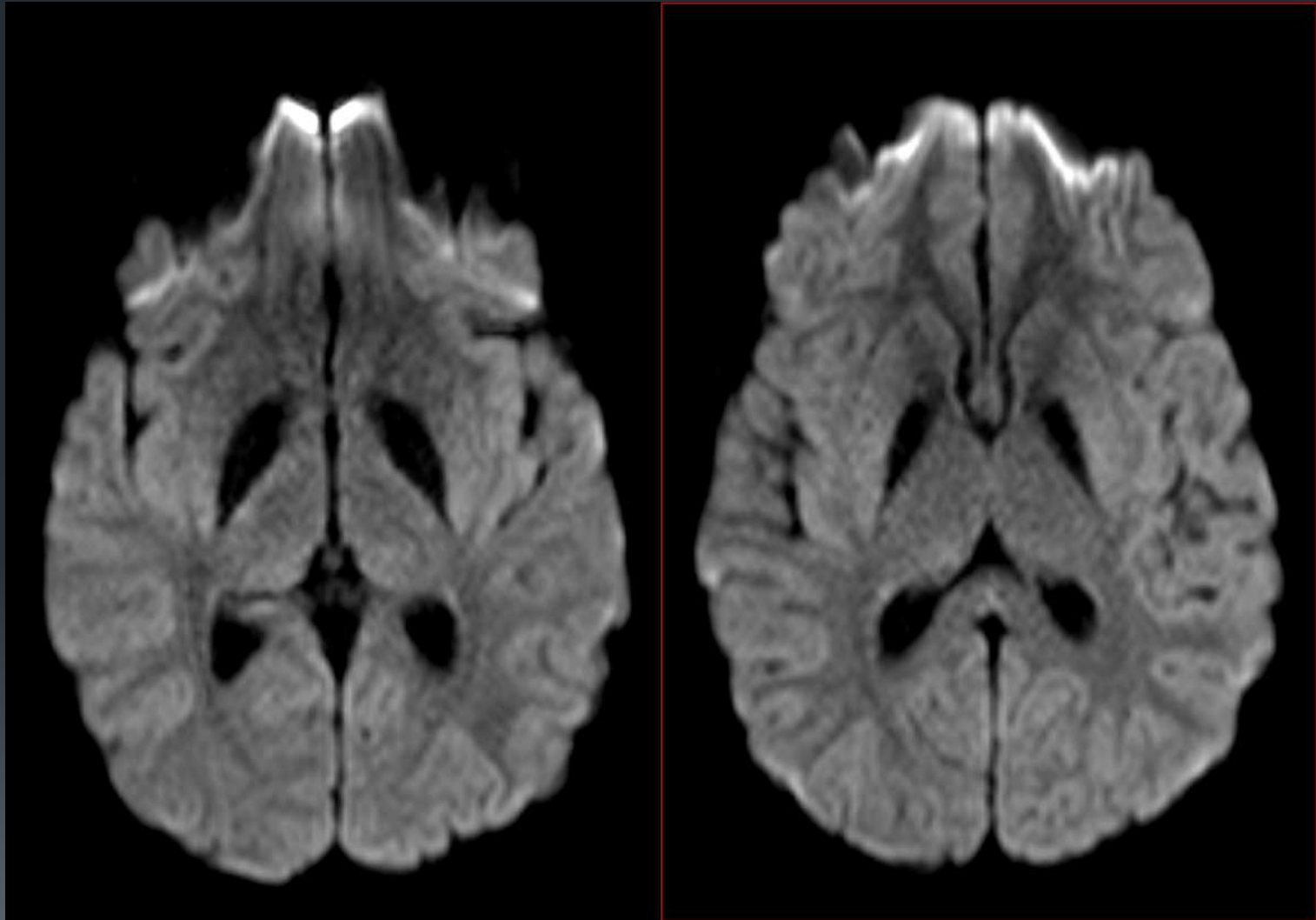


**Amandine 17 ans, rétinite pigmentaire, syndrome pyramidal membres inférieurs, dystonie, T2**

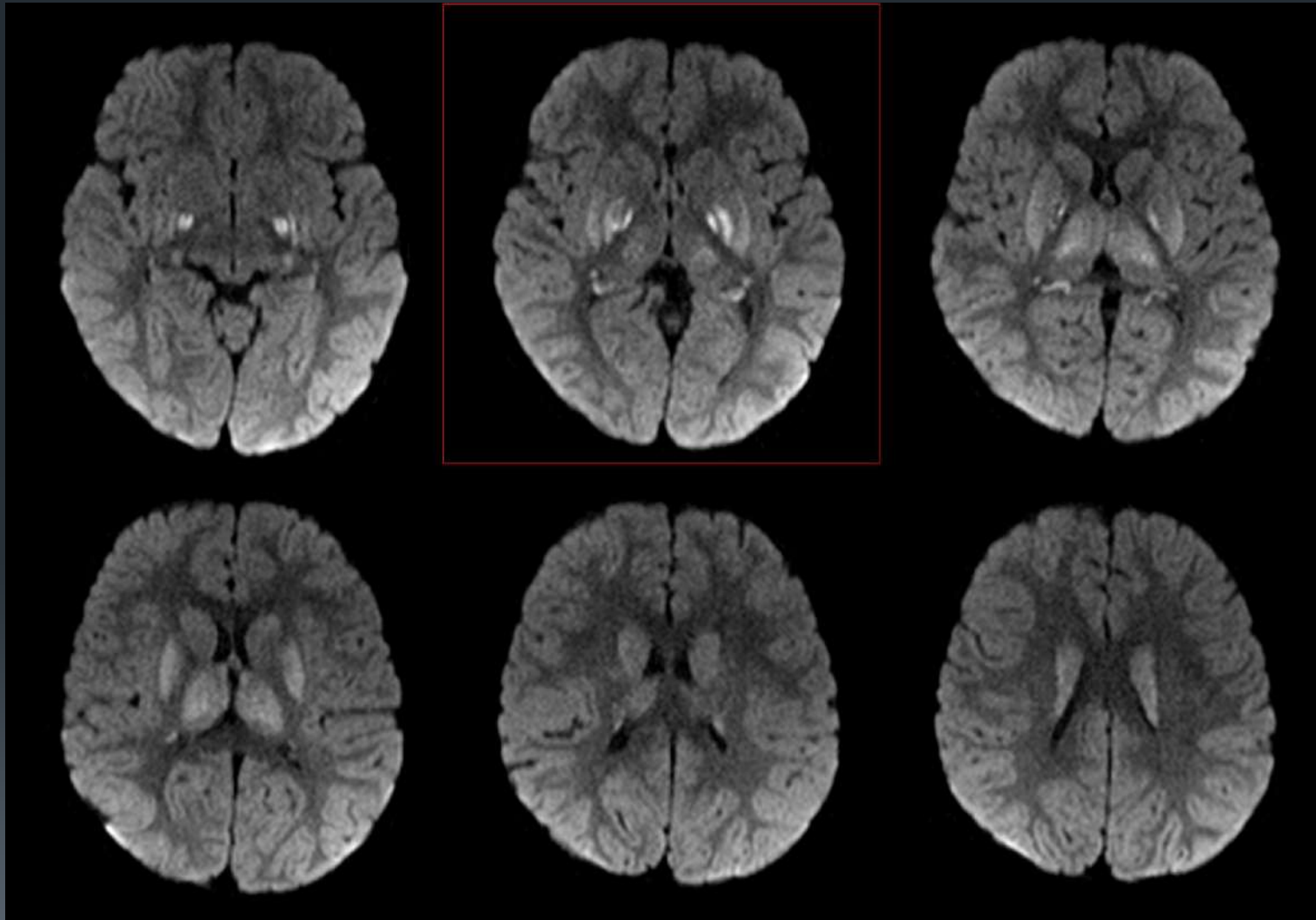




## Amandine 17 ans, diffusion, PKAN 2



**Pablo, 3 ans, diffusion, noyade (P.Bessou)**



# PAULINE 14 ANS

**Avril 2015:** Adressée aux urgences par l'infirmière de l'école pour idées suicidaires

## **Histoire de la maladie insidieuse: Janvier 2015**

renfermement, visage sans expression, bouche ouverte, langue protruse,  
récemment s'est voutée

tremblements des mains et du visage, généralisés en situation de stress.

crispation de la main gauche (droitière), a du mal à ouvrir la bouteille d'eau...

Modification de l'écriture: petite taille, illisible

Baisse des résultats scolaires

joue en ligne sur internet, agressivité inhabituelle

a parlé récemment avec ses parents de ces moqueries subies depuis 2 mois.



# L'interrogatoire de Pauline

Voix chuchotée et dysarthrique  
Faciès peu expressif, bouche entrouverte  
Peu de mouvements spontanés  
Sourire « inadapté et forcé »

Dit subir des moqueries régulières par des filles de sa classe sur les thèmes:  
de son corps non pubère  
de ses oreilles décollées

Peu de scénario autour du geste suicidaire

Pas de plainte en dehors de la gêne ressentie autour de la main gauche

# CRISPATION DE LA MAIN



# PREHENSION DE LA MAIN GAUCHE



# Examen CLINIQUE

Faciès figé avec bouche entrouverte

Rire forcé, sardonique  
(hypertonie muscles péribuccaux)

Contraction involontaire de la main gauche:  
dystonie

Modification de l'écriture: micrographie

Troubles de l'humeur

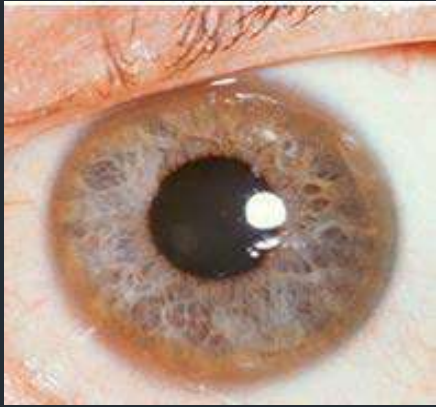
# BILAN BIOLOGIQUE

Cuprémie: 4,6  $\mu\text{mol/l}$  (N > 12)

Céruleoplasmine : 0,02 g/l ( N > 0,22)

maladie de Wilson?

Cuprurie: 5,6  $\mu\text{mol/24 h}$  (N < 1,9).



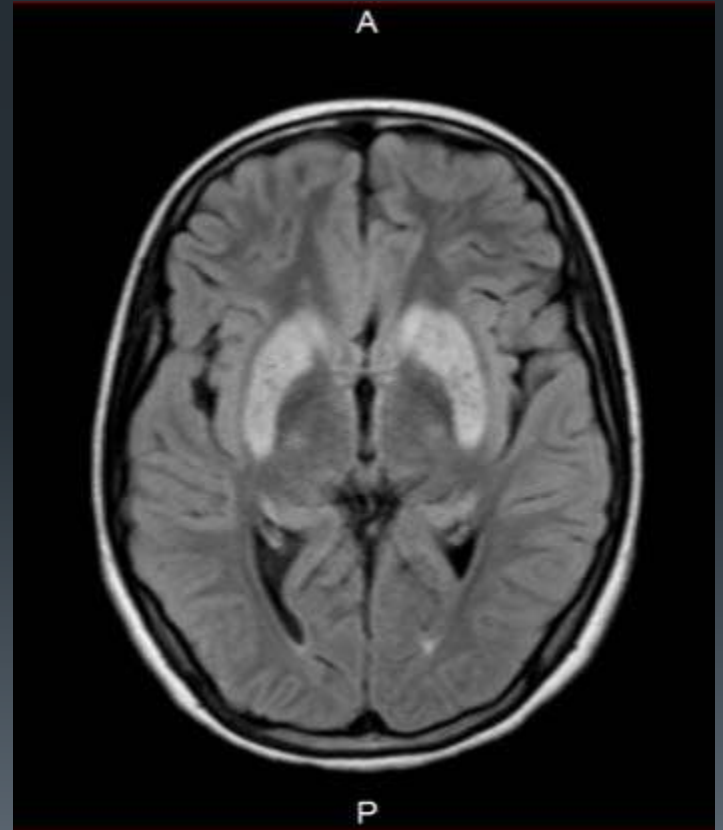
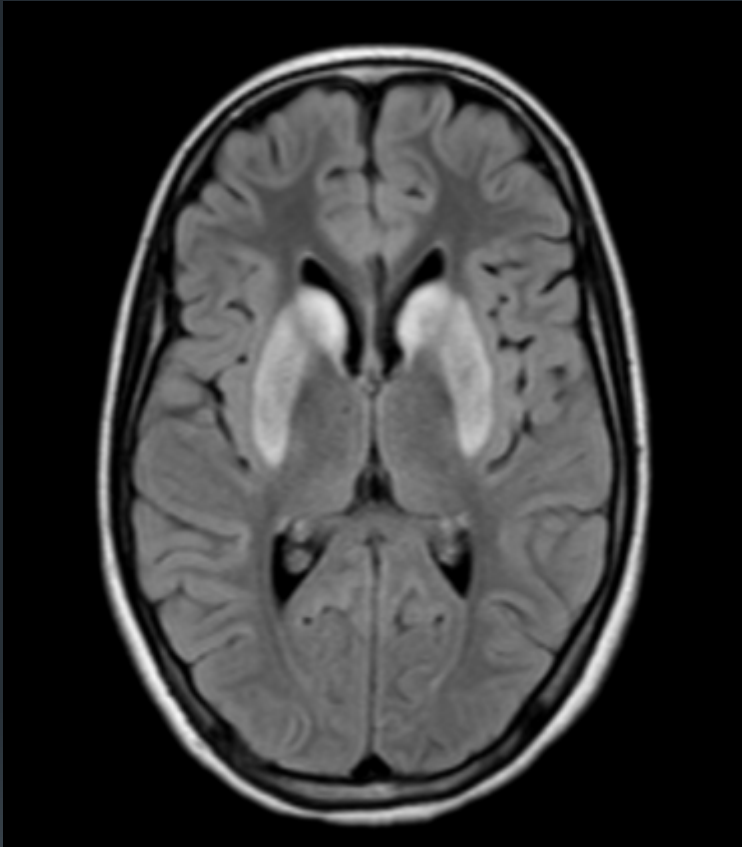
# Maladie de Wilson

- Maladie génétique autosomique récessive
- Accumulation tissulaire de cuivre libre
- Hépatique, cérébral, cornéen
- Mutations gène *ATP7B*
- Transport Cuivre dans hépatocyte pour excrétion biliaire: non assuré
- Cuprémie et ceruleoplasmine sanguins effondrés
- Cuprurie élevée

# Atteinte Hépatique

- Hépatomégalie isolée
- Élévation isolée des enzymes hépatiques
- Cirrhose progressive
  
- Pauline:
  - Bilan biologique normal
  - Fibroscan: fibrose hépatique

# IRM CEREBRALE : Séquence Flair





# Traitement

- Chélateurs du cuivre

- D-Pénicillamine
- Trientine

Aggravation neurologique possible sous traitement

- Greffe Hépatique

- Hépatite fulminante
- Résistance au traitement médical

# Pauline

- Identification mutation dans le gène *ATP7B*
- Parents porteurs à l'état hétérozygote
- Frère: atteinte hépatique biologique sans signe neurologique
- Sœur: bilan en cours

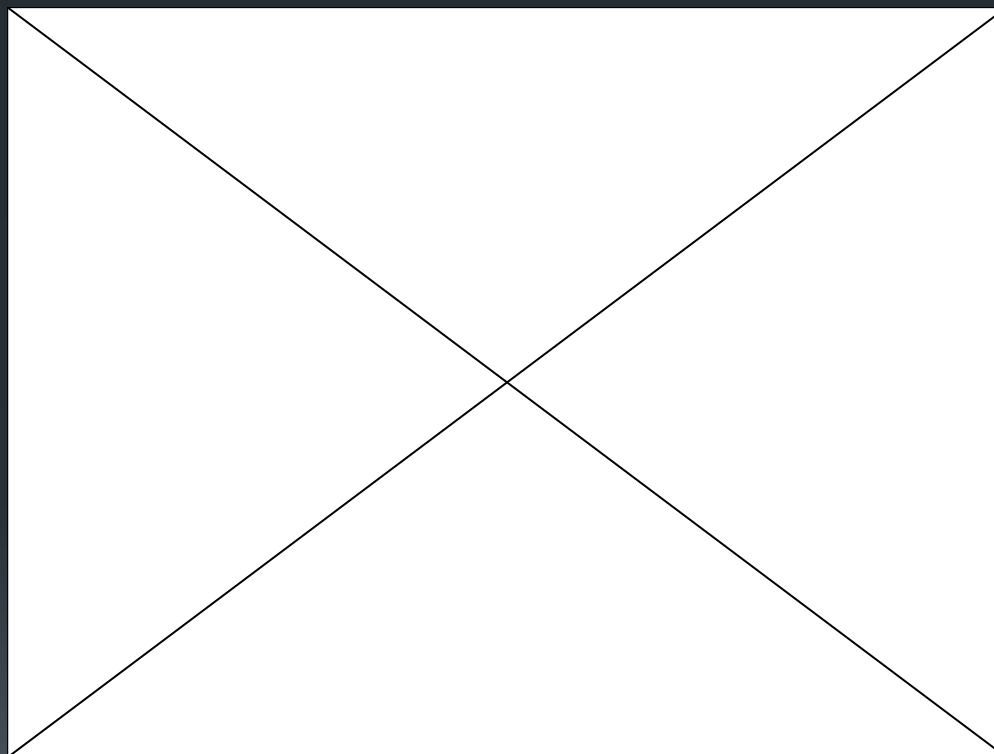
# CHOREES BENIGNES

- Chorée de Sydenham
- Chorées bénignes héréditaires
  - mutations TITF1
  - mutations ADCY5
- Chorée post chirurgie cardiaque
- Chorée au cours du lupus, de la maladie de Wilson...

# TIMOTHEE

- Né le 5/09/2001
- CEC pour chirurgie cardiaque en 2012
- Début 2013, en classe de 4<sup>e</sup>
- Mouvements anormaux involontaires bouche et membres
- Très bonne réponse clinique au Valproate

# TIMOTHEE



# HELOISE

- **Hypothyroïdie congénitale : diagnostic néonatal**
- **2 ans : troubles de la marche, instabilité**
- **10 ans : mouvements choréïques épaules et extrémités**
- **Mutation gène TITF1 (C.Goizet)**
- **Evolution : stabilité, équilibre sous Xenazine\***

## Akim (08/05/2005) ; Maeva (20/12/2011)

- Mère atteinte d'une chorée « bénigne »
- 2 enfants atteints
- Mouvements choréïques et retard des acquisitions
- Recherche mutation gène TITF1 négative
- Mise en évidence d'une mutation gène ADCY5 (C.Goizet)
- Bon contrôle des mouvements anormaux ( Xenazine)
- Gêne à la marche

# Auto-immunité, inflammation et mouvements anormaux

- Chorée de Sydenham
- Syndrome PANDAS
- Encéphalites auto-immunes
- Syndrome opso-cerebello-myoclonique
- Syndrome des anticorps anti-phospholipidiques...



# Chorée de Sydenham

- Infection streptococcique A
- Incidence en augmentation dans les pays industrialisés
- Atteinte cardiaque insidieuse passée inaperçue
- Début après 3 ans, plus souvent chez la fille
- Minorités ethniques
- Changement de comportement, évolution favorable
- Hémichorée dans 15 à 20 % des cas
- Halopéridol, carbamazépine, valproate de sodium
- Immunoglobulines IV supérieures à prednisone
- J. of Ped. and Child Health 2015 ; 51 : 1235-38

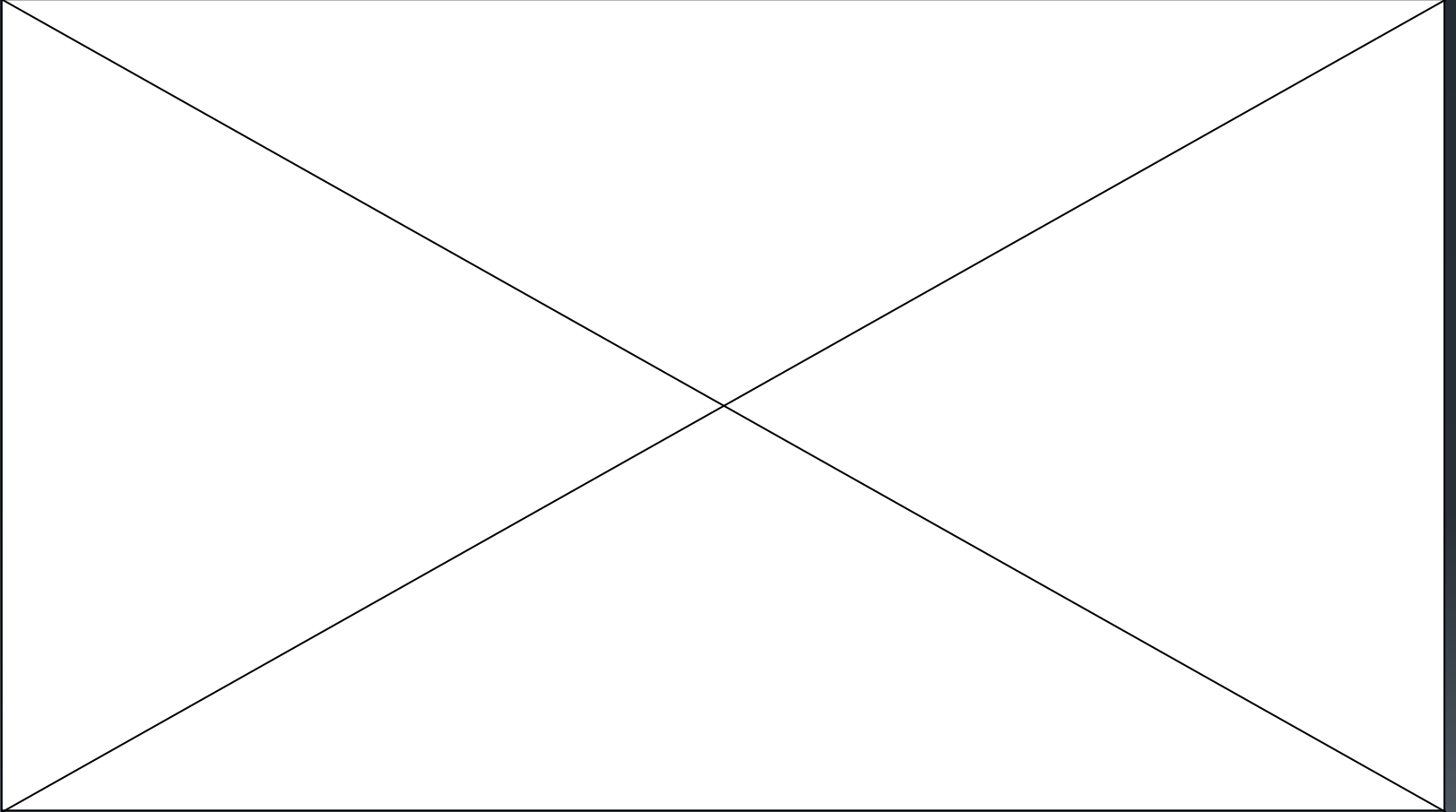
# Syndrome PANDAS

- **Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infection**
- **Troubles obsessionnels compulsifs**
- **Entre 3 ans et le début de la puberté**
- **Début brutal avec rechutes, rémissions**
- **Infection streptococcique**
- **Tics moteurs**
- **Réponse aux immunoglobulines et plasmaphérèses**
- **Auto-immunité post infectieuse**
- Eur. J Clin Microbiol Infect Dis 2014 ; 33 : 2105-09

# Encéphalites auto-immunes

- Encéphalite à anticorps anti R-NMDA , 2007 (Dalmau)
  - La plus fréquente des encéphalites auto-immunes
  - 80% des cas sont féminins
  - Âge moyen pédiatrique entre 8 et 10 ans
  - Prodromes infectieux puis signes psychiatriques
  - Crises épileptiques (extrême delta brush)
  - Dyskinésies bucco-faciales, mouvements choréo-athétosiques
  - LCR anormal (80% des cas)
  - Corticoïdes , immunoglobulines, échanges plasmatiques
  - Rituximab\*
  - Tumeur sous-jacente dans 13,5% des cas
- Favier, Honnorat , in press (39 cas pédiatriques)

# EMILIE



# Syndrome des Ac antiphospholipides

- 1983, Hughes
  - Mécanisme thrombotique partiellement compris
  - Ac anticardiolipine et beta2 Glycoprotéine1
  - Rôle régulation du complément
  - Lien avec les Ac anti-prothrombine
  - Chorée et hémichorée
  - Lupus érythémateux et syndrome des anticorps antiphospholipides partagent une prédisposition génétique commune
- Int J of Rheumatic Dis 2015 ; 18: 233-241

# CONCLUSIONS



- Un diagnostic clinique
- Une meilleure compréhension avec les progrès génétiques
- Des formes atypiques avec un retard au diagnostic
- Des traitements médicamenteux encore limités
- Les stimulations profondes pour quels malades ?
- Le spectre des encéphalites auto-immunes