



HAL
open science

Stratégie diagnostique et thérapeutique dans les dyskinésies paroxystiques

Alix Durand

► **To cite this version:**

Alix Durand. Stratégie diagnostique et thérapeutique dans les dyskinésies paroxystiques. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03339145

HAL Id: dumas-03339145

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03339145>

Submitted on 9 Sep 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Alix DURAND

Le 13 avril 2021

**STRATEGIE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DANS LES
DYSKINESIES PAROXYSTIQUES**

Directeur de thèse : Professeur Agathe ROUBERTIE

JURY

Président : Professeur Pierre LABAUGE
Assesseurs : Professeur Anne DUCROS
Professeur Agathe ROUBERTIE
Membres invités : Docteur Mahmoud CHARIF
Docteur Victoria GONZALEZ

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Alix DURAND

Le 13 avril 2021

**STRATEGIE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DANS LES
DYSKINESIES PAROXYSTIQUES**

Directeur de thèse : Professeur Agathe ROUBERTIE

JURY

Président : Professeur Pierre LABAUGE
Assesseurs : Professeur Anne DUCROS
Professeur Agathe ROUBERTIE
Membres invités : Docteur Mahmoud CHARIF
Docteur Victoria GONZALEZ

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUI TER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISI ER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

Docteurs Emérites

PRAT Dominique
PUJOL Joseph

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénérologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle

Génétique

VANDE PERRE Philippe

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc

Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia

Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine

Nutrition

AZRIA David

Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria

Pédopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric

Chirurgie viscérale et digestive

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CAMBONIE Gilles

Pédiatrie

CAMU William

Neurologie

CANOVAS François

Anatomie

CAPTIER Guillaume

Anatomie

CARTRON Guillaume

Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume

Cardiologie

CHANQUES Gérald

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

CORBEAU Pierre

Immunologie

COULET Bertrand

Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DADURE Christophe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAUVILLIERS Yves

Physiologie

DE TAYRAC Renaud

Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DE VOS John

Histologie, embryologie et cytogénétique

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de Conférences des Universités

Maitres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maitres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérômes

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de Conférences des Universités

Maitres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maitres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUROUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI El Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

REMERCIEMENTS

Au Jury,

Au **Professeur Pierre Labauge**, pour tout l'enseignement que vous organisez au cours de notre internat, tous les cours, les revues de presse, les staffs, je suis reconnaissante d'avoir pu profiter et de profiter encore de tous ces avantages, d'avoir choisi Montpellier pour réaliser mon internat de neurologie.

Au **Professeur Anne Ducros**, pour votre enseignement toujours clair et vivant notamment sur les céphalées.

Au **Professeur Agathe Roubertie**, pour m'avoir encadrée pour cette thèse, pour ta disponibilité, ta rigueur, ta présence, tes réponses rapides pour la thèse et lors du stage en pédiatrie.

Au **Docteur Mahmoud Charif**, pour tout ce que tu apportes en termes d'enseignement et d'organisation lors de notre internat, pour les staffs du vendredi, pour ton aide en garde et notamment ces chips à deux heures du matin à défaut d'avoir pu commander des sushis.

Au **Docteur Victoria Gonzalez**, pour les sessions pubmed tardives, pour m'avoir fait aimer les mouvements anormaux, pour ta patience, ta gentillesse, tes conseils, ta présence malgré la distance.

A l'équipe de Narbonne, à **Dr. Chbicheb**, **Dr. Blanchet-Fourcade**, **Dr. Ratiu**, **Dr. Touzani**, **Dr. Simian**, pour votre accueil chaleureux, votre gentillesse et votre encadrement solide pour ces premiers pas en neurologie. Merci également à la super équipe paramédicale.

A l'équipe de Nîmes, à **Eric** pour ton accessibilité et ta disponibilité, à **Giovanni** pour ces petits cours en HDJ qui me serviront longtemps et toutes ces connaissances, à **Dimitri** pour tes visites, à **Marie** pour ton dynamisme, à **Anne le Floch** et **Jean-Sébastien** pour m'avoir transmis des connaissances en oncologie, à **Camille** pour ton calme et ton approche systématique des dossiers qui me servira encore longtemps, à **Anne Wacongne** pour mes début en USINV, à **Ioana** pour ton imitation du flamand rose et tes cours sur les nerfs périphériques, à **Cécile** pour ta rigueur et les soirées squash.

A **Armelle** et **Marie-Laure**, vous avez égayé mes journées en HDJ.

A l'équipe de Montpellier,

Pour tout ce que vous m'avez apporté au cours de mon internat qui n'est d'ailleurs pas fini.

A **Nicolas** pour tout le savoir que tu transmets et ton enthousiasme, à **Isabelle** pour ta présence aux soins et ton humour, à **Caroline** de nous faciliter tous les jours la vie avec la radio et pour ton dynamisme, à **Lucas** pour ton humour et ta bonne humeur, à **Clarisse** pour tes visites au 5^e et ta gentillesse, à **Raoul** pour tes cours sur les maladies neuromusculaires, à **Xavier** pour ton efficacité, tes consignes claires et ton calme, à **Guillaume** pour toutes tes connaissances, j'ai hâte de venir aux explos, à **Cecilia** pour tes supers cours notamment sur les chorées.

A **Anaïs** pour ta rigueur, ton efficacité, ta supervision, à **Florence** pour aptitude à antagoniser mon côté chat noir, à **Elisa** pour mes premiers jnlf et pour avoir été ma première CCA à Montpellier, à **Perrine** pour avoir été la CCA qui m'a encadrée le plus longtemps et pour ton amour des courriers, à **Florian** pour ton humour et ta passion pour les noms, à **Melissa** pour ton calme, ton efficacité, ton échelle inspirante, à **Giulia** pour ces gardes passées ensemble, ton calme et ta gentillesse, à **Rosalie** pour ton caractère et ton humour.

A l'équipe paramédicale pour toute votre aide au quotidien.

A l'équipe de neurochirurgie, ce stage m'a beaucoup apporté et m'a permis de découvrir le monde des mouvements anormaux, pour toute la confiance que vous m'avez témoignée, à **Pr. Coubes** pour votre présence dans le service, pour m'avoir permis de faire ce stage, à **Laura** pour ta gentillesse et ta patience, pour tout ce que tu m'as transmis, à **Fabienne** pour nos visites, à **Emilie** pour ta présence et ton efficacité, à **Eric** pour ta bonne humeur, à **Valérie** pour ces sessions film.

A l'équipe paramédicale pour votre gentillesse, votre aide et votre bonne humeur.

A l'équipe de neuro-pédiatrie, pour votre accueil chaleureux dans le monde de la pédiatrie, vos retours positifs. Au **Pr. Rivier** pour votre présence dans le service, vos visites les mercredis, votre sens clinique, votre contact avec les enfants, à **Pierre** pour tes cours et pour tes anecdotes au café le matin, à **Saraï** pour tes connaissances en sémiologie, tout ce que tu m'as appris sur le plan neurologique et linguistique (de très belles expressions), à **Blanca** pour ce que tu m'as appris en épileptologie, pour ton caractère et ton soutien dans certaines situations, j'espère qu'on se verra aux explos, à **Lydia** pour ta gentillesse, à **Julie** pour ta sympathie, à **Ulrike** pour ce que tu m'as appris en neuromusculaire.

A l'équipe paramédicale pour votre autonomie surtout la nuit, pour les moments de rigolade.

Aux internes de neurologies (et anciens internes),

A **Kristin**, weil ich mich ein bisschen wie zu Hause fühle wenn wir zusammen sind.

A la promo fiasco pour nos petits repas, à **Ansma** pour ton aplomb et tes punchlines, à **Claire** pour être l'élément calme de notre promo, à **Dune** pour ton déhanché et tes histoires qui font voyager.

A **Cédric** pour ta discrétion et tes interrogatoires policiers, à **Ophélie** pour tes conseils et nos trop rares journées de DU ensemble, à **Sophie** pour ta gentillesse et ton altruisme, à **Arthur** pour ton enthousiasme, je te pardonne pour ta trahison marseillaise.

A **Aurélié** pour nos sessions modern-jazz en espérant qu'elles continuent, à **Morgane** pour m'avoir donné envie de passer en mouvements anormaux et de faire une dispo, à **Pauline** pour notre passion commune pour les petits filous, à **Diane** pour tes rêves de van, pour notre semestre en pédiatrie.

A **Thibaut** pour ta bonne humeur et ton côté gossip, à **Estelle** pour ton amour des petits vieux, à **Morgan** pour prendre ma relève en matière de chat noir, à **Laura** pour ta motivation, à **Justine** pour nous avoir rejoint dans la région, à **Adrien**, à **Manon**, à **Matthieu**.

Aux internes que j'ai croisés dans différents stages, à **Léa** pour ton organisation légendaire et ton calme, à **Antoine** pour avoir rendu mon 3^e semestre plus vivable et pour ton originalité, à **Manon B.**, **Myriam**, **Manon Z.**, **Ségolène**, **Guillaume**.

A mes co-internes de Nîmes, mes premiers co-internes, qui ont été d'une aide précieuse pour mon premier semestre en CHU et qui m'ont permis de découvrir le squash, à **Charlotte** pour ton humour, à **Julien** pour ton sérieux, à **Danielle** pour tes capacités d'organisation, à **Morgane** pour toutes les PL que tu as rattrapées, à **Teodora** pour ta gentillesse et notre ballade parisienne, à **Hasan**.

A mes amis de l'internat,

A **Juliette** pour ton syndrome frontal, nos deux ans de colloc et tout ce qu'on partage, à **Pauline** pour notre chat-noir-attitude commune et ta bonne humeur matinale, à **Morgane** pour ta motivation inépuisable même après quelques heures de sommeil, à **Noé** pour nos fous rires, tes instants de folie et pour tes petits vélos, à **Eloi** et **Max** pour votre surenchère de confiance en soi, nos soirées crêpes et votre humour aussi fin que celui de **Jawad**.

A **Alice** pour ton rire communicatif et tes talents en matière d'équilibre, à **Ninon** pour m'avoir mise à la course, tes jeux de mots et le nouveau vocabulaire que tu m'as appris, à **Melik**, tu seras toujours ma star numéro une, à **Sarah** pour ton humour, à **Dani** pour toujours avoir la classe.

A la colloc Narbonnaise, à **Alice** pour avoir éveillé en moi la passion des soupes chinoises, à **Fanny** pour ta bonne humeur et les sessions Rupaul's drag race.

A mes amis Toulousains, aux Purpanonymous qui sont là depuis le début de mes études et j'espère encore longtemps avec tous nos voyages inoubliables passés et à venir.

A **Cécile**, zoukeuse professionnelle et fan de limbo d'avoir toujours été là pour le meilleur, le pire et jusqu'à Montpellier, de participer avec Mathilde à la lutte active pour la survie de mes doigts. A **Mathilde** depuis les cours d'anglais en P2 jusqu'au coaching moral pour la thèse.

A **Béatrice** pour ta motivation à visiter tout ce qui est mentionné dans les guides, pour ta « béatitude » devant les bébés et les animaux et pour ta gentillesse, à **Lucie** pour nos coups de téléphones parfois périlleux et pour ton côté philosophe, à **Sophia** pour m'avoir fait découvrir pleins de recoins de Toulouse et avoir rendu ma première collocation agréable, à **Clément** pour tes histoires du Niger et ton habilité à supporter ton statut de Don Maravilloso, à **Ophélie**, tu égayes tout depuis notre première P1 avec ton grain de folie.

A **Simon** l'élément calme du groupe mais déterminé quand tu le veux et finalement pas si fourbe que ça, à **Grégoire** et tes origines latino-vietnamo-marseillo-and-co, à **Grégo B** et ta motivation inépuisable pour s'amuser, à **Grégo P** pour ton altruisme et ta fibre d'organisateur, à **Nico** pour tes belles photos et tes montages vidéo, à **Chéchou**, la vraie princesse, à **Fanny** pour ton caractère et nos retrouvailles, à **Nolwenn** pour toujours être la première à fêter les anniversaires, à **Manou** et ta connaissance de tant de villes.

A **Mathilde**, **Paloma**, **Morgane**, **Marianne** pour ces débuts de médecine passés ensemble, à **William**, même si nos chemins se sont séparés, tu m'as épaulée une bonne partie de ces études.

A mes amis d'enfance,

A **Susanne**, 23 ans d'amitié déjà, pour tout ce qu'on a vécu ensemble, sans toi est-ce que je serais venue à Toulouse ?

A **Lisa**, mein Radieschen, depuis ce voyage au ski ma plus fidèle amie, sans toi je ne serais pas la même.

A **Anna**, **Simon**, **Teresa**, **Ludwig**, **Laura**, **Felix**, **Etienne**.

A ma famille, il est impossible de mesurer à quel point vous comptez pour moi.

A ma **mère** pour tout ton soutien en première année et depuis, pour tous tes allers-retours le week-end, pour avoir réussi à me laisser partir si tôt, pour m'avoir transmis ta fibre artistique, bricoleuse et de tétis de coffre.

A mon **père** pour être une force tranquille, souple et ouvert malgré tout, pour m'avoir donné la chance d'être bilingue et un peu allemande, d'avoir fait ces études, de m'avoir transmis ta fibre scientifique sans ton hémaphobie.

A **Maritchu** pour toujours être là pour moi, je ne pense pas être jamais si proche de quelqu'un, pour tout ce qu'on partage : dessin, photos, musique, voyages, peut-être un jour le Népal ?

A **Xavier** pour ton endurance à mes blagues, pour avoir initié les soirées discord, à quand la traversée des Cévennes ?

A **François** pour ton originalité, pour m'avoir laissé ta chambre en D4, pour ton souci des autres.

A **Laetitia** pour avoir illuminé mon adolescence et ma P1, on ne s'ennuie jamais avec toi.

A **Pachou** et **Machou** pour m'avoir permis de survivre à mes P1 avec vos petits plats le week-end et toutes vos attentions, pour votre maison aux milles recoins, histoires et médias. A **Denise** et **Louis** que je n'ai pas connu assez longtemps, vous m'avez laissé de solides connaissances en solitaire et qui sait, peut être transmis l'envie de faire médecine.

A **Ariane** pour tes expressions, ta bonne humeur et nos sessions peinture. A **Christine** et **Dominique** pour tous vos cadeaux instructifs, les moments passés chez vous ou en voyage.

A mes cousins et cousines, à mes oncles et tantes.

A **Sébastien**, pour ton soutien et ta patience, pour le soleil que tu amènes tous les jours dans ma vie, je ne pourrais jamais te remercier assez.

Aux patients et à leur famille, aux sourires qui réchauffent le cœur et qui valent de l'or.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	20
TABLE DES MATIERES	26
TABLE DES FIGURES	29
TABLE DES TABLEAUX.....	29
I- INTRODUCTION.....	30
A- Généralités.....	30
B- Histoire	33
C- Causes génétiques	34
1- Classification par la clinique.....	34
a- Dyskinésies paroxystiques kinésigéniques.....	34
b- Dyskinésies paroxystiques non kinésigéniques.....	37
c- Dyskinésies paroxystiques induites par l'exercice	39
d- Dyskinésies paroxystiques nocturnes	40
2- Classification par la génétique	41
a- PRRT2	41
b- PNKD ou MR-1	44
c- SLC2A1 ou GLUT-1.....	46
d- ADCY5.....	50
e- ATP1A3	52
f- GCH-1 ou DYT5 a	56
g- PARK2 ou PARKIN	57
h- Déficit en PDH	58
i- ECHS1 ou SCEH.....	59
j- HIBCH.....	61
k- SLC16A2 ou MCT8	63
l- KCNMA1.....	65
m- SCN8A	67
n- TBC1D24	68
o- GNAO1	70
p- FGF14 ou SCA 27.....	73
q- Autres causes génétiques.....	74
r- Tableau récapitulatif - Causes génétiques de dyskinésies paroxystiques	83
D- Causes lésionnelles ou supposées lésionnelles non liées à un facteur génétique.....	84
E- Justification de l'étude.....	85
1- Intérêt de l'étude	85
2- Objectif principal	85
3- Objectifs secondaires	85
II- MATERIEL ET METHODES	86
A- Type d'étude.....	86
B- Population.....	86
1- Critère d'inclusion	86
2- Critères d'exclusion	87
C- Recueil des données	87
D- Plan d'analyse statistique	87
III- RESULTATS	88

A-	Population.....	88
1-	Flow Chart	88
2-	Etiologies des dyskinésies paroxystiques	89
B-	Description de la population	90
1-	Données démographiques	90
2-	Histoire familiale et personnelle	90
a-	Antécédents familiaux.....	90
b-	Antécédents personnels	91
c-	Histoire familiale et personnelle en fonction de l'étiologie	92
3-	Sémiologie clinique critique et inter-critique	94
a-	Age de début des dyskinésies paroxystiques selon l'étiologie.....	95
b-	Type d'accès selon l'étiologie.....	96
c-	Caractéristiques des accès selon l'étiologie	97
4-	Examens paracliniques.....	98
C-	Prise en charge thérapeutique.....	100
1-	Traitement des dyskinésies paroxystiques	100
a-	Traitement efficace.....	100
b-	Traitement non efficace.....	101
2-	En amont du diagnostic.....	102
a-	Délai diagnostic.....	102
b-	Délai de prise en charge thérapeutique	102
3-	Facteurs de réponse au traitement.....	104
a-	Carbamazépine	104
D-	Fiches cliniques	104
IV-	DISCUSSION	105
A-	Présentation et prise en charge en fonction de l'étiologie.....	105
1-	<i>PRRT2</i>	105
a-	Hétérozygotes.....	105
b-	Homozygote	106
c-	Délétion	106
2-	<i>ADCY5</i>	107
3-	<i>SLC2A1</i>	107
4-	<i>GNAO1</i>	108
5-	Déficit primitif ou secondaire en PDH (<i>HIBCH et PDHA1</i>).....	109
a-	<i>HIBCH</i>	109
b-	<i>PDHA1</i>	110
6-	<i>FGF14</i>	112
7-	Auto-immune	112
B-	Démarche diagnostique	114
1-	En fonction de la clinique et des examens complémentaires.....	114
a-	Type de dyskinésies paroxystiques	114
b-	Âge de début.....	116
c-	Sémiologie associée	116
d-	Paraclinique.....	120
2-	En fonction du mécanisme physiopathologique	121

3-	Arbre décisionnel diagnostic.....	123
C-	Prise en charge thérapeutique.....	125
1-	En amont du diagnostic.....	125
a-	Délai diagnostic.....	125
b-	Délai de prise en charge thérapeutique	125
2-	Traitements efficaces	127
a-	Carbamazépine	127
3-	Arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique en amont du diagnostic	128
D-	Limites et biais de l'étude	130
V-	CONCLUSION	131
VI-	ABREVIATIONS	132
VII-	BIBLIOGRAPHIE	134
VIII-	ANNEXE	144
A-	ANNEXE 1 – Formulaire de recueil des données.....	144
B-	ANNEXE 2 – Causes génétiques	145
C-	ANNEXE 3 – Causes non génétiques	153
D-	ANNEXE 4 - Antécédents	156
E-	ANNEXE 5 – Caractéristiques de la cohorte	157
F-	ANNEXE 6 – Fiche clinique 1	159
G-	ANNEXE 7 – Fiche clinique 2.....	160
H-	ANNEXE 8 – Fiche clinique 3.....	161
IX-	SERMENT	162
X-	RESUME.....	163

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Antécédents familiaux	90
Figure 2: Antécédents personnels	91
Figure 3: Antécédents familiaux notables en fonction de l'étiologie	92
Figure 4: Antécédents personnels notables en fonction de l'étiologie	93
Figure 5: Age de début en fonction de l'étiologie	95
Figure 6: Type d'accès selon l'étiologie	96
Figure 7: Facteur déclenchant selon l'étiologie	96
Figure 8: Durée et fréquence des accès selon l'étiologie.....	97
Figure 9: Douleur et DP	97
Figure 10: Aura et DP	98
Figure 11: Conduite à tenir devant une suspicion de dyskinésies paroxystiques.....	124
Figure 12: Conduite à tenir sur le plan thérapeutique devant une suspicion de dyskinésies paroxystiques.....	129
Figure 2- Fiche clinique 2: Atrophie de la fosse postérieure en T1	160
Figure 1- Fiche clinique 2: Hypersignaux bipallidaux en T2.....	160
Figure 2- Fiche clinique 3: IRM réalisée secondairement, hypersignal limbique bilatéral	161
Figure 1- Fiche clinique 3: IRM initiale, normale	161

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Etiologies des dyskinésies	89
Tableau 2: Sémiologie clinique critique et inter-critique.....	94
Tableau 3: Prise en charge en fonction du diagnostic	103
Tableau 4: Formulaire de recueil des données	144
Tableau 5: Causes génétiques de dyskinésies paroxystiques	145
Tableau 6: Causes lésionnelles ou supposées lésionnelles non liées à un facteur génétique.....	153
Tableau 7: Antécédents familiaux et personnels.....	156
Tableau 8: Caractéristiques de la cohorte en fonction de l'étiologie.....	157

I- INTRODUCTION

A- Généralités

Les dyskinésies paroxystiques (DP) font partie des mouvements anormaux paroxystiques. Les mouvements anormaux paroxystiques sont un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par des épisodes récurrents ayant un début brutal et une durée variable, ils peuvent être isolés ou faire partie d'un phénotype plus complexe.¹

Ils comprennent les DP et les ataxies épisodiques (EA).^{1,2}

Les DP sont une classe de mouvements anormaux rare, leur prévalence exacte n'est pas connue.³ Dans la littérature actuelle, les DP sont définies comme des épisodes intermittents de dystonie et/ou de mouvements choréïques, balliques ou une association de ces mouvements.^{1,4-6} Ceci n'inclut donc pas les myoclonies ou les tremblements.^{4,5} Les épisodes intermittents sont caractérisés par l'absence de perte de conscience.^{4,7}

Le terme paroxystique indique un début et une fin bien définis des manifestations cliniques.⁶ Il indique une pathologie où le mouvement anormal est intermittent et ne comprend donc pas l'exacerbation d'une symptomatologie déjà présente.⁴ Le terme paroxystique ne doit pas référer à une pathologie qui s'intensifie et s'atténue sur certaines périodes, les tics ne sont donc pas inclus.^{4,5}

Elles sont à distinguer d'autres pathologies pouvant être responsables de mouvements normaux intermittents : épilepsie, stéréotypies, tétanie, neuromyotonie, paralysies périodiques, ataxies épisodiques, les dystonies de fonction.^{4,8}

Il était admis auparavant que l'examen inter critique était normal, mais ce concept a évolué avec les avancées génétiques, les nouveaux cas publiés qui permettent d'élargir le spectre clinique d'expression des différentes mutations génétiques, la découverte de nouveaux gènes et on ne doit plus considérer un examen inter-critique normal comme étant un élément de définition des DP.^{5,9} Elles sont souvent associées à d'autres symptômes neurologiques paroxystiques ou permanents tels que l'épilepsie, les migraines ou encore l'ataxie.⁷

Historiquement, la classification se faisait selon la clinique, la durée des épisodes et les facteurs déclenchants.

Pour parler de facteur déclenchant, plusieurs termes sont utilisés dans la littérature anglaise.

Le mot revenant le plus fréquemment est le mot « *trigger* » défini par « faire débiter quelque chose » et qui peut être traduit par « déclencher ». (Cambridge Dictionary, Larousse).

Un autre mot fréquemment utilisé est celui de « *precipitate* », défini par « faire que quelque chose arrive ou plus tôt que prévu », traduit par « précipiter », « hâter » (Cambridge Dictionary, Larousse)

Ces deux mots sont proches mais pas exactement synonymes et on pourrait les utiliser pour des facteurs ayant un impact plus ou moins direct sur la survenue d'un épisode paroxystique, ceci est parfois le cas dans la littérature. En effet, dans l'article de Méneret et al, il est dit pour une sorte de DP qu'il n'existe pas de facteur déclenchant immédiat clair mais des facteurs précipitants.¹

D'autres auteurs utilisent essentiellement le mot *trigger*⁶, certains utilisent les deux sans les distinguer^{2-4,10}

Ici, nous n'allons pas faire de distinguo, en effet la majorité des publications ne le font pas, et il est parfois difficile de faire ressortir une différence dans les courriers pour la partie recueil de données.

Certains auteurs utilisent même le terme « favorisant » en plus des autres, ce terme pourrait correspondre à un impact encore moins direct du facteur sur la survenue des DP, mais il est plutôt utilisé de la même manière que le mot *trigger* sans nuance^{1,2}.

Les DP sont habituellement définies comme primaires et secondaires.¹

Ici nous définirons deux catégories principales dont la terminologie nous paraît plus adaptée, les DP d'origine génétique et les DP lésionnelles ou supposées lésionnelles non liées à un facteur génétique.

Les DP d'origine génétique étaient anciennement considérées comme primaires.

^{4,6}. Généralement, ces formes ont un début dans l'enfance avec des épisodes paroxystiques déclenchés par un facteur spécifique, d'une durée spécifique.⁴

Les causes non génétiques sont dites secondaires, mais la terminologie plus adaptée serait celle de causes lésionnelles ou supposées lésionnelles non liées à un facteur génétique.

Elles sont suggérées par un début tardif, plutôt après la deuxième décennie,⁶ l'absence d'histoire familiale, des accès d'une durée variable avec des facteurs déclenchant variables, des examens paracliniques anormaux.¹

Certains auteurs incluent les DP induites par des médicaments dans les causes « secondaires »⁹, d'autres ne les excluent comme nous le ferons ici, en effet les démarches diagnostiques et thérapeutiques sont très différentes.^{1,4,6}

Certains auteurs considèrent les DP non organiques comme une cause secondaire de DP^{1,5}, d'autres comme une catégorie différente ⁶, Erro et Bathia en 2019 sont d'avis de les exclure et proposent une approche diagnostic basée sur des signes positifs. Ils prennent en compte la variabilité des phénomènes, la fréquence et la durée des accès chez un même individu, la majoration de la fréquence et de la sévérité des accès durant l'examen clinique ou lors d'évènements de vie, la présence de beaucoup de facteurs déclenchants non spécifiques, une altération de la réponse aux stimuli pendant les accès, des symptômes associés qui n'ont pas de substrat organique.^{4,6} On peut également rechercher des symptômes fluctuants au cours d'un seul et même épisode, un entraînement ou une distractibilité, des facteurs protecteurs inhabituels, une réponse atypique ou inconstante aux traitements, une réponse au placebo, un tremblement paroxystique, un âge de début plus avancé, l'absence d'histoire familiale.^{9,11} Nous ne parlerons pas des étiologies non organiques dans ce travail.

La classification historique est de plus en plus remise en cause avec les avancées génétiques. De plus, il existe il est de plus en plus mis en évidence des chevauchements phénotypiques et le concept d'un phénotype pour une étiologie est remis en question.⁴⁻⁶ La littérature actuelle tend donc plutôt à proposer une approche combinant la génétique et la clinique.^{1,4,6,12}

En effet, malgré les avancées génétiques, la classification clinique reste un pivot pour l'interprétation des épisodes intermittents et pour guider la démarche diagnostique, tout en gardant à l'esprit que tous les épisodes de DP ne rentrent pas dans ces catégories et que certains patients présentent plusieurs types de DP. ⁶

Au total, compte tenu des avancées génétiques, avec de plus en plus de mutations pouvant engendrer des DP, avec des présentations cliniques très variables même pour deux patients ayant la même mutation, avec un diagnostic pas toujours immédiat, il serait intéressant d'avoir une conduite à tenir avant le diagnostic concernant la démarche étiologique et la prise en charge thérapeutique.

B- Histoire

En 1892, Shuzo Kure décrit des mouvements paroxystiques induits par le mouvement chez un jeune homme de 23 ans. Il présentait ces mouvements depuis ses 10 ans, le diagnostic alors retenu est une atteinte neuromusculaire.

En 1901, Gowers décrit un enfant avec des symptômes similaires, le diagnostic alors retenu est épileptique.

En 1940, Mount et Reback décrivent un patient présentant des DP déclenchées par l'alcool et le café, le thé, l'asthénie, il présentait des épisodes de quelques minutes à plusieurs heures, il avait un phénomène d'aura. Plusieurs autres membres de sa famille sont atteints. Ils nomment ce phénomène alors « choréo-athétose paroxystique ».¹³

En 1967, Kertesz et Weber décrivent des familles avec des épisodes de choréo-athétose paroxystique déclenchés par le mouvement soudain, ces épisodes étaient brefs, ils répondaient bien aux anticonvulsivants. Ils décrivent également des phénomènes dystoniques paroxystiques familiaux.^{14,15}

En 1977, Lance décrit des mouvements anormaux paroxystiques induits par un exercice prolongé, ces épisodes durent jusqu'à 30 minutes.¹⁶

Entre 1940 et 1977, les DP étaient plutôt définies selon la durée des épisodes paroxystiques.⁴

En 1995, Demirkiran et Jankovic suggèrent différents sous-types se basant principalement sur les facteurs déclenchants : DP kinésigéniques, non kinésigéniques et induites par l'effort.¹⁷

Initialement, une quatrième catégorie « DP hypnogéniques » était décrite, mais elle s'avèrera être une épilepsie frontale autosomique dominante.^{1,4,6}

C- Causes génétiques

1- Classification par la clinique

Cette classification est basée sur les critères proposés par Demirkiran et Jankovic, redéfinie par Bruno et al en 2004 et 2007.¹⁷⁻¹⁹

a- Dyskinésies paroxystiques kinésigéniques

Paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD

Ce sont les DP les plus fréquentes (1/150 000), elles sont caractérisées par des accès de chorée, dystonie, ballisme, ou une combinaison de ces mouvements déclenchés par un mouvement volontaire soudain. D'autres mouvements ont également été décrits : mouvements de langue, griffures péri-orales, freezing.²

Bruno et al. proposent les critères diagnostic suivant pour les PKD alors dit « idiopathiques » : épisodes déclenchés par un mouvement soudain, de moins d'une minute, sans perte de connaissance ni douleur, avec une bonne réponse aux traitements antiépileptiques, l'absence d'autre diagnostic possible, un examen inter-critique normal et un début des signes entre 1 et 20 ans en l'absence d'histoire familiale.¹⁸

La pathologie débute dans l'enfance ou l'adolescence, mais des cas ont été décrits jusqu'à 40 ans, les formes sporadiques ont une prédominance masculine.^{1,5}

Les épisodes ont une durée de quelques secondes à 1 minute.⁶

Les facteurs déclenchants sont l'initiation soudaine d'un mouvement, mais ils peuvent également être déclenchés par une augmentation de la vitesse, de l'amplitude, de la force du mouvement ou encore le fait d'ajouter d'autres actions au cours d'un mouvement, un sursaut, un étirement.^{1,5,6,18}

Les facteurs favorisants sont le stress, une stimulation lumineuse, sonore ou vestibulaire, une hyperventilation, un effet de surprise.^{1,5}

D'autres facteurs précipitants ont été décrits : le cannabis, l'eau froide, le froid, l'humidité, la faim ou le fait d'être dans une voiture.¹⁸

Certains patients ont des sensations prémonitoire des épisodes : des paresthésies, un engourdissement du membre atteint, une sensation épigastrique, peu d'entre eux en tire profit

pour les contrôler, mais elles peuvent servir à ralentir le mouvement ou à tenir le membre concerné.^{1,5,6}

Les épisodes peuvent être focaux, multifocaux ou généralisés, il peut y avoir une atteinte du tronc, de la parole, il n'y a pas de douleur, de perte de connaissance, de confusion ou de somnolence après l'épisode.^{1,2,5,6}

La fréquence des épisodes varie entre moins de un par mois et une centaine par jour. Il peut y avoir une amélioration de la fréquence des épisodes avec l'âge et la grossesse.^{2,18} Dans la phase initiale de la pathologie, la fréquence des épisodes peut augmenter sur quelques années.²⁰

Les patients présentant des PKD peuvent également présenter des épisodes non kinésigéniques ou induits par l'exercice.⁹

L'examen inter critique est généralement normal.¹ Certains patients peuvent présenter des anomalies de l'examen inter-critique : myoclonies, ataxie cérébelleuse ou encore un retard des acquisitions.²⁰

Les symptômes neurologiques associées sont souvent paroxystiques tel que les migraines ou migraines hémiplégiques, l'épilepsie, en particulier l'épilepsie infantile familiale bénigne, qui quand elle est associée aux DP kinésigéniques forment une entité appelée ICCA : Syndrome de convulsions infantiles-choréoathétose.^{1,2}

Sur le plan non neurologique, il a été décrit une prévalence élevée de dépression et d'anxiété.²¹

Le traitement repose sur des antiépileptiques à faible dose, avec une très bonne réponse, en particulier pour les patients porteurs des mutations *PRRT2*.

Le traitement de première intention est la carbamazépine, la phénytoïne est également souvent utilisée. L'oxcarbazépine est d'efficacité similaire à la carbamazépine.⁵

Il existe une très bonne réponse également à la lamotrigine.²²

Le zonisamide pourrait être intéressant avec son absence d'effet inducteur enzymatique.²³

D'autres antiépileptiques ont également prouvé leur efficacité dans une certaine mesure : phénobarbital, lévétiracetam, gabapentine, acide valproïque, topiramate, l'acétazolamide.^{5,20}

Du fait de la décroissance des épisodes au cours du temps, il peut être indiqué une baisse du traitement au cours de l'évolution.²

Dans le cadre des *PRRT2*, il a déjà été réalisé des thalamotomies droites du noyau ventro-oral, permettant pour trois cas sur quatre une disparition des épisodes.²⁴

Sur le plan non pharmacologique, les mouvements brusques peuvent être évités, ainsi que les facteurs majorant la probabilité de survenu de PKD tel que le stress, la privation de sommeil, l'anxiété.⁵

Gènes impliqués^{1,2,5,6,9} :

- ❖ *PRRT2*, cause principale (40-90% des cas)
- ❖ *SCN8A* (peut causer des ICCA)
- ❖ *ADCY5* (PKD avec d'autres DP et des anomalies inter-critiques)
- ❖ *SCL16A2* ou *MCT8* (transporteur de l'hormone thyroïdienne) : PKD associé à des troubles cognitifs et des anomalies motrices
- ❖ *SLC2A1*
- ❖ Gènes de la maladie de Fahr
- ❖ *MR-1* ou *PNKD*
- ❖ *KCNMA1*
- ❖ *KCNA1*
- ❖ *DEPDC5*
- ❖ *CHRNA4*
- ❖ *PDE2A*
- ❖ *SCA8*
- ❖ *SACS*
- ❖ *CLCN2*
- ❖ Maladie de Wilson
- ❖ Lesch-Nyhan

b- Dyskinésies paroxystiques non kinésigéniques

Paroxysmal non kinesigenic dyskinesia, PNKD

Les PNKD sont caractérisées par des épisodes de dystonie et/ou de chorée et d'athétose non déclenchés par le mouvement, parfois définis comme n'ayant pas de facteur déclenchant évident ou même comme étant spontanés ^{1,17}

Les PNKD « classiques » débutent de manière unilatérale et diffusent en controlatéral, avec une atteinte des membres et de la face.^{2,6}

La durée des épisodes est de quelques minutes à quelques heures.^{1,5}, typiquement de 10 minutes à une heure. ⁶

La conscience est préservée, mais une atteinte bulbaire peut gêner la parole. ⁶

Il a été décrit des épisodes avec un rire sardonique, un blépharospasme, une hyperventilation, une diplopie. ²

Les facteurs précipitants sont le café, l'alcool, le thé, le stress, d'autres facteurs moins fréquents sont le changement de température extérieure, la fièvre, les menstruations, l'ovulation, la faim, la fatigue, le tabac ^{1,2,5,6}

Les facteurs protecteurs sont le sommeil. ^{1,5,6}

La fréquence des épisodes est faible (rarement plus d'un par jour, généralement la fréquence est de l'ordre de un par semaine)⁶, l'intervalle libre entre les épisodes peut être de plusieurs mois. Les épisodes diminuent avec l'âge.^{1,5} Il a été également décrit une baisse des épisodes au cours de la grossesse. ²

Il peut y avoir des symptômes prodromaux tels que l'engourdissement d'un membre, un raidissement, ou une sensation d'agitation, il peut également y avoir des céphalées et une hyperventilation, une diplopie. ^{2,6}

Dans les cas typiques, le début se fait dans l'enfance, avec un examen inter-critique normal. ⁶

Il peut y avoir d'autres symptômes neurologiques comme des migraines. ²

Mais le terme « non kinésigénique » inclut une multitude de DP induites par différents facteurs déclenchant qui sont rarement spécifiques d'une étiologie. ⁴

Le traitement peut reposer sur les benzodiazépines, les autres antiépileptiques sont la plupart du temps inefficaces, les benzodiazépines sont donc la première ligne de traitement, le diazépam et le clonazépam sont les plus utilisées. Il a été prouvé qu'elles réduisent de 97% la fréquence et la sévérité des accès. Le lorazépam peut être également efficace. ⁵

L'oxcarbazépine a été efficace dans un cas²⁵, la carbamazépine est la plupart du temps inefficace.⁵

D'autres médicaments ont été utilisés avec un effet partiel : gabapentine, lévétiracetam, l'acétazolamide, acide valproïque⁶. Quelques cas de stimulation cérébrale profonde des Gpi chez des patients réfractaires au traitement pharmacologique ont été rapportés.^{5,12}

Sur le plan non pharmacologique, il peut être bénéfique d'éviter les aliments ou boissons contenant du méthylglyoxal comme le café, le thé, l'alcool ou encore le chocolat. On peut aussi cibler les facteurs abaissant le seuil de survenu des accès comme la fatigue⁵, c'est la prise en charge à privilégier en première intention.¹²

Gènes impliqués^{1,5,6,9}:

- ❖ *PNKD* (autrement appelé *MR-1*), les DP sont alors isolées.
- ❖ *PRRT2*
- ❖ *SLC2A1*
- ❖ *ATP1A3*
- ❖ *ADCY5*
- ❖ *KCNMA1*, associé à un retard du neuro-développement, une épilepsie (personnelle ou familiale)
- ❖ Gènes codant pour la chaîne alpha-cétoacide déshydrogénase (maladie des urines sirop d'érable) dit aussi leucinose.
- ❖ *TBC1D24*
- ❖ Gènes responsables de la maladie de Fahr
- ❖ *KCNA1*
- ❖ *FGF14*
- ❖ *SCN1A*
- ❖ *GNAO1*
- ❖ *ATP1A2*
- ❖ *LMX1B*
- ❖ Gènes responsables d'un déficit en PDH
- ❖ *ECHS1*
- ❖ *HIBCH*
- ❖ Neuroacanthocytose
- ❖ Déficit en sépiaptérine réductase
- ❖ *PDE2A*
- ❖ Maladie de Wilson
- ❖ Déficit en GABA-T

c- Dyskinésies paroxystiques induites par l'exercice

Paroxysmal exercised-induced, PED

Les PED sont caractérisés par des épisodes de dystonie et/ou de chorée (la présentation la plus fréquente est la dystonie) suivant un exercice prolongé.^{1,5} C'est le mouvement paroxystique le plus rare.²⁶

Les épisodes durent traditionnellement entre 5 et 30 minutes et concernent souvent la partie du corps mise en jeu dans l'exercice, le mouvement peut s'étendre à un autre membre.^{1,2,6}

Il a été décrit de manière moins fréquente des dystonies douloureuses des mains, des « danses ».²

La fréquence des épisodes est variable, de plusieurs par jour à un par mois, la majorité des patients en décrivent plusieurs par semaine.^{1,5}

Les épisodes intermittents peuvent également être déclenchés par le jeun, la privation de sommeil, ou plus rarement par le froid, la vibration musculaire, les mouvements passifs, l'acétazolamide. Ils sont généralement améliorés par le repos et l'alimentation.^{2,6}

Le début se fait généralement au cours de l'enfance, mais peut également se faire chez l'adulte jeune.⁶

Ils peuvent être associés à des migraines, hémiplésies alternantes, ataxies et épilepsie.²⁶

Sur le plan thérapeutique, un traitement par antiépileptiques, acétazolamide ou L-dopa peut être efficace, mais est souvent décevant.¹ Il a également été rapporté l'efficacité d'un traitement par trihexyphénidyle, ainsi que l'utilisation de benzodiazépines.^{12,27}

Un cas de PED d'étiologie indéterminée avec des dystonies du pied droit a été traité par pallidotomie gauche postéro ventrale et médiale, permettant une rémission des épisodes.⁵

Gènes impliqués ^{1,9}:

- ❖ *SCL2A1* (soit isolé soit phénotype plus complexe)
- ❖ *GCHI*
- ❖ *PARK 2* et autres gènes responsable de parkinsonisme juvénile.
- ❖ *ECHS1*⁵

Plus rarement :

- | | |
|------------------|----------------------|
| ❖ <i>PRRT2</i> | ❖ <i>ECSH1</i> |
| ❖ <i>PNKD</i> | ❖ <i>PDHX</i> |
| ❖ <i>CACNA1A</i> | ❖ <i>HIBCH</i> |
| ❖ <i>ATP1A3</i> | ❖ <i>ALDH5A1</i> |
| ❖ <i>ADCY5</i> | ❖ Neuroacanthocytose |
| ❖ <i>PDHA1</i> | ❖ <i>TBC1D24</i> |
| ❖ <i>DLAT</i> | |

d- Dyskinésies paroxystiques nocturnes

La forme initialement décrite de DP hypnogéniques a été re-classifiée en tant que variante d'épilepsie frontale, mais des formes de mouvements hyperkinétiques non épileptiques ont été décrits dans plusieurs pathologies. ⁶

Le sommeil pourrait donc être considéré comme un équivalent de facteur déclenchant associé à certains mouvements anormaux paroxystiques. ⁴

En effet, les mouvements paroxystiques nocturnes font partis des caractéristiques clés de la mutation *ADCY5*. ^{6,9}

Il a également été décrit des épisodes choréïques ou balliques brefs, de moins de une minute, au cours du sommeil sans mouvement oculaire rapide chez des patients avec une mutation *PRRT2*. ^{6,9}

Sur le plan pratique, il peut être difficile de distinguer des DP nocturnes d'une épilepsie frontale. Sur le plan clinique, il peut y avoir des présentations similaires et l'EEG vidéo peut être normal soit parce que les phénomènes paroxystiques ne sont pas constants soit parce que les électrodes posées en surface ne détectent pas les anomalies épileptiques.

La polysomnographie peut aider à différencier ces épisodes de certaines parasomnies. ⁹

2- Classification par la génétique

a- *PRRT2*

Proline Rich Transmembrane protein 2

Clinique

Sur le plan des DP, les mutations *PRRT2* sont les causes les plus fréquentes de PKD.²

Les signes débutent en moyenne vers 10 ans.³

Les accès paroxystiques sont kinésigéniques (98,9%), parfois l'anxiété, l'exercice prolongé, la surprise, l'intention de mouvement, l'accélération, la prise de café ou la privation de sommeil peuvent déclencher des accès chez les patient ayant des accès kinésigéniques par ailleurs.^{3,7}

Les accès sont courts (en moyenne 34,4s), la fréquence est variable selon les individus, allant de 10 à 100 accès par jour. Cette fréquence diminue avec l'âge, ils peuvent même disparaître.^{3,7} Il semble exister une amélioration de la fréquence des épisodes au cours de la grossesse.²⁸

Les accès sont de type choréo-dystonique principalement, mais peuvent être dystoniques seuls ou choréique seuls, ils sont plutôt généralisés.³

La moitié des patients environ présentent une aura à type de paresthésie ou de tension musculaire avant les épisodes.³

Les patients peuvent également présenter des PNKD et des PED.

Sur le plan des mouvements anormaux paroxystiques, ils peuvent présenter des ataxies épisodiques, migraines hémiplegiques et autres céphalées, torticolis paroxystique bénin de l'enfant.^{1,7,12}

Les patients présentant une mutation *PRRT2* peuvent également présenter plusieurs formes d'épilepsie.

La forme la plus fréquente est celle des convulsions infantiles familiales bénignes (CIFB) (80% des CIFB sont causées par *PRRT2* et 26,2% des patients avec DP et *PRRT2* présentent des CIFB).^{3,7}

Il s'agit de crises d'épilepsie brèves avec des arrêts moteurs, une cyanose, une hypertonie, des clonies des membres qui débutent chez le nourrisson entre 3 et 12 mois, elles répondent bien aux antiépileptiques et s'amendent avant 2 ans.⁷

L'association de DP kinésigéniques et d'épilepsie infantile familiale bénigne s'appelle le syndrome de convulsions infantiles-choréoathétose (ICCA) (une mutation *PRRT2* est retrouvée dans plus de 90% des familles avec ICCA).¹

La pathologie s'installe alors généralement en deux temps, d'abord l'épilepsie puis après 5 ans les PKD.⁷

La mutation *PRRT2* peut également s'exprimer par des DP hypnogéniques (PHD) (proposé initialement comme quatrième type de DP mais qui s'est révélé être une épilepsie frontale génétique).⁴

Enfin, des troubles cognitifs non syndromiques ont été décrits.¹²

Génétique

Sur le plan génétique, c'est une pathologie autosomique dominante à pénétrance incomplète, sa localisation chromosomique est 16p11.2.¹ 73,8% des patients avec des DP et une mutation *PRRT2* ont une histoire familiale (soit d'épilepsie soit de DP), mais il existe des cas sporadiques.³

La pénétrance est de 80-90% pour les formes familiales et de 30-35% pour les formes sporadiques.²

Elle est causée le plus souvent par une mutation hétérozygote dans 99% des cas^{6,29}, la mutation la plus fréquente est la c.649dupC, dans une méta-analyse recensant les cas publiés de mutation *PRRT2*, la mutation c.649dupC est responsable de 78.5% des cas³⁰, les mutations les plus fréquentes sont des pertes de fonction et des mutations faux sens.^{3,7}

La majorité des mutations se situent dans les régions codantes, mais il a été rapporté des mutations introniques et du site d'épissage.⁶

Il n'y a pas de corrélation claire entre génotype et phénotype avec une variabilité phénotypique, notamment dans la même famille.⁶

Il existe également des micro-délétions (moins de 1% des cas^{6,29}) 16p11.2 qui donnent un phénotype plus complexe avec des troubles du neuro-développement, des troubles du langage, une déficience intellectuelle, une dysmorphie faciale et/ou des troubles du spectre autistique.⁶

Les patients présentant des délétions présentent le « phénotype classique *PRRT2* » de manière inconstante.³¹

Il est à noter que les recherches génétique conventionnelles peuvent ne pas retrouver ces micro-délétions et nécessitent une recherche de type microarray.^{4,5}

En cas de mutations bialléliques (moins de 1% des cas ²⁹), le phénotype est plus sévère avec des troubles cognitifs, une combinaison de plusieurs mouvements paroxystiques, des épisodes d'ataxie prolongée jusqu'à 6 semaines, l'imagerie peut retrouver une atrophie cérébelleuse. Il y a souvent un contexte de consanguinité.³²

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, *PRRT2* code pour une protéine transmembranaire exprimée de manière prédominante dans le cortex, le cervelet et les noyaux gris centraux, d'après des études récentes sa localisation majoritaire serait présynaptique.^{6,7} *PRRT2* est une protéine spécifique des neurones.⁶

Au niveau présynaptique, elle interagirait avec des protéines responsable d'amarrage de vésicules et de libération calcium-dépendante de neurotransmetteurs : SNAP-25 (synaptosomal-associated protein, 25kDa), VAMP2 (vesicle-associated membrane protein 2), synaptotagmin1/2 avec une inhibition de la fusion synaptique.^{33,34}

La plupart des mutations *PRRT2* entraînent une perte de la protéine ou une protéine tronquée, ce qui suggère un mécanisme physiopathologique de perte de fonction.²⁹ Les souris KO reproduisant le phénotype *PRRT2* rendent ce mécanisme encore plus plausible.³⁵

Avec une étude du taux de glutamate sanguin chez les patients mutés et l'analyse de souris KO pour *PRRT2*, Li et al. suggèrent comme mécanisme d'action une altération de la neurotransmission dépendante du glutamate et une altération de l'activité du récepteur du glutamate avec comme conséquence une majoration de la libération de glutamate et une hyperexcitabilité neuronale.³⁶

PRRT2 jouant un rôle fondamental dans le fonctionnement de la synapse, sa mutation est considérée comme une synaptopathie.⁷

Il pourrait également exister un rôle du cervelet dans la physiopathologie de *PRRT2*, en effet les patients homozygotes présentent une atrophie cérébelleuse, de plus dans les modèles murins il semblerait exister une altération de la transmission au niveau des cellules de Purkinje.³⁷

Traitement

Sur le plan thérapeutique, 22% des patients ont des symptômes ne nécessitant pas de traitement.³ Ceux qui nécessitent un traitement décrivent un bénéfice majeur en particulier de la carbamazépine à petites doses (50 à 100 mg par jour ⁶), mais également de la phénytoïne et du valproate.³

Une hypothèse de mécanisme d'action serait l'interaction de PRRT2 avec SNAP-25, qui module la cinétique des canaux calciques voltage-dépendant, entraînant une hyperexcitabilité neuronale, les bloqueurs des canaux sodiques pourraient donc agir via ce mécanisme. ⁵

b- PNKD ou MR-1

Myofibrillogenesis regulator 1

Clinique

La mutation de *PNKD* entraîne des DP non kinésigéniques.

Bruno et al proposent des critères diagnostic précis : mouvements involontaires hyperkinétiques à type de dystonie, chorée ou une combinaison des deux, d'une durée de 10 minutes à 1 heure, maximum 4 heures, avec un examen neurologique normal entre les épisodes, après avoir exclu les causes secondaires, avec un début des signes dans la petite enfance, précipités par la caféine, l'alcool, dans un contexte d'antécédent familiaux de mouvements anormaux remplissant les critères suscités. ¹⁹

Le début des signes se fait en moyenne à 5 ans, seulement 2,8% ont un début après 18 ans, le phénotype est très homogène. ³

Les accès paroxystiques associent chorée et dystonie dans 65,1%, dans 27,4% il existe une dystonie isolée et dans 2,7% d'une chorée seule. Dans 5,4% il existe en plus des mouvements balliques. ³

Les épisodes sont majoritairement généralisés. ⁷

Ils peuvent se compliquer d'une dysarthrie dans 35,6% des cas, les autres éléments accompagnant les épisodes sont plus rares (<5%) : dysphagie, crises oculogyres, blépharospasme, rire sardonique, impossibilité de mouvement, douleur, dystonie laryngée, ils sont parfois fatals. ^{3,7}

La durée des épisodes est de 1 minute à 2 heures, il existe un épisode ou plus par semaine dans la majorité des cas. ³ Les épisodes peuvent devenir de moins en moins fréquent voir disparaître à l'âge adulte. ^{4,7}

Il existe des facteurs précipitant tels que café, alcool et thé dans 95% des cas. Quelques patients (<20%) décrivent également le changement de température extérieure, la fièvre, les menstruations, la fatigue, le post-partum, un cancer comme étant des facteurs précipitant. ^{2,3}

Il existe également des facteurs abaissant le seuil de survenue tel que le stress (82%), le rire et l'excitation (15,1%).^{3,19}

L'exercice prolongé est un facteur déclenchant dans 7% des cas.³

Rarement, des accès brefs peuvent être déclenchés par un mouvement soudain.^{4,6}

Ceci a été peu recherché mais lorsque ça l'a été, 60% des patients décrivent un sentiment prémonitoire à type de faiblesse, souffle court et migraine.³

Il y a une amélioration des épisodes avec le sommeil dans 72.8% des cas, celle-ci est également possible en buvant de l'eau ou en plongeant le membre atteint dans l'eau froide.^{3,38}

Sur le plan des symptômes associés, il n'y a pas d'épilepsie.⁷ D'autres pathologies neurologiques peuvent être associées tel que les migraines, il a également été décrit une famille présentant une délétion de *PNKD* et un phénotype de migraine hémiplégique sans DP.^{3,26}

L'examen inter-critique est normal dans la plupart des cas, mais il a été décrit des cas de myokimies inter-critique.²

Génétique

Sur le plan génétique, il n'y a aucun cas sporadique décrit à notre connaissance.⁷

La pathologie est autosomique dominante avec une pénétrance quasi complète (95%)^{3,6}, trois mutations ont été décrites entraînant des *PNKD* : p.A7V, P.A9V, P.A33P.^{1,6,26} Il a été décrit une délétion de base étant responsable d'un phénotype de migraine hémiplégique dans une famille⁶.

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, le gène *PNKD* code pour une protéine avec 3 isoformes, le régulateur 1 de la myofibrillogénèse.⁷

L'isoforme spécifique du cerveau s'appelle « MR1L », elle est fortement exprimée dans les noyaux gris centraux, elle est membranaire.⁷

Elle se situe à un niveau présynaptique.⁶

Une première hypothèse physiopathologique vient de sa similarité avec l'hydrolase d'hydroxyacylglutathion humaine (HAGH), cette dernière fait partie de la cascade de détoxification du méthylglyoxal présent dans les boissons caféinées et alcoolisées et produit par le stress oxydatif. Ce qui va à l'encontre de cette hypothèse est qu'il a été démontré dans des études sur des cellules et animaux que la protéine MR1L ne remplaçait pas efficacement l'activité de l'HAGH.³⁹

Une deuxième hypothèse est son rôle dans la régulation synaptique.

Les RIMs, « *rabs3-interacting molecules* », qui interagissent avec les vésicules et la membrane présynaptique aident à l'amarrage des vésicules et la libération calcium-dépendante de neurotransmetteurs (elles se lient à des canaux calciques voltage dépendant). PNKD inhiberait la libération RIM-dépendante de neurotransmetteurs à l'état sauvage, à l'état KO, il existe une libération anormale de neurotransmetteurs.⁴⁰

MR1 est également exprimé en post-synaptique et dans d'autres structures neuronales, suggérant d'autres rôles.⁶

La caféine stimule l'efflux de calcium du réticulum endoplasmique, il est suspecté que les neurones mutés soient plus vulnérables à des taux élevés de calcium, ce qui serait congruent avec le fait que les patients présentent des symptômes paroxystiques favorisés par la prise de café. Les neurones du striatum sont plus sensibles à ce mécanisme pathologique avec une augmentation de la libération de dopamine après contact avec le café ou l'éthanol pour les souris transgéniques mutées pour *PNKD*.⁴¹ MR-1 joue donc comme PRRT2 un rôle prépondérant dans le fonctionnement de la synapse et sa mutation est donc considérée comme une synaptopathie.⁷

Traitement

Sur le plan thérapeutique, 27,7% ne prennent pas de traitement, évitant les facteurs précipitant.³ Les modifications de régime alimentaire peuvent diminuer voir supprimer les accès chez un tiers des patients.⁵

Ceux qui prennent un traitement ont une bonne réponse au traitement, les traitements sont majoritairement le clonazépam ou le diazépam.³

c- SLC2A1 ou GLUT-1

Solute Carrier Family 2 member 1

Clinique

Les mutations de *SLC2A1* sont associées à un large spectre de symptômes neurologiques allant de l'encéphalopathie sévère de début précoce dans les premiers mois de vie associant épilepsie pharmaco-résistante, microcéphalie, retard de développement, spasticité et mouvements anormaux à des DP induites par l'exercice isolées. Le phénotype varie en fonction de l'âge de début des signes, avec une prédominance de mouvements anormaux lorsque les symptômes débutent à l'âge adulte.^{1,6,42}

La mutation de *SLC2A1* peut entraîner divers types de mouvements anormaux (dystonie, choréo-athétose, myoclonies, tremblements), d'épilepsie (tonico-clonique généralisée, épilepsie absence de début précoce, épilepsie myoclonique, myoclonique-astatique, spasmes, « drop-attaques », épilepsie focale), un syndrome cérébelleux, un retard de développement, des troubles cognitifs, une spasticité, une hypotonie. ^{4,6,42,43}

La mutation de *SLC2A1* peut également être associée à d'autres phénotypes paroxystiques non épileptiques : accès d'hémiplégies paroxystiques, mouvements anormaux chef-oculaires, tremblement dystonique et crampe de l'écrivain, syndrome parkinsonien paroxystique, ataxie épisodique, épisodes de vomissement, somnolence, confusion paroxystiques, migraines, épisodes de faiblesse, paralysie, épisodes douloureux, dysphorie paroxystique. ^{6,37,42}

Environ un tiers des mutations *SLC2A1* se manifestent par des PED isolées.⁴

C'est la première cause de PED, et les DP induites par *SLC2A1* sont pour 95,2% des PED, mais elle peut également entraîner des PNKD dans 5% des cas, quelques patients présentant des PKD ont été décrits. ^{1,3,26,44}

Le début des signes est en moyenne à 8,6 ans, seulement 4,8% ont un début après 18 ans.³ L'âge de début peut varier entre 1 et 50 ans pour le phénotype PED.³

Cliniquement, il s'agit d'accès choréo-dystoniques dans 95,2% des cas, le reste des cas sont des chorées isolées.³ Certains patients présentent également des épisodes de dystonie paroxystique. ⁴⁵

La plupart des patients présentent des symptômes focaux. Il existe une atteinte majoritairement des membres inférieurs.^{3,4}

Les facteurs favorisants sont l'exercice pour 95,2% des cas, le jeun, le stress ou l'anxiété peuvent également l'être. Le repos et la consommation de glucides est protecteur.^{1,3} Les pathologies intercurrentes, l'asthénie et le manque de sommeil ont également été décrits comme étant des facteurs déclenchant des épisodes paroxystiques sans précision sur la nature dyskinétique ou non des épisodes. ⁴²

La durée des épisodes est généralement de 15 à 40 minutes et la fréquence de plusieurs épisodes par semaine. Il n'existe pas de diminution des épisodes avec l'âge.³

Il peut y avoir des éléments associés (10% des patients) pendant les accès: crise oculogyres, anomalies de la marche, faiblesse, migraine, maladresse.³

Et en dehors des accès pour 65.8% des patients : épilepsie, troubles des apprentissages, ataxie, signes pyramidaux, anémie hémolytique. ^{3,44}

Certains patients présentant une microcéphalie, une dystonie, une dyspraxie, un retard du développement, des troubles cognitifs, des épisodes de dysphories, des migraines hémiplégiques et migraines en plus des épisodes de PED ont également été décrits. ^{26,44,45}

Génétique

Sur le plan génétique, il s'agit la plupart du temps d'une mutation sporadique.^{1,6} Il existe des formes familiales (10% ont un parent symptomatique)⁶ autosomiques dominantes ou récessives (les formes récessives sont rares dans le syndrome de déficience en GLUT-1 et n'ont pas été décrites dans les PED).^{3,4}

Plus rarement, le syndrome de déficience en GLUT-1 peut être dû à des mutations bialléliques, généralement avec des parents hétérozygotes asymptomatiques.⁶

Les mutations les plus fréquentes sont les mutations ponctuelles, mais des délétions intragéniques ou complètes ont été rapportées.⁶

Les corrélations génotype-phénotype montrent que les délétions, les mutations non-sens, du site d'épissage et les mutations par décalage de cadre ayant pour conséquence une perte de fonction, entraînent le syndrome classique de déficit en GLUT-1 (épilepsie, hypotonie, spasticité, ataxie, retard de développement)^{4,6}. Les mutations faux-sens hétérozygotes avec une activité résiduelle de GLUT-1 de 50-75% sont plus souvent retrouvées dans des phénotypes plus modérés voir des PED isolés.^{1,7}

Paraclinique

Sur le plan paraclinique, il existe un rapport glucose dans le LCR/ glucose dans le sang inférieur à 0,60^{1,5}, généralement même inférieur à 0.4. En prenant un cut-off inférieur au 25^{ème} percentile pour l'âge, quasiment tous les patients avec syndrome de déficit en Glut-1 sont pris en compte, le rapport varie alors entre 0.49 et 0.61⁴⁶. Les patients ont également une hypoglycorachie inférieure de 36.0 à 54.1 mg/dL selon l'âge.^{6,46} On peut également prendre en compte le taux de lactates dans le LCR, qui est généralement bas sauf en cas de régime cétogène, un taux élevé de lactate rend le diagnostic de syndrome de déficit en Glut-1 très improbable.⁴⁶

L'absorption de 3-O-méthyl-D-glucose est considérée comme le gold standard pour évaluer l'activité résiduelle de Glut-1, mais est coûteuse et chronophage, une alternative est la cytométrie de flux avec recherche de l'expression de GLUT-1 à la surface des érythrocytes.⁶

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, ce gène code pour un transporteur du Glucose, GLUT-1, qui est une protéine transmembranaire permettant le franchissement de la barrière hémato-encéphalique par le glucose, sa mutation entraîne une baisse du glucose intracérébral, une baisse de la vitesse maximale de transport du glucose et un déficit énergétique.^{1,6}

Des études fonctionnelles ont montré qu'une hypoglycémie chronique est responsable d'une activité épileptique généralisée intermittente.⁴⁷

Le TEP retrouve un hypo-métabolisme permanent dans les lobes frontaux, ce qui est congruent avec les EEG retrouvant une activité épileptique à prédominance antérieure.⁴⁷

Il y avait une corrélation positive entre l'hyper-métabolisme du putamen et la fréquence des PED et négative avec le métabolisme frontal et cingulaire : plus l'hypo-métabolisme était prononcé, plus les épisodes étaient fréquents.⁴⁷

De plus, le SPECT ictal retrouve une hyper-perfusion putaminale gauche durant un accès, ce qui suggère une altération du métabolisme du glucose dans les voies cortico-striatales.⁴⁷

La pénétrance réduite et l'expression clinique variable de *SLC2A1* suggèrent la présence d'autres facteurs génétiques et/ou de facteurs environnementaux acquis influençant l'expression clinique de cette pathologie. La mutation de *SLC2A1* pourrait être considérée comme une « transportopathie ». ⁷

Thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, le but est un apport énergétique alternatif au cerveau, le régime cétogène permet un switch de métabolisme entre cétone et glucose, c'est le traitement standard, mais son adhérence est problématique, une alternative est le régime d'Atkins modifié qui est moins strict et montre de bons résultats ou encore le régime avec des triglycérides à chaîne moyenne et le traitement à faible index glycémique.^{1,5,6,37}

En effet, le déficit en Glut-1 entraîne un apport insuffisant en glucose au niveau intracérébral, les corps cétoniques sont alors une alternative énergétique pour le cerveau. Le régime cétogène est un régime riche en graisses et pauvre en glucides et en protéines, le corps réagit en utilisant préférentiellement les graisses, produisant ainsi des corps cétoniques qui traversent la barrière hémato-encéphalique. ⁴²

L'acétazolamide a fait sa preuve dans un cas et une étude ouverte sur le triheptanoïne a permis une amélioration majeure chez quelques patients, ce traitement doit être associé à une restriction en glucides dans le régime alimentaire. ^{1,6,37}

Le traitement peut se faire également par antiépileptiques en particulier la carbamazépine ou la gabapentine, par L-dopa, trihexyphénidyle ou benzodiazépines, mais ces traitements sont souvent décevants. ^{1,5,43}

d- ADCY5

Adénylate cyclase 5

Clinique

La mutation *ADCY5* peut entraîner des phénotypes paroxystiques ou non paroxystiques de mouvements anormaux.⁶

Sur le plan des mouvements anormaux non paroxystiques et le phénotype des patients *ADCY5* en général, il y a quelques caractéristiques clés telles que les mouvements hyperkinétiques avec une combinaison de chorée et de myoclonies prédominant à la face et aux membres supérieurs, l'hypotonie axiale, avec comme conséquence un retard de développement de gravité variable, celle-ci s'améliore généralement avec le temps, même si elle peut persister à l'âge adulte⁴⁸ et des fluctuations marquées¹.

Certains patients présentent également une dystonie, une spasticité, des troubles de la coordination de la marche ne rentrant pas dans le cadre d'un syndrome cérébelleux, des troubles cognitifs (troubles des apprentissages, baisse de QI aspécifique discret, déficit dans le repérage spatial ou la mémoire épisodique) ou des crises épileptiques (il a été décrit des mouvements rythmiques du chef avec des pointes bi-frontales enregistrées à l'EEG), une apraxie oculomotrice. Il a également été décrit un cas de paraparésie spastique.^{1,48}

Il peut y avoir également des troubles psychiatriques avec dépression, psychose avec délire et hallucinations auditives, Tocs.⁴⁸

Deux patients présentant une mutation *ADCY5* associée à des épisodes d'hémiplégie alternante de l'enfance dans un contexte neurologique plus complexe avec dysarthrie, hypotonie et choréodystonie non paroxystique ont été décrits par Westenberg et ses collègues.⁴

Sur le plan général, des cardiomyopathies dilatées et des décès d'origine cardiaque sans étiologie claire ont été décrit chez des patients présentant une mutation *ADCY5*.⁴⁸

La pathologie est soit stable soit très lentement progressive.^{1,6}

En plus de ces mouvements anormaux de base, beaucoup de patients ont des DP de différents types, notamment des dyskinésies nocturnes paroxystiques non épileptiques.^{1,6} Une caractéristique les différenciant des autres DP est leur caractère potentiellement douloureux.^{4,6,48}

Les accès concernent généralement le tronc avec une dystonie en flexion-extension, se compliquant d'un retrocollis et une extension des membres supérieurs⁴⁸, il peut également y avoir des mouvements balliques des membres.⁶

Les épisodes nocturnes peuvent survenir à l'endormissement et au réveil. ⁴⁹

Des études de polysomnographie suggèrent des hypopnées avant la survenue du mouvement. ⁴⁹

Ceci se complique de trouble du sommeil avec un sommeil peu efficace, même si la cause exacte de ce trouble semble varier.

Outre le sommeil, d'autres facteurs précipitants les DP ont été décrits, tel que le stress émotionnel, le rire, une pathologie intercurrente ou encore un éternuement. Parfois le café peut exacerber les dyskinésies. ⁴⁸

La durée des épisodes est de quelques minutes à plusieurs heures. ⁴⁸

Sur le plan de l'évolution de la fréquence et de la sévérité des accès, ces derniers varient sans cause apparente au cours des mois et des semaines⁶, il peut exister une aggravation au cours de la troisième décennie, qui peut persister ou régresser complètement. ⁴⁸

Génétique

Sur le plan génétique, il existe une prédominance des mutations *de novo*, les patients peuvent également présenter des mutations autosomiques dominantes et plus rarement des mutations autosomiques récessives, pour ces dernières il a été décrit une famille avec un phénotype de mouvements anormaux initialement intermittents, sans précision sur la nature paroxystique ou non de ces mouvements anormaux.^{6,48,50} Il existe une proportion importante de mutations qui sont des mosaïques génétiques du patient, ces dernières ont pour conséquence des phénotypes plus modérés. ⁵¹

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, *ADCY5* code pour l'adénylatecyclase 5 (AC5) exprimée de manière forte dans le striatum et le noyau accumbens, c'est l'isoforme d'adénylatecyclase la plus représentée dans le striatum. Les adénylatecyclases font partie de la chaîne de transduction du signal des neuromodulateurs via les récepteurs couplés aux protéines G, elles permettent la production d'AMPc. ⁵²

AC5 reçoit des signaux de plusieurs récepteurs notamment A2A (récepteur A2A de l'adénosine), D1 (récepteur stimulateur de la dopamine) et D2 (récepteur inhibiteur de la dopamine).

Les mutations semblent induire un gain de fonction de AC5 avec comme conséquence une augmentation de la production d'AMPc et une augmentation de la voie directe via D1 qui est une voie promouvant le mouvement, de plus les AC5 mutées sont peu inhibées par D2 (récepteur de la dopamine 2), ceci suggère donc une baisse de la voie indirecte, voie qui supprime le mouvement. ⁵²

Le stress peut augmenter la synthèse et libération striatale de dopamine et augmenter la sensibilité des récepteurs, ceci additionné aux conséquences des mutations gain de fonction expliquées dans le paragraphe précédent, pourrait expliquer des DP induites par le stress.

Le lien entre le sommeil et les DP chez les patients porteurs de la mutation *ADCY5* pourrait résulter du fait que les structures où sont exprimé AC5 ont un rôle dans le cycle veille-sommeil.⁴⁸

Les limites sont que la surproduction d'AMPc n'a jamais été démontrée dans des neurones. Il existe également des incertitudes, car les souris KO ont un profil hypokinétique alors que les patients présentant des mutations prédites avec perte de fonction présentent un profil hyperkinétique.⁶

Il existe probablement une action du café via l'antagonisation des récepteur A2 par ce dernier qui activent normalement AC5.⁵³

Traitement

Sur le plan thérapeutique, un bénéfice partiel a été décrit avec la tétrabénazine, le trihexyphénidyle, la DBS, la caféine, l'acétazolamide, plusieurs antiépileptiques comme le lévétiracetam, la carbamazépine (mais elle peut aggraver les mouvements) ou la gabapentine, la levocarnitine, la mélatonine, le chlordiazepoxide, le méthylphénidate,, le propranolol, la toxine pour la dystonie cervicale, le clonazépam.^{6,48,49}

Une amélioration spécifiquement des mouvements paroxystiques a été décrite pour le café, le clonazépam, le clobazam, une combinaison de trihexyphénidyle et de tétrabénazine, l'acétazolamide et la DBS.^{37,48,49,53-55}

e- ATP1A3

ATPase Na⁺/K⁺ Transporting Subunit alpha 3

Clinique

La mutation d'*ATP1A3* entraîne des anomalies cliniques faisant partie d'un spectre phénotypique large et continu qui ne cesse de croître avec des âges de début différents pour chaque phénotype.

L'encéphalopathie épileptique à début précoce débute dans les premières semaines de vie avec un retard sévère de développement, une microcéphalie secondaire et parfois des épisodes d'apnée non épileptique⁵⁶

L'hémiplégie alternante de l'enfance ou AHC débute dans les 18 premiers mois de vie avec des épisodes d'hémiplégie de durée variable entre quelques minutes et plusieurs jours déclenchés par divers facteurs, elle est associée à des épisodes paroxystiques oculaires, une dysautonomie, les symptômes disparaissent avec le sommeil, elle est associée à un retard de développement, des anomalies de l'examen neurologique inter-ictal avec une ataxie, une choréo-athétose, une dystonie, une dysarthrie. Elle est associée à une épilepsie chez 50% des patients. ⁵⁷

Il a également été décrit un phénotype avec une ataxie progressive associée à des troubles cognitifs légers et un retard de développement débutant chez le nourrisson. ⁵⁸

Le syndrome « CAPOS » associe une ataxie cérébelleuse, une aréflexie, des pieds creux, une atrophie optique et une surdité neurosensorielle, il débute dans l'enfance avec des épisodes d'ataxie cérébelleuse déclenchés par la fièvre, plus tard les symptômes s'installent de manière progressive. Ce syndrome est associé à des traits autistiques, des troubles urinaires, cognitifs, une dystonie, une arythmie cardiaque. ⁵⁷

Le syndrome « RECA » ou encéphalopathie à rechute avec ataxie cérébelleuse débute dans l'enfance avec des épisodes déclenchés par la fièvre d'hypotonie sévère, de troubles de la déglutition et mutisme, plus ou moins associés à une aréflexie, suivis d'une ataxie, d'une dysarthrie et parfois de mouvements anormaux choréo-athétosiques ou dystoniques, des séquelles peuvent subsister après les épisodes. ⁵⁹

Il a également été décrit un phénotype avec une ataxie d'installation rapide dans l'enfance, caractérisé par des épisodes d'ataxie survenant après un épisode fébrile avec une ataxie séquellaire persistante et parfois une dystonie. ⁶⁰

Le syndrome de dystonie-parkinsonisme d'installation rapide débute plutôt dans la deuxième ou troisième décennie avec une dystonie asymétrique au premier plan. Il s'installe en quelques heures ou jours et se stabilise dans le mois, avec un gradient rostro-caudal et une atteinte bulbaire. Il est déclenché par plusieurs facteurs, il est souvent associé à des troubles de l'humeur ou une psychose, des troubles cognitifs, une épilepsie peut être rarement associée. ⁵⁷

ATPIA3 a également été décrit dans une étude étudiant le génome des patients présentant une ataxie sans cause retrouvée associée à divers symptômes neurologiques et un début parfois tardif à l'âge adulte. ⁶¹

Il existe des points communs à quasiment tous les phénotypes, à savoir des symptômes neurologiques d'installation brutale avec des facteurs déclenchants, une distribution asymétrique, un gradient rostro-caudal, des signes bulbaires, des troubles cognitifs et de l'humeur. ⁵⁷

Ont également été décrits des troubles du développement, des troubles de la marche, une hypotonie, une dysarthrie, une choréo-athétose, une ataxie, des troubles du spectre autistique, une schizophrénie débutant dans l'enfance. ^{4,62}

Il peut exister également d'autres phénomènes paroxystiques : des épisodes dysautonomiques, des mouvements oculaires paroxystiques, des migraines ⁶, anarthrie ou dysarthrie. ⁴

Dans ce spectre surviennent également des DP associées à plusieurs phénotypes ou isolées, ce sont majoritairement des PNKD ou PED. ^{1,6}

Elles font partie des symptômes majeurs devant orienter vers un diagnostic de mutation *ATP1A3* définis dans une conférence de consensus en 2014, quel que soit l'âge de leur survenue. Leur caractère asymétrique, voir héli-corporel est mis en avant, mais elles peuvent être généralisées. ^{6,63}

L'hémiplégie alternante de l'enfance peut se présenter par des accès d'héli-dystonie. Ces derniers font même partie des caractéristiques clés de ce phénotype. ^{4,6,57,63}

La durée des accès est de quelques minutes à plusieurs jours. ^{4,6} La fréquence des épisodes est de plusieurs par jour à plusieurs par mois. ⁴

Les facteurs favorisants sont les émotions comme l'excitation ou les stress physiques tel l'hypothermie, l'hyperthermie, les infections respiratoires et la lumière vive. ⁴ D'autres facteurs favorisants ont également été décrits, tel que l'exercice, certains aliments, le son ou encore l'eau chaude et le café. ^{6,64}

Les épisodes hémiplégiques ou héli-dystoniques ont un gradient rostro-caudal face/cou puis membres supérieurs puis inférieurs. ⁴ Ces épisodes alternent d'héli-corporel et disparaissent pendant le sommeil. ⁴

Il existe également des épisodes ne concernant qu'un membre supérieur qui durent plusieurs heures à jours qui sont fréquemment douloureux et qui peuvent être associés à plusieurs phénotypes de *ATP1A3*, soit isolés soit associés à un phénotype d'héliplégie alternante, de mouvements anormaux constants, à un retard de développement. ⁶⁵

Des épisodes de DP ont également été décrits au cours du phénotype de dystonie-parkinsonisme d'apparition précoce. ⁵⁷

Génétique et paraclinique

Sur le plan génétique, c'est une pathologie autosomique dominante, les variants causant des phénotypes d'hémiplégie alternante de l'enfance et ceux causant le phénotype de dystonie parkinsonisme sont globalement distincts, mais certains variants causant plusieurs phénotypes ont été retrouvés. Les variants causant le syndrome CAPOS et le syndrome RECA sont homogènes.⁶

Le syndrome CAPOS et de dystonie-parkinsonisme sont transmis majoritairement de manière autosomique dominante alors que les mutations entraînant l'hémiplégie alternante de l'enfance surviennent plutôt *de novo*, quelques cas de mosaïcisme germlinal ont été décrits.⁵⁷

Sur le plan paraclinique, la biologie et l'imagerie cérébrale sont normaux.⁶⁵

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, *ATPIA3* code pour une sous unité alpha 3 de la pompe Na/K ATPase, cette dernière échange du Na pour du K à travers l'hydrolyse d'ATP et est un déterminant majeur pour le potentiel de repos des membranes.¹ La sous-unité alpha 3 est la sous unité catalytique.⁶

Dans le cerveau, la sous-unité alpha3 est exprimée seulement dans les neurones, en particulier les neurones GABAergiques des ganglions de la base et du cervelet.^{1,6}

Il pourrait y avoir un rôle du cervelet dans la genèse des DP, en effet dans plusieurs modèles, les accès dystoniques sont liés à une activité cérébelleuse aberrante transmise aux noyaux gris centraux, de plus, il a été décrit une baisse des mouvements dystoniques après l'inactivation pharmacologique du cervelet, après lésion des noyaux profonds du cervelet ou encore du noyau centro-latéral du thalamus.³⁷

Thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, les épisodes hémi-dystoniques peuvent être traités par flunarizine, un bloqueur des canaux calcique à raison de 5 à 20 mg/jour, il y a également des réponses décrites au topiramate, au régime cétoène, à l'aripiprazole, aux stéroïdes et à l'ATP per os, la L-dopa ou encore la DBS.^{5,66}

On peut également utiliser une approche non pharmacologique avec un évitement des facteurs favorisants et privilégier le sommeil lors de la survenue des épisodes, si besoin en utilisant des benzodiazépines de courte durée d'action.⁴

f- GCH-1 ou DYT5 a
GTP cyclohydrolase 1

Clinique

La mutation de *GCH-1* est généralement responsable d'une dystonie dopa-sensible, qui débute dans l'enfance aux membres inférieurs avec des troubles de la marche, elle peut être associée à des réflexes vifs, un clonus achilléen, une extension dystonique de l'hallux.

Un syndrome parkinsonien peut survenir dans un second temps ainsi qu'une généralisation de la dystonie, il n'y a classiquement pas d'atteinte cérébelleuse, cognitive, sensorielle ou dysautonomique. Une particularité phénotypique est la présence de fluctuations diurnes, ces dernières diminuent avec l'âge.^{1,67}

Il existe d'autres phénotypes : le syndrome parkinsonien dit « bénin » avec imagerie normale, bonne réponse au traitement, le syndrome parkinsonien neuro-dégénératif plus classique, la dystonie myoclonique.⁶⁷ Les patients présentant une mutation de *GCH-1* peuvent également présenter des crises oculogyres, un syndrome des jambes sans repos, un tremblement postural, une dystonie généralisée, une paraparésie spastique, une hypotonie axial et des symptômes cérébelleux.¹

Elle peut s'exprimer par des PED isolées ou au sein d'un phénotype plus complexe.^{4,68}

Quand elle s'exprime par des PED, ce sont des épisodes de 5 minutes environ avec atteinte des membres inférieurs.⁴

Génétique et paraclinique

Sur le plan génétique, la mutation responsable du phénotype PED de *GCH-1* est une mutation autosomique dominante.^{4,67} Il existe parfois des mutations de novo, la pénétrance est incomplète (87% pour les femmes et 38% pour les hommes)⁶⁷

Sur le plan paraclinique, il existe une baisse de la concentration bioptérine et de neoptérine dans le LCR, ainsi que de tetrahydrobioptérine, acide homovanillique et acide 5-hydroxyindolacétique (analyse des neurotransmetteurs)⁶⁹. On peut également mesurer l'activité de la GTPCH1 dans les monocytes stimulés par la phytohémagglutinine et les fibroblastes stimulés par des cytokines.

⁶⁷

L'IRM est normale, ainsi que le PET et SPECT avec un marquage présynaptique à la dopa, le PET au glucose retrouve un hypo-métabolisme du pont postérieur, du vermis, de l'aire motrice supplémentaire, un hypo-métabolisme des putamen, des régions prémotrices latérales et du cortex moteur.⁶⁷

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, *GCHI* est le gène de la GTPcylcohydrolase I, une enzyme permettant la synthèse de la tétrahydroptérine (BH4) à partir de GTP, qui joue un rôle dans la synthèse de la dopa et qui est un cofacteur de la tyrosine hydrolase, la tryptophane hydrolase et la phénylalanine hydrolase.⁴⁷⁰

Sa mutation se traduit par une baisse des taux de dopa dans le striatum.¹

Traitement

Sur le plan thérapeutique, de faibles doses de dopa peuvent améliorer les symptômes, Méneret et Roze proposent un test à la dopa systématique dans les PED.¹

g- PARK2 ou PARKIN

Parkin RBR E3 Ubiquitin Protein Ligase

La mutation *PARK2* est responsable d'un syndrome parkinsonien à début précoce.

La mutation *PARK2* peut se révéler par une dystonie induite par l'exercice.^{1,71}

Le début des DP peut être dans l'enfance ou à l'âge adulte.^{1,69,71}

Il peut y avoir un syndrome parkinsonien ou un syndrome des jambes sans repos associé.^{69,71}

Sur le plan paraclinique, le cas décrit par Yoshimura retrouve un Dat-scanner anormal.⁷¹

Sur le plan thérapeutique, un cas a été décrit avec une bonne réponse à des faibles doses de dopa initialement, mais avec une nécessité de majorer le traitement par la suite avec des dyskinésies induites par la dopa, contrairement au *GCH-1*.⁷¹

h- Déficit en PDH

Déficit en pyruvate déshydrogénase

Clinique

Les déficits en PDH sont associés à des tableaux cliniques très variés : encéphalopathie aigue précoce avec acidose lactique, syndrome de Leigh, parésies flasques récurrentes, ataxies récurrentes intermittentes, spasticité, dystonie, choréo-athétose, neuropathie périphérique, hypotonie, atrophie optique, ptosis, nystagmus, strabisme, crises et troubles cognitifs, retard de développement, microcéphalie et dysmorphie faciale. ^{4,6,72,73}

Les symptômes les plus fréquents sont le retard de développement et l'hypotonie. ⁷³

Sur le plan des mouvements anormaux paroxystiques, il peut y avoir des PED ou des PNKD, parfois sous forme d'épisodes héli-dystoniques, ceux-ci peuvent être isolés, mais le plus souvent sont associés à un phénotype neurologique plus complexe. ^{4,6}

Un tiers des patients de la cohorte parisienne présentent des DP, avec dans la moitié des cas des signes extrapyramidaux modérés chroniques. ⁷²

Les DP peuvent être le symptôme initial, elles peuvent débuter à l'âge adulte. ⁷² Elles concernent fréquemment les membres inférieurs. ⁷²

Elles peuvent être induites par l'exercice, mais également par le stress ou l'asthénie. ²

Il peut exister un intervalle libre de plusieurs années entre des symptômes neurologiques survenant en période néonatale et l'apparition de DP. ⁷²

Génétique et paraclinique

Sur le plan génétique, la sous unité alpha de E1 (cf. ci-dessous) est codée par le gène *PDHA1* qui est lié à l'X. ^{6,73}, sa mutation est la cause la plus fréquente de déficit en PDH. Des mutations de petite ampleur, des délétions intra-géniques et des réarrangements de tout le gène ont été rapportées. ⁶

Les mutations de *DLAT* et *PDHX1* (cf. ci-dessous) sont de transmission autosomique récessive.

Sur le plan de la corrélation génotype-phénotype, il n'existe pas de relation entre l'activité résiduelle du complexe PDH et le phénotype. Des délétions intra-géniques dans le gène *PDHX* ont également été rapportées. ⁶

Sur le plan paraclinique, les caractéristiques clés sont un hypersignal bipallidal ou une agénésie du corps calleux à l'IRM, une élévation des lactates ou un ratio lactates/pyruvate bas dans le sérum et le LCR, mais ces éléments sont inconstants. ⁶ Il existe également une baisse de l'activité PDH, mais celle-ci est difficile à mettre en évidence, surtout chez les femmes avec une inactivation de l'X dépendante du tissu. ⁷²

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, le complexe PDH est formé par trois sous-unités catalytiques : La pyruvate déshydrogénase ou E1, un tétramère composé de deux sous-unités alpha et deux sous-unités beta, codées par les gènes *PDHA1* et *PDHB1*, le cofacteur de PDHA1 est la thiamine, la dihydrolipoyl transacétylase ou E2, codée par *DLAT* et la dihydrolipoyl déshydrogénase ou E3 codée par *DLD*, il existe un composant additionnel, la protéine de liaison E3, également appelée composant X, elle est codée par *PDHX*.^{4,6,73} Le complexe PDH catalyse la décarboxylation oxydative du pyruvate avec la formation d'acétylcoenzyme A, permettant ainsi la transformation du glucose en acétylcoenzyme A, indispensable au cycle de Krebs.⁷³

Le mécanisme semblant être impliqué dans les DP est un défaut aigu d'apport énergétique.⁷²

Il pourrait également y avoir une hypothèse lésionnelle avec l'atteinte des Gpi. ³⁷

Thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, il y a une réponse au régime cétogène. De plus, une supplémentation en thiamine peut être efficace chez les patients avec une mutation *PDHA1* affectant le domaine de liaison à la thiamine ou non.^{4,6,72} Il existe une résistance aux thérapeutiques conventionnelles.⁷² Un patient a répondu au zonisamide. ⁷⁴

i- ECHS1 ou SCEH

Enoyl-Coenzyme A Hydratase, chaîne courte 1

Clinique

Sur le plan clinique, la mutation d'*ECHS1* peut engendrer un spectre clinique variable de manifestations, elle est majoritairement responsable d'un syndrome de Leigh de début précoce^{4,6,75} ou d'un syndrome Leigh-like, moins sévère avec un début plus tardif⁴.

Elle peut s'exprimer également dans 11% des cas par une acidose lactique néonatale fatale⁷⁵, et dans 10% des cas par des dystonies paroxystiques⁷⁶, un patient présentant une dystonie non paroxystique isolée a également été décrit.⁷⁷

La mutation d'*ECHS1* peut engendrer de manière fréquente (plus de 50%) des troubles du neuro-développement, des épisodes aigus d'encéphalopathie ou de troubles neurologiques, des mouvements anormaux (dystonie, ataxie, spasticité) et de manière moins fréquente une surdité neurosensorielle, une atrophie optique associée à un nystagmus, une épilepsie, une cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique, une hépatomégalie.⁷⁵

Le syndrome de Leigh est syndrome neuro-dégénératif caractérisé par un trouble du neuro-développement ainsi qu'une dysfonction des noyaux gris centraux et du tronc cérébral, il peut être causé par plus de 80 gènes.⁷⁵

Les DP sont présentes chez 10% des patients avec une mutation *ECHS1*.⁷⁵ Elles sont de type PED ou des PNKD^{4,6}, les patients présentant ce phénotype ont un neuro-développement normal. Les signes débutent en moyenne à 3.4 ans⁷⁵.

Les épisodes peuvent être de natures différentes, soit ce sont des dystonies paroxystiques des membres inférieurs avec des épisodes de quelques minutes, associées à un examen inter-ictal normal, soit ce sont des épisodes *stroke-like* d'hémi-dystonie aiguë avec après l'épisode aigu des séquelles pyramidales ou extrapyramidales.⁷⁵

Les facteurs déclenchants décrits sont l'exercice prolongé, le jeun et les épisodes fébriles.⁵

Les épisodes peuvent également être des opisthotonos paroxystiques de 30 à 50 minutes sans facteur déclenchant^{4,78}.

Génétique et paraclinique

Sur le plan génétique, les patients présentant le phénotype de PED avaient une mutation hétérozygote composite associant le variant pathogène c.518 C>T à un autre variant pathogène.^{6,75} Cette mutation est associée statistiquement au phénotype de DP.⁷⁵

Sur le plan paraclinique, il existe généralement des anomalies des acides organiques urinaires, mais ceux-ci peuvent être normaux dans les présentations avec PED.⁶

Il existe souvent une augmentation des lactates plasmatiques, une augmentation de la S-(2-carboxypropyl) cystéine et N-acétyl-S-(2-carboxypropyl)cystéine et de manière moins fréquente une baisse de l'activité PDH ou RCC (complexe de la chaîne respiratoire mitochondriale).⁷⁵

L'IRM cérébrale retrouve toujours un hypersignal T2 pallidal ^{4,6}, avec des lésions cavitaires des globus pallidus.⁷⁵ Plus rarement, il peut exister des lésions de la substance blanche, une atteinte du tronc cérébral, une atrophie ou un corps calleux fin.⁷⁵

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, le gène *ECHS1* code pour l'enzyme SCEH, l'hydratase de la chaîne courte de l'énoyl-coenzymeA, elle joue un rôle dans la 4^e étape de catabolisme de la valine, elle joue également un rôle dans la bêta-oxydation des acides gras.⁷⁵

Une hypothèse physiopathologique serait que les lésions induites dans le Gpi entraîneraient les DP.³⁷

Thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, certains patients ont répondu à des « cocktails de vitamines mitochondriales » contenant thiamine, riboflavine, carnitine, coenzyme Q-10, vitamine B6, vitamine C ^{4,6}, au régime cétogène ou encore à une régime restreint en protéines.^{76,78}

j- *HIBCH*

3-Hydroxyisobutyryl-Coenzyme A Hydrolase

Clinique

Les mutations de *HIBCH* sont une cause rare d'encéphalopathie mitochondriale de début précoce associée à une dystonie progressive⁶, elles ont également pour conséquence un syndrome de Leigh dans 100% des cas.⁷⁵

Le phénotype classique est marqué par un trouble du neuro-développement, des mouvements anormaux à type de dystonie, une ataxie, une spasticité, ces caractéristiques sont présentes dans plus de 50% des cas, les patients peuvent présenter de manière moins fréquente une atrophie optique, un nystagmus, des crises, une microcéphalie.⁷⁵

Certains patients présentent des épisodes de dégradation aiguë au cours d'épisodes fébriles.⁷⁵

Trois cas de DP ont été rapportés.^{79,80}

Les trois patients rapportés avaient un développement psychomoteur normal, les épisodes paroxystiques débutaient entre 15 mois et 3 ans, ils étaient de nature dystonique, leur distribution était soit héli-corporelle, soit des membres inférieurs, les épisodes duraient quelques minutes à quelques heures, leur fréquence était variable. Deux patients présentaient des PED et un patient des PNKD.^{79,80}

Un patient présentant une dystonie paroxystique après un épisode fébrile de diarrhées a été rapporté, pris en charge par un « cocktail mitochondrial » et un régime restreint en valine, malheureusement l'article est en chinois, nous n'avons donc pas plus d'informations.⁸¹

Génétique et paraclinique

Sur le plan génétique, deux patients ont été décrits avec une mutation homozygote et un avec une mutation hétérozygote composite faux-sens.^{79,80}

Sur le plan paraclinique, tous les patients décrits présentent des hypersignaux bipallidaux à l'IRM.^{79,80} Sur le plan biologique, il peut y avoir une augmentation des CPK, de l'ammoniémie, des lactates au cours de l'exercice, mais la biologie peut être normale.^{79,80}

Dans les mutations *HIBCH* en général, les patients présentent dans plus 50 % des cas une augmentation du taux sanguin de 3-hydroxyisobutyrylcarnitine non présente dans les mutations *ECHS1*, de manière moins fréquente il existe une baisse de l'activité PDH, de l'activité RCC (activité des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale) et une augmentation des lactates et pyruvates plasmatiques.⁷⁵

Sur le plan de l'imagerie, les patients présentent des hypersignaux des globus pallidus en T2 (cytotoxique, vasogénique ou effet T2 et ou lésion cavitaire), plus rarement des hypersignaux des noyaux caudés et des putamens, des lésions du tronc cérébral, une atrophie, une atteinte de la substance blanche et des hypersignaux des noyaux dentelés.⁷⁵

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, le gène *HIBCH* code pour l'enzyme HIBCH, la 3-hydroxyisobutyryl-coenzyme A hydrolase, catabolise la 5^e étape du catabolisme de la valine, avec en cas de mutation une accumulation de 3-hydroxyisobutyryl-carnitine et de méthacrylyl-coenzyme A.⁷⁵ La mutation d'*HIBCH* peut également entraîner des déficits dans la chaîne respiratoire mitochondriale et/ou des déficit en PDH.⁸⁰

Thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, le patient décrit par Xu et al. avait une bonne réponse clinique au régime limitant l'apport de valine associé à de la gabapentine, ainsi qu'une réponse au niveau de l'imagerie avec une amélioration des hypersignaux bipallidaux.⁷⁹

Les deux patients décrits par Spitz et al. ont bénéficié d'un protocole en cas d'infection ou de jeun à type de sérum glucosé et restriction protidique. Un des patients a été pris en charge par supplémentation en thiamine sans retour sur l'effet de ce traitement.⁸⁰

Une stratégie thérapeutique pour les mutations *HIBCH* et *ECHS1* pourrait être un régime limitant l'apport en valine, il pourrait y avoir également une supplémentation en carnitine, ainsi que l'administration de traitements détoxifiants tel la cystéamine et la N-acétylcystéine pour apporter du glutathion intra-mitochondrial.⁶

k- SLC16A2 ou MCT8

Solute carrier Family 16 Member 2

Clinique

La mutation du gène *SLC16A2* peut entraîner le syndrome de Allan-Herndon-Dudley qui est caractérisé par une hypotonie proximale, des difficultés du maintien de la tête, une hypotrophie musculaire généralisée, une microcéphalie, un retard de développement,⁴ des troubles cognitifs plutôt sévères¹, une ataxie^{4,6}, une dysmorphie (scoliose, pectus excavatum, pieds plats avec valgus, cryptorchidie, un palais vouté, un visage étroit), une lenteur, des troubles de la préhension,⁸² une épilepsie, une dystonie (dans 75% des patients de la cohorte de Remerand et al.), une choréo-athétose,^{1,82} une spasticité⁸², des complications respiratoires, orthopédiques et gastro-intestinales.⁸²

Il peut exister des formes modérées.⁸²

Les patients peuvent également présenter des PKD. Les accès sont de nature dystoniques, déclenchés par des mouvements passifs : le change, un changement de position, l'excitation, la joie, les pleurs^{4,6} ou encore des mouvements volontaires, un sursaut, des vibrations.⁸³

La durée des accès est de quelques secondes à quelques minutes.^{4,6}

Génétique et paraclinique

Sur le plan génétique, c'est une pathologie liée à l'X qui n'atteint que les hommes.^{4,6} 15% des cas en général sont liés à des délétions complètes du gène ou de plusieurs exons.⁶

Sur le plan paraclinique, le taux de T3 libre sérique est élevé.^{4,6} De manière générale, il existe également un taux de T4 abaissé ou normal, le taux de TSH est variable. Remerand et al retrouvent un ratio T3 libre/T4 supérieur à 0.75 de manière quasi constante.⁸²

L'IRM précoce retrouve souvent un retard sévère de myélinisation, qui peut s'améliorer avec le temps.^{6,82} Il existe également une atrophie cérébrale.⁸² Il a été décrit des anomalies de signal des putamens chez deux patients avec des DP.⁸⁴

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, ce gène code pour le transporteur du monocarboxylate de type 8 (MCT8), qui est nécessaire au passage transmembranaire de la forme libre de la T3 du sang vers les neurones.^{4,6}

Sa mutation a pour conséquence une baisse de T3 intracérébral et donc une hypothyroïdie centrale. Au niveau périphérique, les signes cliniques suggèrent une baisse de la disponibilité des hormones thyroïdiennes avec une discrète dysthyroïdie périphérique.⁸²

Thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, le traitement avec un analogue de la T3 (TRIAC) a montré une normalisation de la T3 libre avec une baisse des effets thyrotoxiques périphériques, mais les effets sur le neuro-développement sont encore en cours d'étude.⁶

1- KCNMA1

Potassium Calcium-Activated Channel Subfamily M Alpha 1

Clinique

La mutation *KCNMA1* peut être responsable de plusieurs atteintes neurologiques : mouvements anormaux, épilepsie, retard du neuro-développement et troubles cognitifs. ^{7,85}

Certains patients présentent également une atrophie cérébelleuse ainsi qu'une dysmorphie et une hypotonie axiale, une ataxie, des tremblements, des troubles neurosensoriels, des traits autistiques et une aréflexie. ⁸⁵

Sur le plan des mouvements anormaux, plus de la moitié des patients décrits dans la littérature avec une mutation de *KCNMA1* présentent des PNKD. ⁸⁵

L'alcool peut être un facteur déclenchant. ⁷

Les accès ont été décrits comme choréiques ou dystoniques. ⁸⁵

La durée des épisodes est de quelques secondes à quelques minutes et leur fréquence est de quelques épisodes à plusieurs dizaines d'épisodes par jour. ⁸⁵

Il a même été décrit un phénotype particulier « PNKD3 sans ou avec épilepsie généralisée » rassemblant les patients de Du et al. et les patients présentant une mutation N1053S. ⁸⁵, en effet les patients concernés présentent un phénotype similaire.

Un patient a présenté des DP se compliquant d'un status dystonicus et d'hallucinations visuelles et auditives, ainsi que de crises oculogyres. ⁸⁶

Les patients présentant des DP peuvent présenter des retards du développement et une épilepsie. ^{7,85}

Une patiente présentant des PKD isolées a été décrite. ⁸⁷

Génétique

Sur le plan génétique, c'est une pathologie avec une atteinte majoritairement de novo, hétérozygote. ⁸⁵

Sa première description a été faite en 2005 par Du et al. ils décrivent alors une famille de 13 membres présentant une épilepsie généralisée et des DP, dans cette famille 43.7% des membres présentaient des DP, 25% une épilepsie et 31.2% les deux, la transmission est autosomique dominante (la seule à notre connaissance). ⁸⁸

Certaines mutations de transmission autosomique récessive ont été décrites. ⁸⁵

Les mutations décrites sont des mutations gain ou perte de fonction.⁸⁵ Les symptômes tel que les DP semblent plus liés aux mutations gain de fonction et l'ataxie, l'hypotonie et les tremblements plus aux mutations perte de fonction.⁸⁵

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, *KCNMA1* code pour la sous unité alpha d'un canal potassique à large conductance activés par le calcium et voltage dépendant, autrement appelé canal « BK ».^{7,85}

Ces canaux sont impliqués dans la régulation de l'excitabilité neuronale, de la transmission synaptique et du tonus ou de la contraction musculaire.^{7,85}

Ils sont majoritairement activés par la concentration intracellulaire en calcium, mais un mécanisme alternatif d'activation se fait à travers un domaine S4 voltage-dépendant via la dépolarisation membranaire.⁷ En condition physiologique, leur activation nécessite les deux.⁸⁵

Les canaux « BK » réduisent l'excitabilité neuronale via une hyperpolarisation membranaire, mais leur effet dépend aussi de leur site d'expression, si c'est dans des neurones inhibiteurs ou excitateurs, la régulation de leur activation par leurs sous-unités, de plus, certains mécanismes même dans des mutations de gain de fonction pourraient entraîner une hyperexcitabilité neuronale. Compte tenu de tous ces éléments, il existe de multiples mécanismes pathologiques potentiels.⁸⁵

Thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, il existe peu de publications concernant le traitement des PNKD chez les patients porteurs de mutation *KCNMA1*, certains patients ont eu une réponse partielle au clonazépam, à l'acide docosahexaénoïque (DHA), à l'acétazolamide, une patiente a eu une réponse complète au dextroamphétamine.^{85,89} La patiente ayant présenté un status dystonicus avait bien répondu à l'antagoniste 3,4-diaminopyridine des canaux potassiques.⁸⁶

m- SCN8A

Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 8

Clinique

Cette mutation est responsable de plusieurs phénotypes sévères à modérés, les patients peuvent présenter :

- ❖ Une encéphalopathie épileptique sévère débutant dans les premiers mois de vie associée à une régression psychomotrice, des signes pyramidaux et extrapyramidaux, une cécité corticale.⁹⁰
- ❖ Divers formes d'épilepsies débutant dans l'enfance avec globalement une bonne réponse au traitement et une bonne évolution associées ou non à un retard intellectuel modéré et des signes neurologiques discrets.⁹⁰
- ❖ Ils peuvent présenter également des CIFB dans les deux premières années de vie plus ou moins associées à des DP ou encore des troubles du comportement ou cognitifs modérés plus ou moins associés à des mouvements anormaux.⁹⁰
- ❖ D'autres symptômes ont été décrits tel qu'un retard intellectuel et de développement, un TDAH, des troubles du spectre autistique, des troubles du sommeil, une hypotonie, des tremblements et myoclonies, des dystonies et dyskinésies, des ataxies et troubles de la marches.^{7,90}

Sur le plan des mouvements anormaux paroxystiques, les patients présentant des CIFB dans la cohorte de Gardella développent dans 1/3 des cas des PKD dans l'adolescence avec comme facteur déclenchant un étirement, l'initiation d'un mouvement ou un stimulus émotionnel.⁹⁰ Ces patients ont la majorité du temps un neuro-développement et une cognition normale, un examen clinique normal entre les épisodes.⁹⁰

Les mouvements anormaux présentés en association avec d'autres types d'épilepsies et la mutation *SCN8A* ne sont pas décrits comme paroxystiques.^{90,91}

Génétique

Sur le plan génétique, ce sont des mutations autosomiques dominantes, la majorité des mutations observées sont *de novo*, il a été décrit un cas de mosaïque.^{7,90} Deux mutations ont été décrites dans les CFIB : Gly1483Lys et Asn1877.⁹⁰

Physiopathologie

Sur le plan de la physiopathologie, *SCN8A* code pour la sous-unité alpha de type 8 du canal sodique voltage-dépendant, exprimée fortement dans le cortex, les noyaux gris centraux et le cervelet.^{6,7,90} Ce canal est exprimé de manière prépondérante dans le segment initial des axones où il régule la propagation et l'initiation du potentiel d'action.⁶

La majorité des mutations décrites sont des mutations faux-sens entraînant une augmentation de l'activité des canaux sodiques.⁷

Il a été enregistré un accès de PKD par vidéo-EEG avec une participation corticale ce qui pourrait suggérer un mécanisme plutôt épileptique.⁷

Des études fonctionnelles ont suggéré que les mutations de *SCN8A* pouvaient entraîner soit des gains de fonction soit des pertes de fonction, avec dans les deux cas probablement un effet pathologique.⁷

La perte de fonction entrainerait plutôt une altération cognitive et le gain de fonction plutôt une épilepsie et une encéphalopathie.^{7,90}

Mais devant le peu de mutations observées, aucune corrélation claire génotype-phénotype ne peut être suggérée de manière définitive.⁷

Thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, les patients décrits avec des PKD sont bon répondeurs à de faibles doses de carbamazépine.⁹⁰ Le traitement peut également être l'oxcarbazépine.⁶

n- TBC1D24

TBC1 Domain Family Member 24 ou Tre2/Bub2/Cdc16 (TBC)1 Domain Family Member 24 Gene

Clinique

La mutation *TBC1D24* peut être responsable de troubles variés : syndrome DOORS (surdité, onychodystrophie, ostéodystrophie, retard mental), surdité syndromique ou non syndromique, épilepsie rolandique, myoclonique ou EIEE16, myoclonies, retard de développement, déficience intellectuelle, signes neuro-dégénératifs, ataxie, spasticité, troubles extra-neurologiques.^{6,92,93}

Sur le plan des symptômes paroxystiques, plusieurs types de phénomènes ont été décrits : PED, ataxies épisodiques et hémiplésies alternantes. ^{6,93}

Les patients présentant des PED décrits dans la littérature présentent de manière systématique une épilepsie majoritairement focale, répondant très bien au traitement, avec un arrêt des crises à l'âge adulte, ils peuvent également présenter des anomalies de l'examen inter-ictal, majoritairement un nystagmus et un tremblement, mais aussi un syndrome cérébelleux, des myoclonies, un retard de développement. ^{92,93}

Les PED sont déclenchées par l'exercice physique, elles peuvent être généralisées ou focales, le début des signes se fait dans l'enfance. ⁶D'autres facteurs favorisants ou déclenchant ont été décrits : le stress, la chaleur, l'utilisation prolongée d'un ordinateur, la privation du sommeil, l'excitation, la fatigue ^{92,93}

L'exercice physique déclenchant les PED peut être variable, plusieurs cas de dyskinésies oro-faciales ou de la voix ont été décrits suite au chant, la parole, le fait de mâcher. ^{92,93} Il a été décrit un cas avec une aura. ⁹²

Les épisodes ont tendance à s'arrêter dans l'enfance mais peuvent persister à l'âge adulte avec une fréquence moindre. ⁹³

Génétique

Sur le plan génétique, c'est une pathologie autosomique récessive avec des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites. Les PED pourraient survenir dans le cadre de mutations faux-sens. ⁶

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, le gène code pour une protéine présynaptique qui joue un rôle dans le transport des vésicules, un de ses domaines régulerait l'exo- et l'endocytose, un autre serait détecteur du stress oxydatif. ^{6,93} La mutation de *TBC1D24* entraînerait une altération de l'endocytose et une majoration du compartiment endosomal dans les neurones avec comme conséquence une baisse de la neurotransmission spontanée. ⁹⁴

Une étude montre que les mutations de *TBC1D24* jouent un rôle dans le développement et la survie neuronale et qu'elles ont comme conséquence une perte de fonction allélique. ⁹⁴

Il pourrait y avoir un rôle du cervelet dans la physiopathologie, du fait de la coexistence de phénotypes cliniques cérébelleux et de DP. ³⁷

Thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, les épisodes paroxystiques peuvent être améliorés en évitant les facteurs déclenchant, elles peuvent potentiellement être améliorées également par la carbamazépine ou le clonazépan.^{92,93}

Une stratégie thérapeutique ciblée pourrait être envisagée avec des agents antioxydants associés à des agents ayant une action sur les lipides.⁹³

o- GNAOI

G protein Subunit Alpha o1

Clinique

Les mutations *GNAOI* peuvent s'exprimer avec des phénotypes variables allant de l'encéphalopathie épileptique à un syndrome hyperkinétique sévère de début précoce (début moyen à 2 ans) caractérisé par une chorée, une dystonie et des dyskinésies oro-faciales, des myoclonies ont également été décrites.⁹⁵

80% des patients avec une mutation *GNAOI* présentent des mouvements anormaux⁹⁵

Une caractéristique clé des patients présentant une mutation *GNAOI* est la présence de phénomènes d'exacerbation avec des status dystonicus mettant en jeu le pronostic vital, les patients présentant un phénotype choréo-athétosique ont plus de risque d'en développer.^{95,96}

Outre les mouvements anormaux, les patients ont fréquemment un handicap moteur, une épilepsie (47.8%) (de présentation variable : focale, syndrome de West, généralisée, encéphalopathie épileptique), un retard de développement et intellectuel, des troubles de l'alimentation, du langage et respiratoires⁹⁵, une hypotonie.^{96,97}

Certains patients peuvent présenter un sursaut exacerbé quand ils sont nourrissons.⁹⁶

Les exacerbations semblent être associées chez certains patients à des DP.^{37,98,99}

Danti et al décrivent en 2017 3 patients développant dans l'enfance une dystonie avec des épisodes de choréo-athétose paroxystique en cluster d'une durée de quelques minutes à plusieurs mois favorisés par la fièvre, une pathologie intercurrente, l'émotion, le mouvement volontaire ou l'intention de mouvement, compliqués de dysautonomie, rhabdomyolyse, sueurs et déshydratation.⁹⁸

En 2016, Ananth et al décrivent 2 jumeaux dont les mouvements anormaux étaient initialement intermittents, dont un qui présentait des épisodes de 5 à 30 minutes de chorée quotidiens associés à une tachycardie, hyperthermie et diaphorèse, ainsi qu'une patiente présentant des « exacerbations » de ses mouvements anormaux avec comme facteurs déclenchant une infection, l'excitation, le stress, l'exonération, d'une durée de quelques minutes à quelques heures associées à une diaphorèse, de la fièvre, une tachycardie.⁹⁹

Schirinzi et al décrivent en 2019 deux patients présentant des mouvements anormaux présentés comme des DP, une patiente présente ces épisodes après l'âge de un an à type de chorée et de ballisme paroxystique dans un contexte d'épilepsie focale, d'hypotonie, de retard de développement, favorisés par des stimuli douloureux, des infections, améliorés par le clonazépam. Une autre patiente présente des épisodes paroxystiques de dystonie et de dyskinésies de 3 à 10 minutes plusieurs fois par jour induits par des stimuli ou par l'action dans un contexte d'épilepsie, de retard de développement et d'hypotonie, améliorés par une combinaison de lamotrigine, valproate, trihexyphénidyle et mélatonine.⁹⁵

Dans les autres cas rapportés les phénomènes sont plutôt décrits comme des exacerbations et il est difficile de déterminer s'il s'agit de phénomènes paroxystiques ou pas.

Les patients présentant des mouvements anormaux paroxystiques présentent tous une hypotonie et un retard de développement sévère sans langage acquis, un développement moteur quasi nul avec parfois l'absence de tenue de tête, des mouvements anormaux constants à type de dystonie ou de chorée et de ballisme, ils nécessitent quasiment tous des admissions répétées en réanimation, ils peuvent également présenter une épilepsie, des comportements d'automutilation, une anxiété, une microcéphalie.^{98,99}

Génétique et paraclinique

Sur le plan génétique, 90% des variants sont retrouvés dans l'exon 6 et 7, plusieurs types de mutations sont retrouvés. Pour le moment les corrélations génotype-phénotype sont mal comprises, même si les mutations avec perte de fonction semblent donner plutôt un phénotype épileptique et celles avec gain de fonction un phénotype plutôt de mouvements anormaux.^{37,95}

Sur le plan paraclinique concernant les patients avec une mutation *GNAO1*, il a été décrit des anomalies de la substance blanche dans 39.1% des cas, des hypodensités pallidales dans 6.5% et une atrophie corticale dans 45.7% des cas.^{95,96} Il a également été décrit un patient avec des

hypodensités thalamiques.⁹⁶ Il a été décrit un cas avec un hypersignal diffusion dans les capsules internes et le splénium du corps calleux.⁹⁷

L'imagerie peut être normale.^{95,96}

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, *GNAO1* code pour une sous-unité alpha de la protéine de liaison hétéro-trimérique au nucléotide de la guanine (Go protéine), qui est une protéine membranaire responsable de la transduction du signal et est exprimée de manière importante dans le système nerveux central. Les protéines Go modulent le signal inhibiteur de plusieurs neurotransmetteurs notamment GABA, l'adénosine et la dopamine en étant couplées aux récepteurs couplés aux protéines G. Il pourrait y avoir une inhibition des canaux calciques ou directement un blocage de la libération des neurotransmetteurs au niveau synaptique.^{95,100}

Cette protéine jouerait également un rôle dans la voie dépendant de l'AMPC en interagissant avec une protéine kinase dépendante de l'AMPC ou en inhibant les adénylates cyclases.^{37,100,101}

Ce qui reste peu élucidé est le fait que certains patients présentant des mouvements anormaux dans la cohorte de Schirinzi ont une mutation entraînant une fonction normale de la protéine, on ne comprend donc pas très bien le mécanisme physiopathologique.

Thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, la réponse au traitement médical est pauvre, le traitement médical contrôle de manière satisfaisante les mouvements anormaux de 21.74% des patients dans la cohorte de Schirinzi. Le traitement médicamenteux le plus efficace et le plus utilisé est la tétrabénazine, des effets variables ont été rapportés avec le phénobarbital, les benzodiazépines, la L-dopa, les neuroleptiques (halopéridol, rispéridone) et les antiépileptiques (topiramate, carbamazépine, valproate).

La stimulation cérébrale profonde est utilisée dans les cas sévères réfractaires au traitement médicamenteux, elle permet une diminution de la sévérité et de la fréquence des exacerbations, sans pour autant obtenir une rémission complète, elle pourrait être proposée précocement dans les cas sévères pour prévenir les exacerbations parfois fatales.^{96,102,103} Il a été décrit un cas de pallidotomie.⁹⁵

p- FGF14 ou SCA 27

Fibroblast Growth Factor 14

L'Ataxie spinocérébelleuse de type 27 s'exprime par un tremblement d'apparition précoce, un syndrome cérébelleux plus tardif, des troubles cognitifs, des symptômes psychiatriques, des dyskinésies oro-faciales, des symptômes extrapyramidaux, elle peut également se présenter par des ataxies épisodiques.^{6,104,105}

Il a été décrit dans la littérature un cas de PNKD et deux autres patients présentant possiblement des DP.^{104,105}

Un premier patient décrit par Shimojima en 2012 présentait des épisodes de 5 minutes favorisés par les pleurs, plusieurs fois par semaine, caractérisés par un plafonnement du regard sans rupture de contact et des mouvements choréïques généralisés.¹⁰⁴ Un retard mental modéré était associé, l'examen inter-critique était normal.¹⁰⁴

Un des patients décrit par Piarroux et al. présentait des épisodes d'ataxies épisodiques et des épisodes de dystonie paroxystique d'un membre inférieur durant plusieurs heures favorisés par l'asthénie ou une pathologie intercurrente, ainsi que des troubles des apprentissages et un retard de langage, un tremblement d'action. L'autre patient a présenté à priori des épisodes dystoniques des membres avant l'âge de un an associé à un tremblement postural et des troubles de la motricité fine et un nystagmus.¹⁰⁵

Sur le plan génétique, sa transmission est autosomique dominante.⁶

Sur le plan physiopathologique, l'ataxie spinocérébelleuse de type 27 est due à une mutation du gène du facteur de croissance 14 des fibroblastes, le FGF14, celui-ci est exprimé de manière importante dans le système nerveux central, surtout dans les cellules de Purkinje. Il joue un rôle dans l'excitabilité neuronale via la régulation du canal calcique Cav2.1 présynaptique et les canaux Nav1.2 et Nav1.6 qui sont des canaux sodiques voltage dépendants, dans la transmission synaptique, ainsi que dans la plasticité synaptique et la neurogénèse de l'hippocampe.^{6,105}

q- Autres causes génétiques

Certains gènes habituellement responsables d'ataxie épisodique comme le FGF14 peuvent également être responsables de DP.

KCNA1 ou Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily A member 1

Les mutations de *KCNA1* sont habituellement responsables d'une ataxie épisodique associée à des myokymies faciales ou des membres d'apparition plus tardive, alors appelée ataxie épisodique de type 1.⁶ Cette dernière peut avoir des présentations atypiques, notamment avec l'absence de myokymies, des dyspnées paroxystiques, une neuromyotonie isolée sévère, une susceptibilité à l'hyperthermie maligne, une cataplexie avec comme facteur déclenchant l'exercice physique, des spasmes musculaires ou une raideur, des myokymies intermittentes.⁶ D'autres symptômes peuvent être associés tels qu'un retard de développement, des troubles cognitifs, une choréo-athétose, une neuromyotonie ou une ataxie cérébelleuse progressive⁶.

Certaines familles avec des mutations *KCNA1* présentent des PKD.^{87,106}

SACS ou Sacsin Molecular Chaperone

Les mutations du gène *SACS* entraînent habituellement l'ataxie spastique autosomique récessive de Charlevoix-Saguenay, une pathologie à début précoce d'aggravation progressive, caractérisée par une ataxie cérébelleuse, une neuropathie périphérique, une atteinte pyramidale. Elle peut être associée à une épilepsie, une paraplégie spastique, un déclin cognitif, des anomalies supratentorielles, une ataxie plus tardive ou des signes pyramidaux modérés.¹⁰⁷

Lu et al. décrivent deux patients présentant des PKD en plus d'un phénotype d'ataxie de Charlevoix-Saguenay autosomique récessive, avec un patient présentant une mutation hétérozygote composite et un patient présentant une mutation homozygote dans le gène *SACS*, les symptômes ont bien répondu à la carbamazépine.¹⁰⁷

SCA8 ou ataxie spinocérébelleuse de type 8

L'ataxie spinocérébelleuse de type 8 est une pathologie autosomique dominante responsable d'une expansion de triplet CTA ou CTG dans les gènes *ATXN8* et *ATXN8OS*.

C'est une pathologie à début tardif d'évolution lentement progressive, elle est responsable habituellement d'une ataxie stato-cinétique débutant à l'âge adulte associée à une dysarthrie et un nystagmus.¹⁰⁸

Un patient présentant une ataxie et une chorée progressive associée à des PKD a été décrit dans la littérature.¹⁰⁸

Ses dyskinésies ont débutées à 10 ans, elles étaient caractérisées par des épisodes brefs, hémicorporels gauche, pluri-hebdomadaires.¹⁰⁸

Leuco-encéphalopathie CLCN2

La leuco-encéphalopathie *CLCN2* est une pathologie rare autosomique récessive, elle entraîne une perte de fonction du canal chlore 2, son expression clinique et son âge de début sont variables. Elle s'exprime de manière prépondérante par un syndrome cérébelleux, d'autres caractéristiques peu spécifiques sont les céphalées ou les troubles cognitifs et des apprentissages. Elle peut également entraîner de manière plus spécifique une rétinopathie et une infertilité masculine.¹⁰⁹

L'imagerie retrouve des hypersignaux T2 confluents, symétriques, intéressants en particulier le bras postérieur de la capsule interne et les pédoncules cérébelleux moyen.¹⁰⁹

Un patient présentant des PKD répondant à la carbamazépine dans un contexte de mutation *CLCN2* homozygote a été rapporté.¹¹⁰

CLCN1 ou Chloride Voltage-gated Channel 1

La mutation *CLCN1* est habituellement responsable d'une myotonie congénitale. Deux patients ont été décrits dans une cohorte chinoise avec des phénomènes présentés comme PKD associé à une mutation *CLCN1*, en effet ils présentaient des épisodes brefs, induits par le mouvement, à raison d'une dizaine d'épisodes par jour, à type de raideur du membre inférieur concerné.¹¹¹ Il existe quelques limites pour conclure à des PKD, en effet ces patients n'ont pas bénéficié d'EMG, ils ont une réponse modérée à la carbamazépine, un patient a des dyskinésies favorisées par le froid.

En 2018, un patient présentant des symptômes similaires avec une mutation *CLCN1* a été décrit, mais il présentait des décharges myotoniques à l'EMG, les auteurs soulignent alors les éléments allant à l'encontre d'un diagnostic de PKD pour ces phénomènes présents dans un contexte de mutation *CLCN1* : raideur survenant seulement dans le membre concerné par la contraction

musculaire, survenant directement après le stimulus, sans chorée, nécessitant un repos prolongé avant sa survenue, l'absence d'aura associée.¹¹²

Au total, la mutation de *CLCNI* semble être un diagnostic différentiel de PKD.¹¹²

DEPDC5 ou DEP Domain Containing 5

Les mutations dans le gène *DEPDC5* entraînent habituellement une épilepsie. Il a été identifié une famille présentant des PKD, mais la mère de l'individu présentant des DP avait des pointes bitemporales à l'EEG en plus de phénomènes évocateurs de DP.

Dans ce contexte, il est difficile de conclure à des PKD, il serait préférable d'avoir de nouvelles données.⁸⁷

CHRNA4 ou Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 4 Subunit

Les mutations dans le gène *CHRNA4* sont habituellement responsables d'une épilepsie autosomique dominante du lobe frontal, une famille avec certains membres présentant des PKD et certains des «convulsions fébriles plus » a été décrite.¹¹³

Déficit en sépiaptérine réductase

Le déficit en sépiaptérine réductase est une pathologie dopa-sensible due à une mutation du gène *SPR* entraînant des troubles neurologiques sans hyperphénylalaninémie associée. Celui-ci entraîne habituellement des fluctuations diurnes, une hypotonie, des épisodes de plafonnement paroxystique du regard, un retard de développement et des troubles cognitifs, des troubles du sommeil, une ataxie, une atteinte pyramidale, une hypersomnie, une dystonie, un tremblement, un parkinsonisme, une dysautonomie, une faiblesse et des troubles du comportement.¹¹⁴

Il semble exister une triade précoce avec des mouvements d'élévation paroxystique du regard, une dystonie paroxystique et une hypotonie.

Sur le plan thérapeutique, la majorité des patients sont traités avec une combinaison de L-dopa et de 5-hydroxy-tryptophane.^{114,115}

PDEA10 ou Phosphodiésterase 10A

La mutation de *PDEA10* entraîne habituellement une chorée de début précoce non paroxystique. Un patient présentant des PNKD a été décrit. C'est une mutation autosomique récessive.

La Phosphodiésterase 10 A est quasiment exclusivement exprimée dans le striatum, elle dégrade l'AMPc.^{116,117}

PDE2A ou Phosphodiésterase 2A

Une mutation du gène *PDE2A* a été décrite chez plusieurs patients avec des DP. C'est un gène codant pour une phosphodiésterase.

Les DP sont associées à un retard de développement, des troubles cognitifs, une épilepsie ou des anomalies EEG, des mouvements anormaux constants à type de choréo-dystonie.¹¹⁸

Le début des DP se fait dans l'enfance, les épisodes ont une fréquence importante, jusqu'à plus de 100 épisodes par jour, la durée des épisodes est de quelques secondes à quelques minutes, les facteurs déclenchant sont les mouvements brusques, le stress émotionnel, les stimuli sensoriels soudains, il peut ne pas y avoir de facteur déclenchant et les épisodes peuvent survenir au cours du sommeil. Il existe une hypotonie axiale et des dyskinésies de la sphère orale.¹¹⁸

Sur le plan génétique, il s'agit d'une mutation autosomique récessive.¹¹⁸

Sur le plan physiopathologique, la phosphodiésterase 2A est exprimée dans le système nerveux central, elle hydrolyse l'AMPc et le GMPc. Sa mutation semble entraîner une accumulation d'AMPc via un mécanisme de perte de fonction. Elle est également exprimée dans la mitochondrie avec un rôle dans la régulation de la chaîne respiratoire.¹¹⁸

Sur le plan thérapeutique, les DP sont résistantes à un traitement médical par antiépileptiques. Un patient traité par DBS sans amélioration majeure a été décrit dans la littérature.¹¹⁸

Maladie de Fahr

La maladie de Fahr était initialement considérée comme une cause secondaire de DP. Elle est responsable de calcifications intracérébrales présentes de manière prépondérantes dans les noyaux gris centraux, le thalamus, le cervelet, les zones sous-corticales.

Elle peut s'exprimer sur le plan clinique par des mouvements anormaux : syndrome parkinsonien, dystonie, tremblements, chorée, des troubles cognitifs et psychiatriques, certains patients sont asymptomatiques.^{119,120}

Plusieurs cas de PKD ou PNKD ont été décrits.^{119,121}

La symptomatologie débute majoritairement dans l'adolescence, mais parfois aussi dans l'enfance.^{119,120}

Sur le plan génétique, sa transmission est autosomique dominante, les gènes identifiés sont *SLC20A2*, *PDGFB*, *PDGFRB*, *MYORG* et *XPRI*, les quatre premiers ont été décrits chez des patients avec des DP.^{119,120,122}

Sur le plan paraclinique, le bilan phosphocalcique, le dosage de la PTH et de la phosphatase alcaline sont normaux.¹¹⁹ Le scanner retrouve des calcifications dans la plupart des cas, même si elles peuvent parfois ne pas être présentes.¹¹⁹

Sur le plan physiopathologique, les mouvements anormaux pourraient être dus à l'atteinte lésionnelle induite par les calcifications, mais également par un mécanisme de dysfonction protéique ou de transduction du signal secondaire aux mutations.¹¹⁹

Sur le plan thérapeutique, les patients répondent bien à de petites doses de carbamazépine.^{119,120}

Certaines pathologies métaboliques génétiques qui peuvent entraîner des DP.

Maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une pathologie de transmission autosomique récessive due à la mutation du gène *ATP7B*, elle entraîne une accumulation de cuivre. Elle peut s'exprimer sur le plan neurologique par plusieurs types de mouvements anormaux, elle peut également entraîner des troubles psychiatriques, hépatiques et d'autres atteintes systémiques.^{123,124}

Plusieurs patients présentant des DP ont été décrits dans la littérature.

Un patient présentait des PNKD de manière isolée, améliorées par le tabac, avec des accès brefs de dystonie hémicorporelle, l'imagerie était normale, la trientine a permis une amélioration des accès.¹²³

Un patient présentait des PKD accompagnées d'autres symptômes neurologiques, il présentait une aura, les symptômes se sont amendés sous oxcarbazépine.¹²⁴

Ces deux patients ont présenté les symptômes à l'âge adulte.

Syndrome de Lesch-Nyhan

Le syndrome de Lesch-Nyhan est une pathologie récessive lié à l’X induite par une mutation du gène *HPRT1* entraînant un déficit de la phosphoribosyltransférase de l’hypoxanthine-guanine.

Sur le plan paraclinique il existe une hyperuricémie.

Sur le plan clinique, les patients peuvent présenter des troubles neurologiques, cognitifs, comportementaux, des coliques néphrétiques, une anémie, une arthrite goutteuse.

Certains variants entraînent un phénotype clinique moins sévère, avec notamment l’absence d’automutilation.^{125,126}

Un patient présentant des PKD a été décrit, avec une atteinte dystonique des membres inférieurs, les traitements par antiépileptiques n’ont pas été efficaces.¹²⁵

Leucinose ou maladie des urines sirop d’érable

La Leucinose est une pathologie autosomique récessive rare due à une mutation des gènes codant pour des sous-unités du complexe 2-cétoacide déshydrogénase de la chaîne ramifiée. Elle peut se présenter avec divers symptômes notamment des troubles de l’alimentation, des anomalies du tonus, une somnolence, une odeur sirop d’érable des urines, des convulsions, une hypoglycémie, un coma et une défaillance multi-viscérale.¹²⁷

Un patient présentant des PNKD accompagné d’irritabilité avec des épisodes favorisés par la fièvre a été décrit. Ces épisodes ont bien répondu à un régime alimentaire, mais il n’y a pas eu de réponse avec le valproate.¹²⁸

Déficit en GABA transaminase

Le déficit en GABA transaminase est une pathologie autosomique récessive rare liée à une mutation du gène *ABAT*. Le phénotype habituel est une encéphalopathie épileptique sévère, un retard de développement, une somnolence, une hypotonie, une cécité corticale, il a également été décrit des cas de chorée, habituellement la survie est de moins de 10 ans.¹²⁹ Une famille avec 2 sœurs présentant des PNKD débutant dans l’enfance et l’âge adulte a été décrite, les épisodes étaient accompagnés de somnolence, ils étaient favorisés par l’asthénie, les émotions, la fièvre, l’eau chaude et duraient jusqu’à 10 minutes.¹²⁹

Elles avaient également un retard de développement, une épilepsie, une ataxie, leur IRM retrouvait des hypersignaux thalamiques et de la partie supérieure du tronc. L’EEG inter-critique était anormal.¹²⁹

Sur le plan paraclinique, l'imagerie retrouve classiquement une hypo-myélinisation, des hypersignaux T2, un hypersignal diffusion de la capsule interne ou du tronc ¹²⁹.

Une piste pour le traitement serait le flumazénil. ¹²⁹

Acidurie 4 hydroxy-butyrique ou déficit en succinate-semi-aldéhyde déshydrogénase

L'acidurie 4 hydroxy-butyrique est une pathologie autosomique récessive due à une mutation du gène *ALDH5A1*.

Elle s'exprime habituellement par une ataxie, une hypotonie, un retard de développement, un déficit intellectuel, des troubles du comportement, une hyporéflexie et une épilepsie.¹³⁰ Certains patients peuvent présenter des mouvements choréiques et/ou athétosiques, une dystonie, des myoclonies. ¹³¹

Deux patients d'une même famille présentant des PED ont été décrits. ¹³¹

Ces PED ne sont pas isolées mais surviennent en association avec d'autres symptômes neurologiques et extra-neurologiques.

Sur le plan physiopathologique, elle a un impact sur la voie catabolique de GABA, induisant une accumulation d'acide 4-hydroxy-butyrique. ¹³¹

Sur le plan thérapeutique, un des patients a bien répondu au vigabatrin. ¹³¹

Les migraines hémiplégiques sont un sous-type de migraine avec aura, elles peuvent être familiales ou sporadiques.

Les mutations dans les gènes responsables de migraines hémiplégiques peuvent être responsables de phénotypes de DP.

ATP1A2 ou ATPase Na⁺/K⁺ Transporting Subunit Alpha 2

Les mutations du gène *ATP1A2* sont habituellement responsables de la migraine hémiplegique de type 2. D'autres phénotypes ont été décrits : convulsions infantiles familiales bénignes (CIFB), torticolis paroxystique bénin de l'enfance, hémiplegie alternante et migraine basilaire familiale. ¹³²

Une famille présentant un phénotype d'hémiplégie alternante de l'enfance associé à des crises d'épilepsies, un retard mental, ainsi que des épisodes de DP a été décrite. Ces DP n'ont pas de facteur déclenchant, elles durent quelques minutes, les épisodes peuvent être accompagnés d'autres signes tel qu'une dysautonomie, des mouvements oculaires paroxystiques, elles sont plutôt hémi-corporelles, elles débutent dans l'enfance, le traitement par flunarizine semble avoir une efficacité. ^{133,134}

Deux patients présentant des migraines hémiplégiques intégrant des épisodes de DP au cours de l'aura ont été décrits. Ces épisodes duraient moins de 10 minutes, ils pouvaient être douloureux, sur le plan thérapeutique soit il n'y a pas eu de traitement testé, soit aucun n'a été efficace. ¹³²

SCN1A ou Sodium Voltage-Gate Channel Alpha Subunit 1

Les mutations du gène *SCN1A* habituellement responsables de phénotypes épileptiques et de la migraine hémiplégique familiale de type 3. D'autres phénotypes ont été décrits : migraine basilaire et cécité monoculaire brutale transitoire au changement de luminosité. ¹³²

Deux patients présentant des migraines hémiplégiques intégrant des épisodes de DP au cours de leur aura ont été décrits. Les épisodes avaient débuté dans l'enfance, étaient douloureux, focaux, une des patientes avait également une mutation NOTCH 3, une des patientes a bien répondu à la Lamotrigine. ¹³²

CACNA1A ou Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1A

Le gène *CACNA1A* code pour la sous-unité alpha 1A du canal calcique voltage dépendant de type P/Q. les mutations de ce gène peuvent entraîner un phénotype d'ataxie spinocérébelleuse, de migraine hémiplégique familiale, d'encéphalopathie épileptique précoce, d'ataxie épisodique, d'élévation paroxystique du regard, de torticolis paroxystique bénin de l'enfance, de retard de développement. ^{117,135}

Un patient présentant depuis ses 9 ans des épisodes de DP induits par le stress ou l'exercice prolongé a été décrit. Ces épisodes avaient une durée de 5 à 30 minutes, ils débutaient par une marche spastique ou une dysmétrie suivie de mouvements involontaires des quatre membres. ¹³⁵

En dehors des épisodes paroxystiques, il avait un syndrome cérébelleux, une spasticité.

La mutation était hétérozygote. ¹³⁵

Deux patients présentant des épisodes de DP au cours des auras de migraine hémiplégique ont également été décrits. Des traitements par valproate, lamotrigine et topiramate ont montré leur efficacité. ¹³²

Neuroacanthocytose

La Neuroacanthocytose est une pathologie génétique entraînant une dysfonction érythrocytaire avec des globules rouges spiculés les « acanthocytes ». Elle peut être responsable de divers symptômes neurologiques : ataxie, chorée, neuropathie ou encore un syndrome Huntigton-like.

136

Une patiente avec des PNKD a été décrite, ses épisodes avaient débutés à l'âge de 42 ans, avec une choréo-dystonie à début focal et de généralisation secondaire, elle présentait un phénomène d'aura, elle avait plusieurs épisodes par jour qui duraient des quelques secondes à quelques minutes, les facteurs favorisants étaient le stress et le froid, elle présentait une chorée discrète, une dysarthrie des troubles de la marche entre les épisodes, ses épisodes ont bien répondu à la carbamazépine. ¹³⁶

Une autre famille a été décrite en 2004, deux membres présentaient des PED, ayant débutés dans la petite enfance, avec une bonne réponse au régime cétogène. Ces deux patients ne présentaient à priori pas d'anomalie de l'examen clinique entre les épisodes. ¹³⁷

LMX1B ou LIM Homeobox Transcription Factor 1 Beta

La mutation du gène *LMX1B* est responsable habituellement du syndrome Nail-patella.

Il est caractérisé par des anomalies morphologiques des ongles, des articulations, des os, et du parenchyme rénal entraînant une protéinurie, une glomérulonéphrite, un syndrome néphrotique. Les patients peuvent également présenter des symptômes neurologiques : épilepsie, polyneuropathie ainsi que des troubles du comportement et des symptômes psychiatriques. ¹³⁸

Bech et al décrivent en 2020 une famille sur 5 générations avec 13 membres présentant des PNKD. Les PNKD n'étaient pas isolées, mais associées au syndrome nail-patella, ainsi qu'à des migraines et des dépressions.

Elles s'expriment par une dystonie de la face, prédominante aux yeux avec un blépharospasme et au nez, pouvant s'étendre à la région oro-pharyngée. ¹³⁸

Le début des signes se fait dans la petite enfance. Les facteurs déclenchants sont des stimuli sensoriels sur le visage tel que le vent, de l'eau, le passage des cheveux. Les épisodes ont une durée de quelques secondes à quelques minutes, la fréquence des épisodes est de plusieurs par jour. Ils peuvent être contrôlés par des gestes antagonistes. ¹³⁸

Sur le plan génétique, c'est une mutation autosomique dominante.

Sur le plan thérapeutique il a été décrit une réponse partielle à la carbamazépine, le clonazépan et le baclofène. ¹³⁸

r- *Tableau récapitulatif - Causes génétiques de dyskinésies paroxystiques*

Nous proposons en Annexe 2 un tableau récapitulatif de toutes les causes génétiques de DP.

D- Causes lésionnelles ou supposées lésionnelles non liées à un facteur génétique

Il existe peu de littérature sur les causes lésionnelles non liées à la génétique, la dernière revue de la littérature consacrée à ces causes date de 2002. ¹³⁹

Blakeley et Jankovic rapportent alors une fréquence de 22% de ces causes « secondaires » dans toutes les DP. ¹³⁹ Mais cette fréquence est calculée à partir de patients entre 1981 et 2000 sur un centre.

Il existe un biais probable de publication des cas de DP non liés à la génétique, de plus la plupart des cas rapportés le sont avant l'ère de la génétique, il n'est pas exclu que certains cas rapportés soient en réalité liés à une mutation génétique et non à la cause secondaire citée.

Un tableau récapitulatif des causes lésionnelles ou supposées lésionnelles non liées à un facteur génétique est présenté en Annexe 3, ces causes sont majoritairement acquises.

E- Justification de l'étude

1- Intérêt de l'étude

Compte tenu des avancées génétiques, avec de plus en plus de mutations connues pouvant engendrer des DP, avec des présentations cliniques très variables même pour deux patients ayant la même mutation, compte tenu du fait que le diagnostic n'est pas toujours immédiat et que ces pathologies peuvent être rencontrées par les neurologues et neuro-pédiatres en consultation, il serait intéressant de définir une conduite à tenir avant le diagnostic concernant la démarche étiologique et la prise en charge thérapeutique.

Les démarches diagnostiques et thérapeutiques ont déjà été abordées dans certaines études, mais du fait de l'évolution de la science, il serait intéressant de compléter ces données.^{1,2,5,9,12}

De plus, il serait intéressant de décrire la cohorte de patients de Montpellier d'un point de vue épidémiologique et de mettre en évidence d'éventuels éléments nouveaux.

2- Objectif principal

Notre objectif principal est de décrire la présentation clinique et la réponse au traitement en fonction de la pathologie présentée.

3- Objectifs secondaires

Notre objectif secondaire est de proposer une prise en charge diagnostique et thérapeutique en amont des résultats génétiques à travers un arbre diagnostic en s'appuyant sur les données de l'étude et de la littérature.

II- MATERIEL ET METHODES

A- Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de novembre 2008 à novembre 2020, monocentrique, réalisée au CHU de Montpellier dans les services de neurologie et de neurologie pédiatrique.

L'accord de l'IRB de Montpellier (Comité local éthique recherche) a été obtenu le 17/12/2020, le numéro d'obtention est le IRB-MTP_2020_12_202000677.

B- Population

1- Critère d'inclusion

Les patients ont été sélectionnés à partir de la file active des seniors de neurologie et de neurologie pédiatrique de novembre 2008 à novembre 2020.

Les patients inclus ont présenté un ou plusieurs accès de DP isolés ou associés à d'autres symptômes paroxystiques ou chroniques.

La présence ou l'absence d'accès de DP est jugée en fonction de la description des accès faite dans les courriers selon Erro et Bhatia 2019⁴ :

- ❖ Episodes intermittents de dystonie et/ou de mouvements choréiques, balliques ou une association de ces mouvements
- ❖ Sans perte de connaissance
- ❖ Ceci n'inclus pas l'exacerbation d'une symptomatologie déjà présente ou des symptômes qui fluctuent tels les tics, les crises d'épilepsie, les crises de tétanie, la neuromyotonie, les paralysies périodiques, les dystonies de fonction ou les ataxies épisodiques.
- ❖ Attention, les pathologies précédemment citées peuvent être associées aux DP.

2- Critères d'exclusion

Certains patients ont été exclus, ceux présentant : des mouvements anormaux somatoformes, une dystonie transitoire de la petite enfance ou des torticolis paroxystiques bénins du nourrisson.

C- Recueil des données

Les informations concernant les patients ont été recueillies dans le dossier patient de Dxcare à l'aide d'un formulaire standardisé. Cf. Annexe 1

Les traitements médicamenteux ou non médicamenteux considérés comme efficaces sont ceux ayant permis une diminution significative voire un arrêt des épisodes de DP selon l'appréciation du praticien.

A contrario, les traitements considérés comme non efficaces sont ceux n'ayant pas permis une diminution significative des épisodes selon l'appréciation du praticien.

Les données ont été enregistrées de façon anonymisée sur un fichier Excel, le nom du patient a été remplacé par 1-3 lettres et 1-2 chiffres sans relation avec les noms, prénoms et dates de naissance. Les données sensibles ont été réduites au maximum pour éviter le recoupement des données.

D- Plan d'analyse statistique

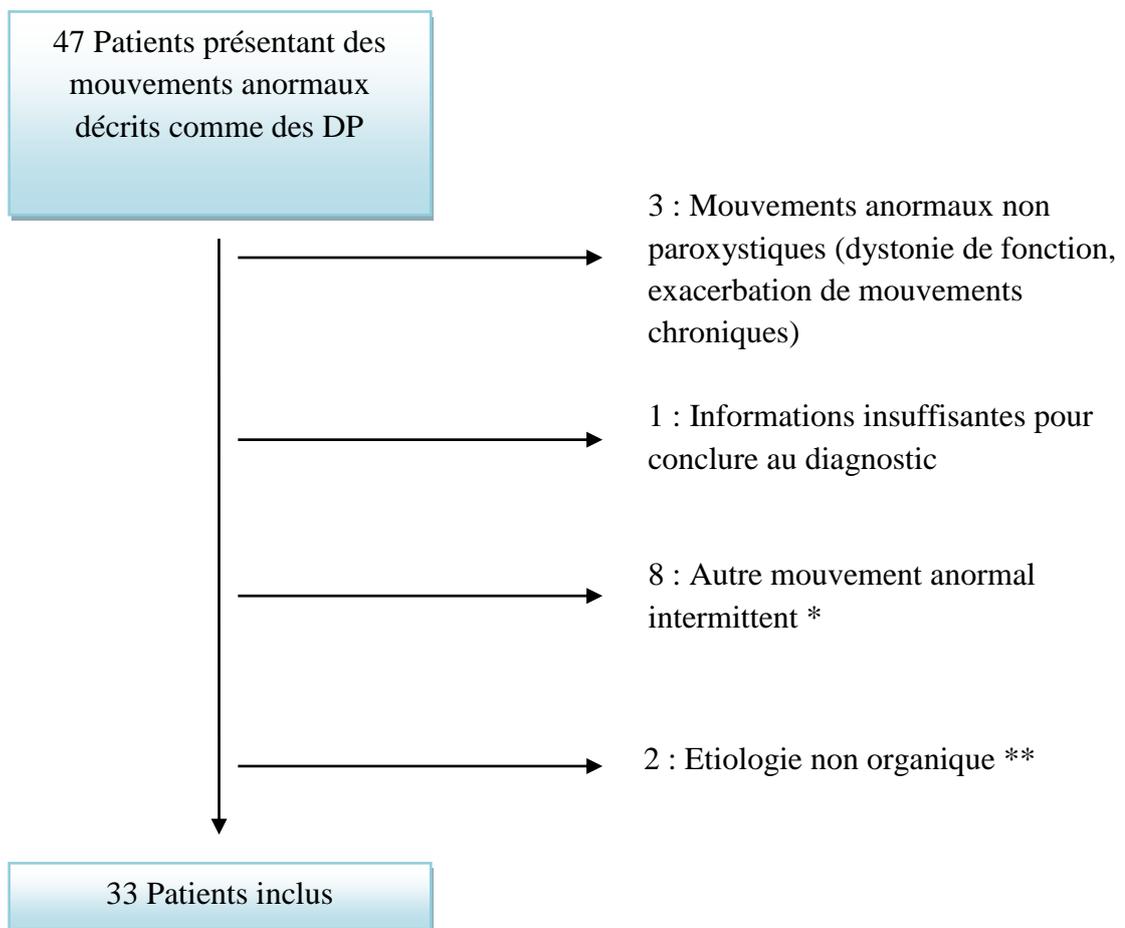
Nous avons réalisé une description des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, étiologiques, et paracliniques de la population sélectionnée de manière globale et en sous-groupe selon leurs diagnostics et en sous-groupe selon les traitements efficaces retrouvés. Les variables quantitatives sont décrites par les moyennes et écart type ou médiane et minimum et maximum, les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et pourcentages.

III- RESULTATS

A- Population

1- Flow Chart

Ce flow chart illustre les étapes de sélection des patients, à droite sont indiqués les patients (précédé par leur nombre) qui ont été exclus et le motif d'exclusion.



*ataxies épisodiques (3), épisodes paroxystiques de myoclonies(1), épileptique (2), stéréotypies (2)

**cf. paragraphe I.A.

2- Etiologies des dyskinésies paroxystiques

Nous avons inclus 33 patients, l'étiologie la plus représentée est *PRRT2* avec 11 patients que nous avons répartis en mutation hétérozygote, homozygote et délétion, viennent ensuite par fréquence décroissante : *ADCY5*, *SLC2A1*, *PDHA1*, *GNAO1*, *HIBCH* et *FGF14*.

On note que seul un de nos patients présente des DP d'origine non génétique de cause dysimmunitaire.

Enfin, 7 patients ont des DP d'origine indéterminée malgré un bilan complet.

Le Tableau 3 récapitule le nombre de patient inclus pour chaque étiologie de DP.

Tableau 1: Etiologies des dyskinésies

Etiologie	Nombre de patients inclus
Mutation <i>PRRT2</i> hétérozygote	6
Mutation <i>PRRT2</i> homozygote	4
Délétion de <i>PRRT2</i>	1
Mutation <i>ADCY5</i>	4
Mutation <i>SLC2A1</i>	3
Mutation <i>PDHA1</i>	3
Mutation <i>GNAO1</i>	2
Mutation <i>HIBCH</i>	1
Mutation <i>FGF14</i>	1
Encéphalite auto-immune à anticorps anti-LGI1	1
Dyskinésies paroxystiques d'étiologie indéterminée	7
Total	33

B- Description de la population

1- Données démographiques

Notre cohorte de patient comprend 27 hommes (82%) et 6 femmes (18%), soit un sexe ratio de 4.5 hommes pour 1 femme.

L'âge de début des signes est de 8.4 ans en moyenne avec un écart type de 7.1 années et une médiane de 13 ans.

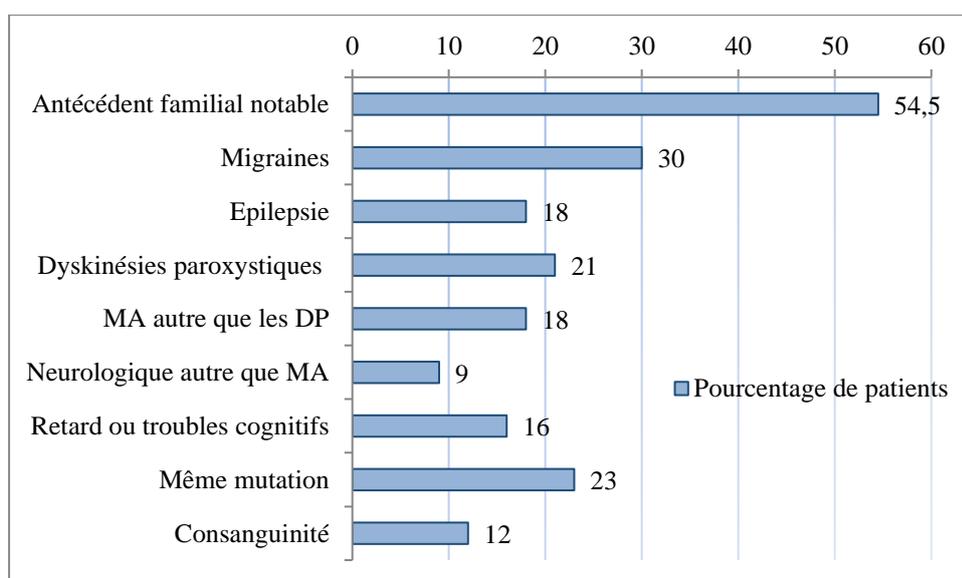
L'âge à laquelle le patient a été vu pour la dernière fois est en moyenne de 13.6 ans avec un écart type de 9.1 années et une médiane de 15 ans.

2- Histoire familiale et personnelle

a- Antécédents familiaux

Plus de 50% des patients ont des antécédents familiaux notables, notamment de migraines (30%), d'épilepsie (18%), de DP (21%) et de mouvements anormaux autres que les DP (18%).

Figure 1: Antécédents familiaux



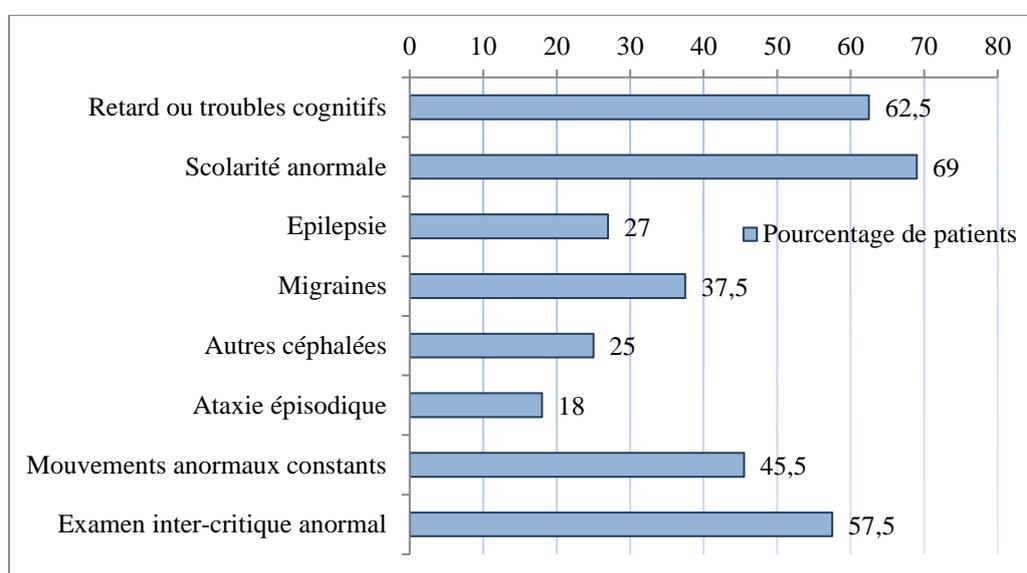
b- Antécédents personnels

La plupart des patients de notre cohorte ont des éléments associés à leurs DP : 62.5% ont un retard de développement ou des troubles cognitifs, 69% ont une scolarité anormale (cursus scolaire spécialisé ou AVS).

Les patients peuvent avoir d'autres troubles paroxystiques : 27% ont une épilepsie, 37.5% ont des migraines, 18% ont une ataxie épisodique.

Enfin 45.5% ont des mouvements anormaux non intermittents et 57.5% des patients ont un examen clinique inter-critique anormal

Figure 2: Antécédents personnels



Nous proposons en Annexe 4 un tableau récapitulatif de toutes les données concernant les antécédents personnels et familiaux toute étiologie confondue.

c- Histoire familiale et personnelle en fonction de l'étiologie

Antécédents familiaux

4 patients ont des antécédents familiaux de consanguinité (3 *PRRT2* homozygote et 1 *HIBCH*), 7 patients ont des antécédents familiaux de DP (3 *PRRT2* hétérozygote, 1 *PRRT2* homozygote, 1 *SLC2A1*, 2 avec une étiologie inconnue). 6 patients ont un antécédent familial probable ou confirmé d'épilepsie (dont 3 *PRRT2* homozygote, 2 *SLC2A1*, 1 *FGF14*)

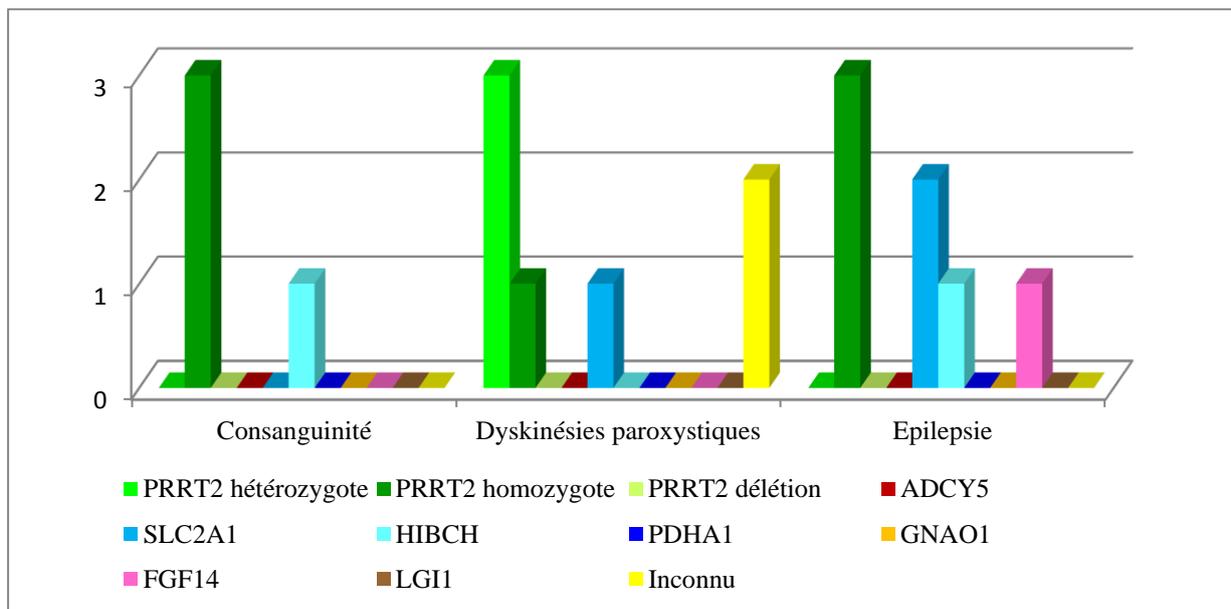


Figure 3: Antécédents familiaux notables en fonction de l'étiologie

Antécédents personnels

10 patients ont des antécédents de migraines et céphalées (3 *PRRT2* hétérozygote, 2 *PRRT2* homozygote, 1 *SLC2A1*, 1 *PDHA1*, 3 avec une étiologie inconnue), 6 n'en n'ont pas et nous n'avons pas d'information concernant la présence de céphalées pour les 17 patients restants.

6 patients ont des EA confirmées et 2 ont des EA possibles associées à leurs DP (2 *PRRT2* homozygote, 2 *SLC2A1*, 2 *PDHA1*, 1 *FGF14*, 1 avec une étiologie inconnue). 8 patients ont une épilepsie associée à leurs DP (4 *PRRT2* homozygote, 2 *SLC2A1*, 1 *GNAO1*, 1 *PDHA1*).

Aucun patient avec une mutation *PRRT2* hétérozygote n'a de retard, de trouble cognitif ou de scolarité anormale.

Le patient présentant une encéphalite à LGI1 n'a aucun antécédent familial ou personnel notable.

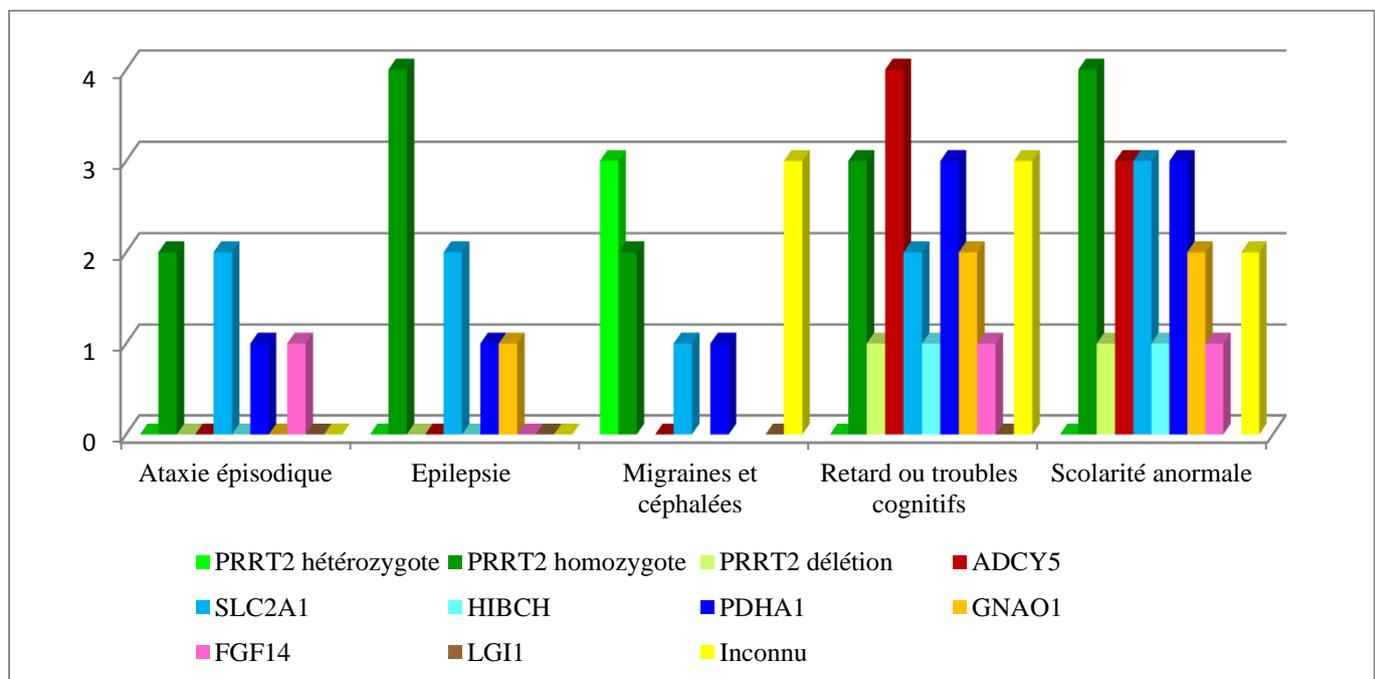


Figure 4: Antécédents personnels notables en fonction de l'étiologie

3- Sémiologie clinique critique et inter-critique

74% des patients ont un début des DP entre 2 et 18 ans, 17% des patients ont des DP douloureuses, le type d'accès le plus fréquent sont les PNKD avec 84% des patients, 37.5% des patients ont plusieurs types d'accès. Les facteurs déclenchants les plus fréquents sont l'émotion (45%), le mouvement (40%) et l'asthénie (39%). 9 patients ont présenté des phénomènes d'aura avant leurs épisodes de DP. Les données sémiologiques sont récapitulées dans le Tableau 2.

Tableau 2: Sémiologie clinique critique et inter-critique

Caractéristique	Variables	Nombre/Total (%)
Age de début	< 2 ans	7/31(22.5%)
	2-18 ans	23/31(74%)
	>18 ans	1/31(3%)
Nature	Chorée	6/31(19%)
	Dystonie	16/31(52%)
	Mixte	9 /31(29%)
Distribution	Focal	14 /30(47%)
	Segmentaire	2 /30(7%)
	Généralisé	12 /29(41%)
	Hémi-corporel	12/30 (40%)
	Multifocal	8/30 (27%)
Caractère douloureux	Episodes douloureux	5 /29(17%)
Type d'accès	PKD	11 /32(34%)
	PNKD	27 /32(84%)
	PED	4 /32(12.5%)
	Nocturne	3 /32(9%)
	Plusieurs types d'accès	12 /32(37.5%)
Facteur favorisant	Emotion/stress/contrariété	13 /29(45%)
	Mouvement	12 /30(40%)
	Alcool	1 /6(17%)
	Effort physique	9 /28(32%)
	Jeun	2 /32(6%)
	Asthénie	11 /28(39%)
Durée des épisodes	Moinsd' 1 minute	14 /29(48%)
	De 1 minute à 1 heure	6 /29(21%)
	Plus d'1 heure	3 /29(10%)
	Variable	6/29(21%)
Fréquence des épisodes	10 à 100/jour	9 /26(35%)
	1 à 10/jour	9 /26(35%)
	1/mois à 6/semaine	7 /26(27%)
	Moins d' 1/mois	1 /26(4%)
Aura	Aura	9 / 9(100%)
	Avec possibilité de contrôle de l'accès	4/ 8(50%)

a- Age de début des dyskinésies paroxystiques selon l'étiologie

7 patients ont un âge de début inférieur à deux ans (2 *PRRT2* homozygote, 2 *ADCY5*, 1 *SLC2A1*, 2 avec une étiologie inconnue), 1 patient à un âge de début supérieur à 18 ans (*LGII*), tous les autres patients ont un âge de début des DP entre 2 et 18 ans.

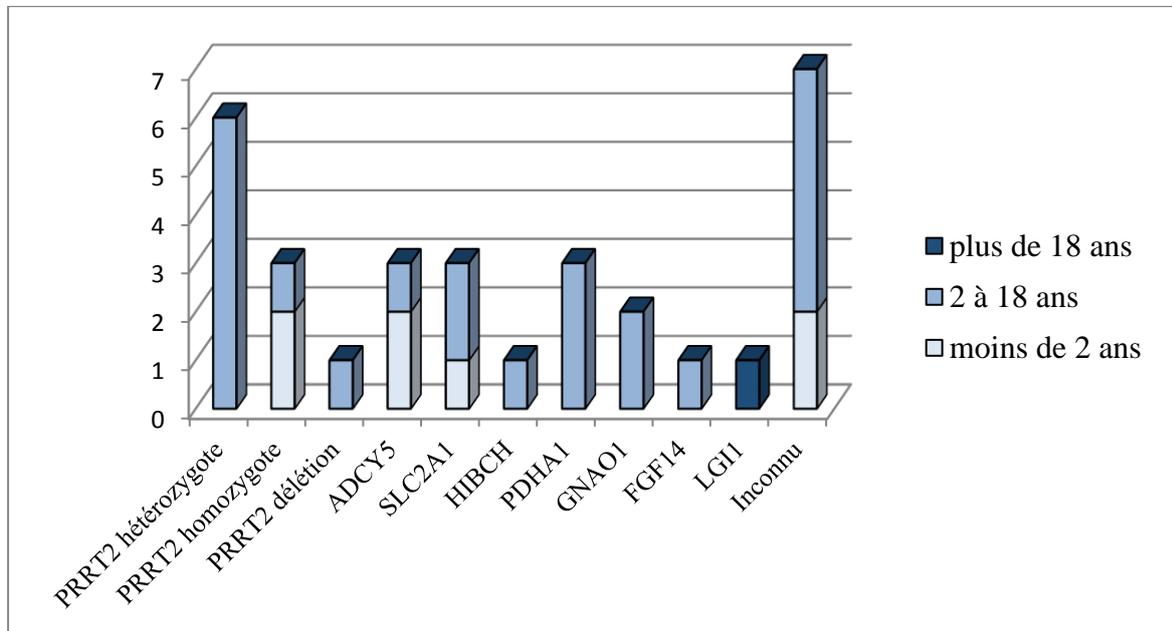
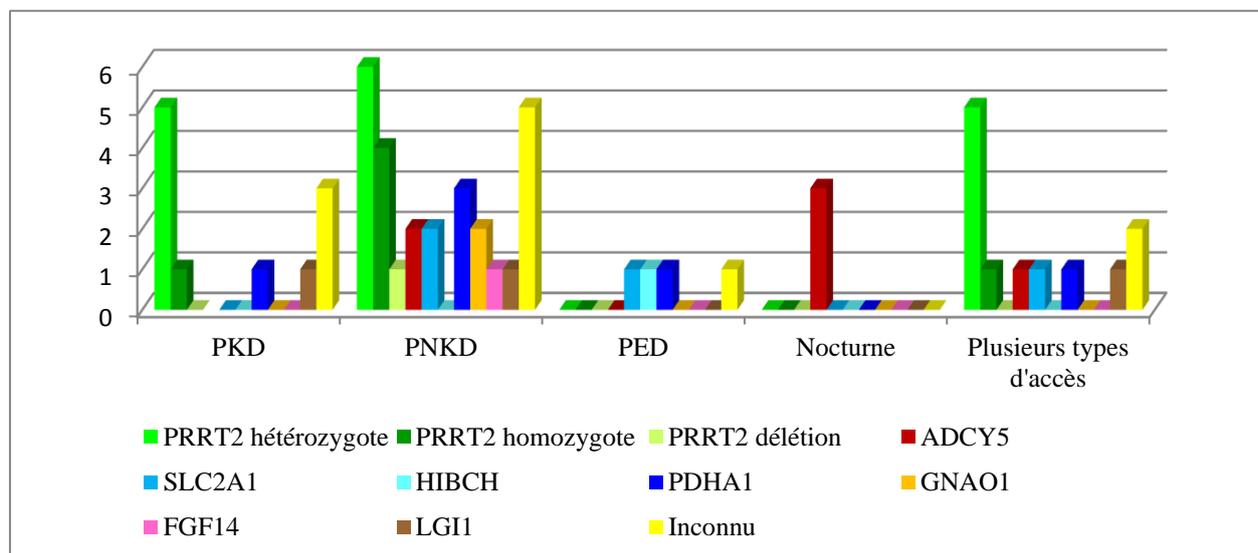


Figure 5: Age de début en fonction de l'étiologie

b- Type d'accès selon l'étiologie

Concernant le type d'accès, 11 patients présentent des PKD (5 *PRRT2* hétérozygote, 1 *PRRT2* homozygote, 1 *PDHA1*, 1 *LGI1*, 3 avec une étiologie inconnue).

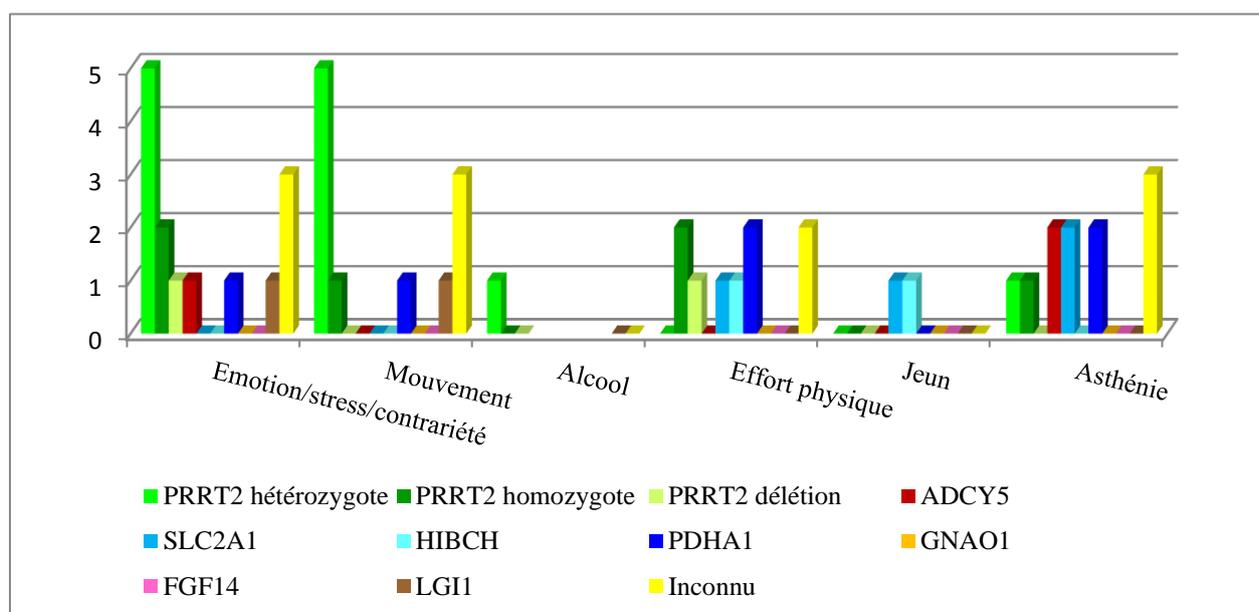
4 patients présentent des PED (1 *SLC2A1*, 1 *HIBCH*, 1 *PDHA1* et 1 avec une étiologie inconnue).



3 patients présentent des accès nocturnes (3 *ADCY5*).

Figure 6: Type d'accès selon l'étiologie

1 patient présente des accès favorisés par l'alcool (*PRRT2* hétérozygote). Nous n'avons pas d'information concernant l'effet de l'alcool sur les DP pour 27 patients de la cohorte.



2 patients ont des accès favorisés par le jeun (1 *SCL2A1* et 1 *HIBCH*).

Figure 7: Facteur déclenchant selon l'étiologie

c- Caractéristiques des accès selon l'étiologie

14 patients ont des accès de moins d'une minute (5 *PRRT2* hétérozygote, 2 *PRRT2* homozygote, 1 *LGII*, 6 avec une étiologie inconnue).

6 patients ont des accès qui durent 1 minute à 1 heure (1 *PRRT2* délétion, 1 *ADCY5*, 1 *PDHA1*, 1 *GNAO1*, 1 avec une étiologie indéterminée).

3 patients ont des accès de plus d'une heure (1 *ADCY5*, 1 *PDHA1*, 1 *FGF14*).

9 patients ont une fréquence d'épisode très élevée de 10 à 100 accès par jour (3 *PRRT2* hétérozygote, 1 *PRRT2* homozygote, 2 *GNAO1*, 1 *LGII* et 2 avec une étiologie inconnue).

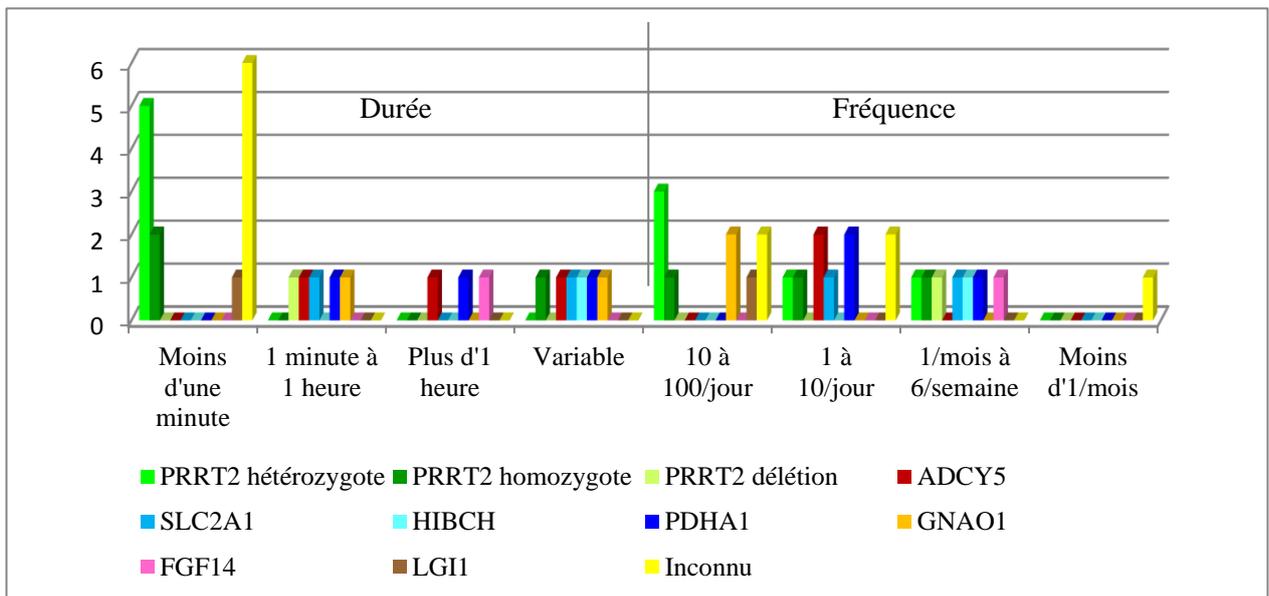
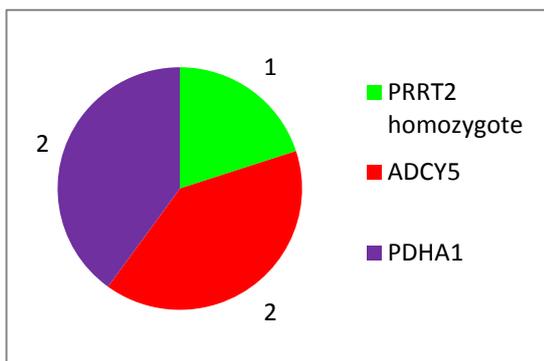
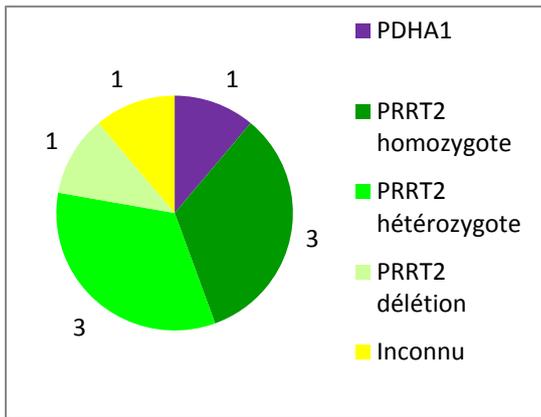


Figure 8: Durée et fréquence des accès selon l'étiologie



5 patients ont des accès douloureux (2 *ADCY5*, 2 *PDHA1*, 1 *PRRT2* homozygote).

Figure 9: Douleur et DP



9 patients ont des auras précédant l'épisode de DP (3 *PRRT2* hétérozygote, 3 *PRRT2* homozygote, 1 *PRRT2* délétion, 1 *PDHA1*, 1 avec une étiologie inconnue), mais nous n'avons pas d'information concernant la présence ou non d'une aura pour le reste des patients de la cohorte.

L'aura permet un contrôle des accès pour 4 patients (2 *PRRT2* hétérozygote, 1 *PRRT2* homozygote, 1 avec une étiologie inconnue).

Figure 10: Aura et DP

Un tableau récapitulatif de toutes les caractéristiques des patients en fonction de l'étiologie de DP est présenté en Annexe 5.

4- Examens paracliniques

IRM

L'examen complémentaire qui a été le plus réalisé était l'IRM (31 patients), les résultats étaient anormaux pour 11 patients soit 35.5% de la cohorte.

4 patients avaient des hypersignaux des globus pallidus plus ou moins associés à une atrophie de la fosse postérieure et/ou des hypersignaux péri-ventriculaires, du noyau sous-thalamique et du mésencéphale (3 *PDHA1* et 1 *HIBCH*).

1 patient avait des hypo-signaux des globus pallidus avec une atrophie cortico-sous-corticale (1 *GNAO1*).

1 patient présentait des hypersignaux FLAIR limbiques bilatéraux (encéphalite à anticorps anti-LGI1).

2 patients présentaient une atrophie du vermis et/ou de la fosse postérieure (*PRRT2* homozygote).

1 patient présentait une légère microcéphalie focale temporo-occipitale postérieure gauche (*PRRT2* hétérozygote).

Les anomalies à l'IRM étaient sans rapport avec la pathologie présentée pour deux patients avec une cavité porencéphalique occipitale gauche pour l'un (*PRRT2* hétérozygote) et un kyste épiphysaire pour l'autre (*SLC2A1*).

Ponction Lominaire

Nous avons accès à des résultats de ponction lominaire pour 14 patients, dont 6 étaient anormaux.

Trois patients avaient un rapport glucose LCR/sang en dessous du 25^e percentile pour leur âge.⁴⁶ (2 *SLC2A1* et un avec une étiologie inconnue).

1 patient avait une méningite contrôlée normale, une hyper-protéinorachie et des anticorps anti-Lgi1 (*LGI1*).

2 patients avaient une lactatorachie modérément élevée avec soit une élévation de l'alanine, soit une augmentation isolée de la néoptérine. (2 *PDHA1*)

EEG

Nous avons accès aux résultats d'EEG pour 26 patients de la cohorte, celui-ci était anormal pour 4 patients soit 15%.

1 patient avait un tracé mal organisé avec des bouffées d'ondes lentes (*GNAO1*).

3 patients avaient des anomalies épileptiques à l'EEG (3 *SLC2A1*).

Autre

Nous avons accès pour 23 patients à divers bilans biologiques, ceux-ci étaient anormaux pour 6 patients soit 26% (3 *PDHA1*, 1 *LGI1* et 2 avec une étiologie indéterminée).

4 patients ont bénéficié d'un TEP qui était anormal pour 3 d'entre eux (1 *ADCY5*, 1 *LGI1* et 1 avec une étiologie indéterminée).

1 patient a bénéficié d'une scintigraphie qui était anormale (*PRRT2* homozygote).

1 patient a bénéficié d'un Dat-scanner qui était normal (*ADCY5*).

8 patients ont bénéficié d'un EMG qui était anormal pour 3 d'entre eux (2 *PDHA1* et 1 *GNAO1*).

1 patient a bénéficié de potentiels évoqués moteurs qui étaient anormaux (*ADCY5*).

C- Prise en charge thérapeutique

1- Traitement des dyskinésies paroxystiques

Concernant la prise en charge thérapeutique, nous avons les données pour 32 patients : 17 patients soit 53% bénéficiaient d'une monothérapie, 10 patients soit 31% bénéficiaient d'une association de traitements et 5 patients soit 16% n'avait aucun traitement.

a- *Traitement efficace*

Les traitements utilisés avec efficacité pour les DP étaient :

- ❖ La carbamazépine pour 12 patients soit 37.5% de la cohorte (3 *PRRT2* hétérozygote, 3 *PRRT2* homozygote, 1 *PRRT2* délétion, 2 *SLC2A1* et 3 d'étiologie indéterminée).
- ❖ Les traitements non pharmacologiques (régime cétogène associé à la thiamine ou mesures hygiéno-diététiques) pour 4 patients (3 *PDHA1* et 1 *HIBCH*)
- ❖ Le trihexyphénidyle pour 4 patients (2 *ADCY5*, 1 *PDHA1*, 1 *GNAO1*)
- ❖ La DBS pour 3 patients (2 *GNAO1* et 1 *ADCY5*)
- ❖ Le clonazépam pour 3 patients (2 *GNAO1* et 1 *ADCY5*)
- ❖ La tetrabénazine pour 2 patients (2 *GNAO1*)
- ❖ La lamotrigine pour 2 patients (2 *PRRT2* homozygote)
- ❖ Le zonisamide (1 *PRRT2* hétérozygote)
- ❖ Le lacosamide (1 avec une étiologie inconnue)
- ❖ L'oxcarbazépine (1 *PRRT2* hétérozygote)
- ❖ Le bromazépam (1 LGI1)
- ❖ La gabapentine (1 LGI1)
- ❖ Le valproate (1 LGI1)
- ❖ Le méthylphénidate (1 *PDHA1*)
- ❖ Le tétrazépam (1 *PDHA1*)
- ❖ Le pimozide (1 *GNAO1*)
- ❖ Le traitement de la cause secondaire (1 LGI1)

Les 5 patients sans traitements n'ont jamais eu à notre connaissance de prise en charge thérapeutique de leurs DP, soit parce qu'ils n'ont eu qu'un seul accès, soit devant le peu de gêne occasionnée par les accès (fréquence basse des accès, accès peu invalidants, amélioration spontanée de la fréquence des accès), soit devant l'absence de demande de prise en charge thérapeutique par le patient.

1 des patients traité par une association de traitement n'a aucun traitement efficace.

b- Traitement non efficace

13 patients ont eu besoin d'essayer plusieurs molécules avant de trouver ou non la prise en charge efficace, ces traitements étaient :

- ❖ La carbamazépine pour 5 patients (1 *PRRT2* hétérozygote, 1 *HIBCH*, 1 *PDHA1*, 1 *GNAO1* et 1 *LGI1*)
- ❖ La dopathérapie pour 4 patients (1 *PRRT2* homozygote, 2 *ADCY5*, 1 *GNAO1*)
- ❖ La tetrabénazine pour 4 patients (4 *ADCY5*)
- ❖ Le trihexyphénidyle pour 4 patients (1 *PRRT2* homozygote, 1 *ADCY5*, 1 *PDHA1*, 1 *GNAO1*)
- ❖ Le valproate pour 2 patients (1 *PRRT2* hétérozygote, 1 *SCL2A1*)
- ❖ Le clonazépam pour 2 patients (1 *ADCY5*, 1 *LGI1*)
- ❖ Le lévétiracetam pour 2 patients (1 *ADCY5*, 1 *LGI1*)
- ❖ La phénytoïne (1 *PRRT2* homozygote)
- ❖ L'acétazolamide (1 *PRRT2* homozygote)
- ❖ L'halopéridol (1 *PRRT2* homozygote)
- ❖ Le citrate de caféine (1 *ADCY5*)
- ❖ L'arginine aspartate (1 *PDHA1*)
- ❖ Le phénylbutyrate de sodium (1 *PDHA1*)
- ❖ L'hydroxyzine (1 *GNAO1*)
- ❖ Le diazépam (1 *GNAO1*)
- ❖ L'amytriptyline (1 *GNAO1*)
- ❖ La tropatépine (1 *GNAO1*)
- ❖ Le phénobarbital (1 *PRRT2* hétérozygote)

2- En amont du diagnostic

a- Délai diagnostic

Nous avons obtenu l'âge au diagnostic pour 23 patients, avec une moyenne de 13.9 ans et un écart type de 14 années, un âge médian de 9 ans, l'âge minimum était de 2 ans et maximum de 67 ans.

Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic moléculaire a été obtenu pour 21 patients avec une moyenne de 4.8 ans et un écart type de 6.2 années, avec un minimum de -5 ans (le diagnostic a été fait 5 ans avant le début des DP) et un maximum de 23 ans.

Concernant le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic clinique de dyskinésies paroxystiques, il est de 2.9 ans en moyenne avec un écart type de 4.2 ans.

Le délai maximum est pour les patients avec une mutation *PRRT2* hétérozygote est de 7.2 ans en moyenne, le délai minimum est pour les patients présentant une mutation *PDHA1*, *GNAO1*, celui avec une encéphalite à anticorps anti-LGI1 et ceux avec une étiologie indéterminée.

b- Délai de prise en charge thérapeutique

Le délai d'introduction d'un traitement efficace après la survenue des premiers symptômes a été obtenu pour 21 patients et est en moyenne de 3.7 ans avec un écart type de 4.1 années, une médiane de 2 ans, le minimum était de moins d'un an et le maximum de 16 ans.

Le délai d'introduction d'un traitement efficace moyen en fonction de l'étiologie est de 2 ans, il concerne les patients *ADCY5*, *SLC2A1*, *HIBCH*, *GNAO1* et *LGI1*.

Le délai le plus long est de 7.5 ans, il concerne les patients avec une mutation *PRRT2* hétérozygote.

Le délai d'introduction d'un traitement efficace après la première consultation chez un spécialiste a pu être obtenu pour 20 patients et était en moyenne de 1.4 ans avec un écart type de 2 années, un âge médian de moins d'un an, un minimum de moins d'un an et un maximum de 7 ans.

Le délai entre la première consultation avec un spécialiste et l'introduction d'un traitement efficace en fonction de l'étiologie est au maximum de 3.3 ans pour les patients *PDHA1* et au

minimum de moins d'un an pour les patients *PRRT2* hétérozygotes, *SLC2A1*, *HIBCH* et ceux avec une étiologie indéterminée.

Un traitement (efficace ou non) a été débuté avant le diagnostic pour 23 patients, après le diagnostic pour 3 patients et 5 patients n'ont pas eu de traitement introduit.

Concernant les 23 patients dont le traitement a été introduit avant le diagnostic, 17 patients ont bénéficié d'un traitement efficace, 6 patients ont eu un traitement inefficace.

Le diagnostic est à l'origine de l'introduction d'un traitement efficace pour 4 patients, n'a pas d'impact sur l'introduction d'un traitement efficace pour 22 patients et 3 patients n'avaient pas de traitement au moment du diagnostic.

Le Tableau 11 récapitule les données de prise en charge en fonction du diagnostic.

Tableau 3: Prise en charge en fonction du diagnostic

Caractéristique Moyenne en années (± écart type)	Cohorte	<i>PRRT2</i> HéZ n=6	<i>PRRT2</i> HoZ n=4	<i>PRRT2</i> Del n=1	<i>ADCY5</i> n=4	<i>SLC2A1</i> n=3	<i>HIBCH</i> n=1	<i>PDHAI</i> n=3	<i>GNAOI</i> n=2	<i>FGF14</i> n=1	<i>LGII</i> n=1	Inconnu n=7
Age de début	8.8 (± 11.6)	9.2 (± 2.6)	2 (± 1.7)	6	2.7 (± 3.8)	5 (± 4.6)	4	9 (± 3.5)	11 (± 2.8)	6	66	8.4 (± 7.1)
Age au diagnostic clinique	12.2 (±13.8)	15.8 (±8.3)	-	12	5 (±6.1)	7.5 (±6.4)	5	7.5 (±0.7)	9	-	66	8.5 (±7.4)
Age au diagnostic moléculaire	13.9 (± 14)	19.7 (± 10.1)	7 (± 1.7)	11	6.8 (± 4.1)	12.5 (± 5)	8	7 (± 4.4)	17 (± .)	5	67	-
Délai début des symptômes et diagnostic clinique	2.9 (± 4.2)	7.2 (± 6.1)	-	6	1 (± 0)	5 (± 4.2)	1	0.5 (± 0.7)	0	-	0	0.8 (± 0.8)
Délai Début des symptômes et diagnostic moléculaire	4.8 (± 6.2)	10.5 (±7.8)	5 (±0)	5	2.3 (±5.5)	7 (±1.4)	4	-2 (±4.4)	4	-1	1	-
Délai 1 ^{er} symptômes et traitement efficace	3.7 (± 4.1)	7.5 (± 7.7)	4 (± .)	5	2 (± 3.5)	2 (± 0)	2	3.7 (± 3.1)	2 (± 0)	-	2	3.3 (± 4.2)
Age dernière fois vu	17 (± 12)	22 (± 8.7)	16.3 (± 8.2)	14	7.8 (± 4.2)	16 (± 4)	11	18 (± 8)	17.5 (± 3.5)	7	68	13.6 (± 9)

HéZ= hétérozygote ; HoZ= homozygote ; Del=délétion ; - = absence de donnée

3- Facteurs de réponse au traitement

Nous allons prendre en compte que la Carbamazépine qui est le traitement pour lequel nous avons le plus de données.

a- Carbamazépine

Si on compare le sous-groupe traité par carbamazépine avec efficacité à l'ensemble de la cohorte :

2 patients ont une mutation *SLC2A1*, un patient une délétion *PRRT2*, 3 une mutation *PRRT2* homozygote, 3 une mutation *PRRT2* hétérozygote et 3 patients ont des DP d'étiologie inconnue.

10 patients sur 12 sont traités par une monothérapie.

Les types de DP concernées sont majoritairement les PNKD (82%) comme la cohorte en général, mais également pour 54.5% les PKD, ce qui est supérieur à l'ensemble de la cohorte.

6 patients sur 11 ont des DP favorisées par le mouvement et 7 sur 11 par le stress, mais également 5 sur 10 par l'effort physique.

7 patients ont une aura associée à leurs épisodes (contre 9 pour l'ensemble de la cohorte).

8 patients sur 11 ont des épisodes de moins de 1 minute.

1 seul patient sur 11 a des épisodes douloureux.

9 patients sur 12 ont un examen clinique normal entre les épisodes.

L'IRM est normale pour la majorité des patients (9 sur 11).

D- Fiches cliniques

Nous proposons en Annexe trois fiches cliniques pour présenter de manière plus concrète trois patients de la cohorte. Cf. Annexe 6,7 et 8.

IV- DISCUSSION

Nous avons analysé une série rétrospective de 33 patients, nous allons tout d'abord discuter la présentation clinique et la réponse au traitement selon notre objectif principal, puis nous allons comparer nos groupes entre eux et mettre les éléments qui les différencient en évidence afin de proposer une démarche thérapeutique en amont du diagnostic avec l'aide de la littérature. Finalement, nous allons discuter leur prise en charge thérapeutique afin de proposer un arbre thérapeutique en amont du diagnostic.

A- Présentation et prise en charge en fonction de l'étiologie

1- *PRRT2*

a- *Hétérozygotes*

Les patients recensés avec une mutation *PRRT2* dans notre cohorte ont des antécédents personnels et familiaux, des caractéristiques de mouvements anormaux concordants avec la littérature.

Quelques éléments sont cependant remarquables.

Dans notre cohorte, 3 patients ont un examen clinique inter-critique anormal : 1 patient présente une dystonie modérée du pied droit, 1 patient présente des myoclonies des membres supérieurs au maintien de position et au mingazzini, 1 patient présente une anomalie de l'examen clinique dans le cadre d'une séquelle d'angiome veineux.

L'examen clinique est admis comme normal entre les épisodes dans le cadre de la mutation *PRRT2* hétérozygote, c'est un des critères diagnostic des PKD de Bruno et al. de 2004.^{18,29,30}

Ceci tient peut-être à la taille de l'échantillon, mais il est intéressant de le garder à l'esprit et de ne pas éliminer *PRRT2* si l'examen clinique est anormal.

Sur le plan thérapeutique, 50% des patients ont été traités par carbamazépine avec une bonne réponse, ce qui concorde avec les éléments présents dans la littérature.³ Les autres traitements utilisés sont l'oxcarbazépine et le zonisamide ce qui est également concordant avec la littérature^{140,141}, même si l'étude concernant le zonisamide concerne les PKD de manière générale et non spécifiquement celles en rapport avec une mutation de *PRRT2*.⁷⁴

b- Homozygote

Un élément important est la prévalence des mutations homozygotes *PRRT2* dans notre cohorte. En effet, les mutations bialléliques ne comptent que pour moins de 1% des cas rapportés dans la littérature, alors que 12% des patients de notre cohorte ont une mutation *PRRT2* homozygote. ²⁹ Ceci pourrait être dû à la taille de l'échantillon ou à un biais de recrutement clinique.

Concernant les patients de notre cohorte présentant une mutation homozygote *PRRT2*, les données sont concordantes avec ce qui est rapporté dans la littérature, notons également qu'une grande partie des patients que nous décrivons a déjà été publiée dans l'article de Delcourt et al. ³²

Certains aspects n'ont pas été soulignés, en effet, un patient présente des accès douloureux ce qui n'est pas rapporté dans les mutations *PRRT2* et fait même partie des critères d'exclusion de Bruno et al en 2004. ¹⁸ Ceci différencie donc encore plus les DP associées à une mutation *PRRT2* hétérozygote de celles associées à une mutation homozygote.

Enfin, trois patients présentent une aura précédant les accès de DP, avec pour l'un d'entre eux la possibilité de contrôler ces derniers.

Ceci est bien connu pour les mutations hétérozygotes mais n'a pas été souligné pour les mutations homozygotes. ³

Sur le plan thérapeutique, les patients ont bien répondu à un traitement par lamotrigine ou carbamazépine, alors que ces patients ont un phénotype plutôt de PNKD et que ces traitements sont plus connus pour les phénotypes de PKD. ^{5,22}

Ceci pourrait être expliqué par le mécanisme d'action de ces molécules dans le cadre de la présence d'une mutation *PRRT2*. ⁵

c- Délétion

Peu de cas de DP sont rapportés dans la littérature dans un contexte de délétion du gène *PRRT2*.
142-145

Les patients présentant une micro délétion ont majoritairement un phénotype associant des troubles du neuro-développement, du langage, une déficience intellectuelle, une dysmorphie faciale et/ou des troubles du spectre autistique. ^{6,143}

Le patient que nous décrivons présente des accès de PNKD, alors que les cas précédemment décrits ont des PKD. Après relecture détaillée des patients publiés, un des patients décrit dans la

littérature présente des épisodes déclenchés par des « mouvements » qui sont le fait d'être assis dans une voiture, ce qui pourrait finalement être considéré comme des PNKD plus que des PKD.¹⁴³

Ses épisodes peuvent être favorisés par l'exercice physique, ce qui n'a pas non plus été décrit à notre connaissance.

Au total, il faut penser à la délétion *PRRT2* dans un contexte de retard de développement, troubles cognitifs et du spectre autistique associé à des DP kinésigéniques ou non kinésigéniques.

2- *ADCY5*

Concernant les patients de notre cohorte présentant une mutation *ADCY5*, les caractéristiques sémiologiques des épisodes correspondent à ce qu'on peut lire dans la littérature, notamment le caractère potentiellement douloureux des épisodes, l'examen clinique entre les épisodes qui est toujours anormal avec des mouvements anormaux constants, un retard de développement et une scolarité anormale^{1,48}.

Il n'y a pas d'antécédent familial notable, ce qui est concordant avec le fait que les mutations soient majoritairement *de novo*.⁴⁸

Sur le plan thérapeutique, dans notre cohorte la tetrabénazine, essayée chez tous les sujets a été inefficace sur les DP.

Dans la littérature, hormis dans l'observation de Mencacci, où la tetrabénazine est donnée en association avec le trihexyphénydyle, la tetrabénazine ne semble pas améliorer les accès paroxystiques ni les mouvements anormaux en général des patients avec une mutation *ADCY5*.^{49,55,146}

Compte tenu de ces informations, il semblerait préférable d'essayer plutôt le café ou encore le trihexyphénydyle, le clonazépam, le clobazam ou l'acétazolamide en première intention dans les DP induites par *ADCY5*.^{1,37,48,49,54}

3- *SLC2A1*

Les patients de notre cohorte présentant une mutation *SLC2A1* avaient des antécédents familiaux d'épilepsie, de migraines, de troubles cognitifs et/ou de retard de développement, de mouvements anormaux, de DP et neurologiques, ce qui est possible compte tenu du fait que 10% des patients décrits dans la littérature ont un parent symptomatique.⁶

Deux patients présentaient en dehors des épisodes de DP une ataxie épisodique, ces épisodes ont été décrits dans le spectre du syndrome de déficit en Glut-1 mais pas en association avec des DP à notre connaissance.^{6,147}

Il a déjà été décrit en association aux épisodes de PED des troubles de la marche et une maladresse, mais ceux-ci n'ont pas été étiquetés EA.³

Ceci est un élément intéressant à noter et paraît cohérent avec le spectre phénotypique de la mutation *SLC2A1* déjà connu.

Sur le plan thérapeutique, deux patients ont été traités avec succès par de la carbamazépine, ce qui n'est pas classique mais a déjà été décrit dans la littérature.^{9,148} On ne sait pas si cette amélioration est due à la carbamazépine ou à l'évolution naturelle de la maladie. Théoriquement, il n'existe pas de diminution des épisodes avec l'âge, mais un des patients n'a pas de récurrence des épisodes après arrêt de la carbamazépine et un autre patient a une fréquence fluctuante des épisodes, qui pourrait être indépendante du traitement par carbamazépine.³

Compte tenu de ces informations, il faudrait plus d'observations dans la littérature pour valider l'utilisation de carbamazépine dans les DP secondaires à une mutation de *SLC2A1*.

Le reste des caractéristiques des patients étaient concordantes avec la littérature.

4- *GNAO1*

Deux patients présentent dans notre cohorte des DP associées à une mutation *GNAO1*. Ces patients ont deux phénotypes différents, un avec des mouvements anormaux, une épilepsie et un retard de développement, un avec des mouvements anormaux et un retard de développement. Le premier patient présente une mutation c.625 C>T connue pour entraîner une fonction normale de la protéine et un phénotype plutôt de mouvements anormaux et le deuxième patient présente une mutation c.709 G>A, dont la conséquence sur la fonction protéique n'est pas connue, le patient rapporté dans la littérature avec ce variant a plutôt un phénotype de mouvements anormaux.^{95,149}

Nos deux patients semblent présenter un pattern commun débutant par une hypotonie et un retard de développement sévère, suivi d'épisodes paroxystiques se compliquant d'orages dystoniques avec par la suite une choréo-dystonie qui semble persister sur un mode continu plutôt que paroxystique.

Des patterns similaires sont décrits dans certains articles.^{98,99}

Il est difficile de conclure avec le peu de patients présents dans la cohorte, mais il est possible que ces épisodes paroxystiques soient précurseurs de complications plus sévères.

Sur le plan thérapeutique, les deux patients de notre cohorte ont eu besoin d'une association thérapeutique pour permettre l'amélioration de leurs mouvements anormaux. Lors des épisodes d'orages, ils ont nécessité une escalade thérapeutique importante, certaines molécules ont eu une efficacité transitoire.

Le traitement qui a réellement eu une efficacité était la DBS, qui est connue pour améliorer la fréquence et la sévérité des exacerbations.^{95,96,150}

Au total, compte tenu de l'escalade thérapeutique nécessaire pour les patients et de la présence de DP précédents les status dystonicus, on pourrait imaginer qu'initier une prise en charge thérapeutique maximale médicamenteuse et par stimulation cérébrale profonde rapidement lors du début des phénomènes paroxystiques puisse prévenir les status dystonicus et leurs complications.

Ceci a déjà été proposé pour les patients présentant un phénotype avec des mouvements anormaux sévères.^{95,96,103}

5- Déficit primitif ou secondaire en PDH (*HIBCH* et *PDHAI*)

On pourrait rassembler les mutations *HIBCH* et *PDHAI*, en effet, les mutations de ces deux gènes peuvent entraîner un déficit direct en PDH (*PDHAI*) ou secondaire (*HIBCH*).^{72,80} De plus, ces deux pathologies entraînent des anomalies similaires à l'IRM et ont un spectre phénotypique similaire.^{6,75}

a- *HIBCH*

Les épisodes de DP sont bien décrits dans les mutations *ECSH1* et du complexe PDH mais peu dans les mutations *HIBCH*^{2,72,76,79,80}

Le tableau initialement décrit était celui d'un syndrome de Leigh avec des anomalies à l'imagerie et une encéphalopathie, mais on sait maintenant que la pathologie peut se révéler par des DP sans syndrome de Leigh.^{79,80}

Le patient de notre cohorte a déjà été décrit dans la littérature.⁸⁰

Le patient que nous décrivons présente des antécédents de consanguinité, ce qui est concordant avec le fait que la mutation soit de transmission autosomique récessive, de migraines, ce qui n'est pas connu dans le spectre phénotypique de *HIBCH*, mais la migraine ayant une prévalence de 15% ceci pourrait être une coïncidence.¹⁵¹

Concernant ces antécédents familiaux, ils concernent majoritairement la sœur qui présente des épisodes de décompensations neurologiques aigus, un retard majeur et une dystonie dans un contexte de mutation identique.

Les facteurs déclenchants de ses DP sont l'exercice physique et le jeun, le jeun n'avait pas été décrit.^{79,80}

Contrairement au patient décrit par Xu et al, le patient que nous rapportons a un retard de développement ou des troubles cognitifs et une scolarité anormale, son examen inter-critique est normal et il ne présente pas d'autre mouvement anormal que les PED.

Sur le plan thérapeutique, les mesures prises ont été un évitement des facteurs favorisant, ce qui a permis une disparition quasi complète des épisodes paroxystiques.

Concernant l'évolution des accès, il y a une régression de la symptomatologie au fil des années.

Au total, le patient que nous décrivons élargit le spectre phénotypique d'*HIBCH* avec notamment l'absence de syndrome de Leigh.

b- PDHA1

Globalement, les caractéristiques présentées par les patients sont concordantes avec celles rapportées dans la littérature, certaines observations sont par contre nouvelles par rapport à ce qu'on peut lire.

En effet, un des patients présente des PNKD et des PED comme déjà décrit auparavant dans la littérature^{6,152,153}, mais il présente également des PKD ce qui est un élément nouveau.

Une patiente présentant des PNKD présente une prémonition de ses DP, ceci a été décrit dans le cadre de *PRRT2* et *MR-1* mais jamais à notre connaissance dans le cadre d'un déficit en PDH³.

Enfin, sur le plan thérapeutique tous nos patients ont une réponse partielle au traitement. Tous les traitements sont des associations, avec systématiquement une prise en charge non pharmacologique associée à un traitement médicamenteux.

Le traitement non pharmacologique suivi par les patients de notre cohorte est un régime cétogène associé à la thiamine plus ou moins le magnésium, la béflavine, la bévitine, l'uvédose, la spéciafoldine, le ketocal, le levocarnil, le calcium, l'azinc.

Les réponses aux traitements ne sont pas toujours bonnes dans les déficits en PDH¹⁵⁴, certains patients décrits dans la littérature ont des dyskinésies qui répondent bien au zonisamide⁷⁴, à la thiamine¹⁵⁵ ou au régime cétogène^{72,156,157}.

Un des patients a bien répondu au méthylphénidate, alors que le régime cétogène seul n'était pas suffisant, molécule qui n'a pas été à notre connaissance administrée auparavant aux patients présentant un déficit en PDH et des DP. Il présentait des épisodes brefs de DP. Le méthylphénidate a déjà montré son efficacité chez des patients porteurs d'une mutation *ADCY5* ou *NKX2.1* et une chorée non paroxystique.¹⁵⁸ La dextroamphétamine a montré son efficacité pour un patient avec une mutation *KCNMA1* présentant des épisodes de DP.⁸⁹

Une autre patiente a eu une amélioration relative de ses épisodes paroxystiques avec du trihexyphénidyle en plus du régime cétogène.

Enfin, un patient prend du tétrazépam lors de ses épisodes prolongés de dystonie douloureuse avec une réponse relative.

Deux des patients ont débuté leurs épisodes de DP alors qu'ils étaient déjà pris en charge par régime cétogène et thiamine, ce qui souligne les limites de cette prise en charge, même si elle semble avoir une efficacité partielle avec une majoration des épisodes de DP lors des périodes de mauvaise observance du régime. Pour avoir une prise en charge optimale on peut donc conseiller d'associer d'autres thérapeutiques médicamenteuses au régime.

Au total, le déficit en PDH peut s'exprimer également par des DP kinésigéniques.

Les épisodes de dystonie peuvent être douloureux.

Le traitement doit comporter un régime cétogène mais peut être associé à des traitements en fonction de la présentation des DP.

6- FGF14

Nous n'avons connaissance que de trois cas de DP liées à une mutation *FGF14* dans la littérature, il est donc difficile de comparer le patient de notre cohorte à la littérature, de plus, notre patient fait partie des trois cas publiés. ^{159,160}

Le patient de notre cohorte a des antécédents familiaux d'épilepsie, de mouvements anormaux autre que des DP, de troubles cognitifs ou retard et a un membre de sa famille avec la même mutation.

Ceci est concordant avec les données de la littérature sur *FGF14* qui est une pathologie de transmission autosomique dominante. ¹¹⁷

Un élément nouveau est l'antécédent familial d'épilepsie, en effet il n'y a à notre connaissance pas d'épilepsie dans le phénotype de *FGF14*.

Le patient de notre cohorte présente outre les DP des épisodes d'ataxie épisodique, des mouvements anormaux constants avec un examen clinique inter-critique anormal.

Ses DP sont des PNKD de nature dystonique, focales, qui durent plus d'une heure et ne sont pas quotidiennes, elles ont débuté à 6 ans et n'ont pas nécessité de prise en charge thérapeutique.

Ces éléments sont cohérents avec la littérature.

7- Auto-immune

Le patient que nous décrivons a des signes qui ont débuté à 66 ans, avec des épisodes dystoniques focaux du membre supérieur durant moins de 1 minute, une fréquence élevée des épisodes, les facteurs déclenchants sont le mouvement et le stress. Il a présenté un an après le début des DP, l'apparition d'un syndrome frontal et d'une modification de son comportement.

Ces caractéristiques sont concordantes avec celles de la littérature, en effet, les patients présentant des encéphalites à anticorps anti-LGI1 ont un âge moyen de début des signes de 60 ans, habituellement les symptômes sont une encéphalite limbique avec des troubles mnésiques subaigus, des troubles du comportement, des crises d'épilepsie et chez 60% des patients une hyponatrémie. ¹⁶¹

La moitié des patients présentent comme manifestation précoce une entité appelée « crises dystoniques brachio-faciales », caractérisée par des épisodes de dystonie le plus souvent unilatéraux, concernant plus souvent la face et le membre supérieur que le tronc et le membre

inférieur, de moins de 3 secondes, avec plus de 50 épisodes par jour. Plusieurs facteurs déclenchants ont été décrits, émotionnels, kinésigéniques, le bruit, se concentrer sur une conversation, il peut ne pas y en avoir. Il peut y avoir des auras ou des automatismes précédant les épisodes, il peut également y avoir une impossibilité de parler pendant ou après les épisodes, mais il n'y a pas de trouble de la conscience ou de modification EEG.^{37,161-163}

Les troubles mnésiques apparaissent dans un second temps après les épisodes dystoniques.¹⁶⁴

Sur le plan paraclinique, le patient de notre cohorte avait des examens complémentaires normaux initialement, notamment une recherche d'anticorps LGI1 négative à deux reprises. Nous n'avons pas connaissance de cas d'encéphalite auto-immune à anticorps anti-LGI1 négatifs dans un premier temps, mais cette observation encourage à refaire les examens en cas de suspicion de cause secondaire de DP. Il est connu par contre que le taux d'IgG-LGI1 est plus faible lorsqu'il n'y a pas d'atteinte cognitive.¹⁶⁵ Les patients ne présentant pas d'atteinte cognitive peuvent avoir des examens complémentaires normaux (IRM et natrémie).¹⁶⁴

Dans un second temps, notre patient a présenté des anomalies à l'imagerie avec un hypersignal limbique bilatéral à l'IRM et un hypermétabolisme striatal bilatéral au TEP scanner, ce qui est concordant avec la littérature.^{161,162}

Ces anticorps sont parfois associés à des thymomes ou des cancers pulmonaires.¹⁶¹ Le patient que nous présentons n'a pas de néoplasie mise en évidence.

Sur le plan physiopathologique, La protéine LGI1 est exprimée de manière prépondérante dans l'hippocampe et le lobe temporal, on ne sait pas si les épisodes dystoniques sont d'origine corticale, sous-corticale ou les deux.^{37,162}

Le patient que nous décrivons a bien répondu au bromazépam, valproate, gabapentine et surtout au traitement de la cause à savoir des échanges plasmatiques, des bolus de méthylprednisolone, du rituximab et du cyclophosphamide. Les épisodes paroxystiques avaient cédés après l'immunothérapie, son atteinte cognitive s'est améliorée après la prise en charge par immunosuppresseurs.

Sur le plan thérapeutique, la littérature décrit une réponse incomplète aux antiépileptiques, mais une réponse majeure à l'immunothérapie, par contre il y a peu de données suggérant une efficacité du rituximab, du cyclophosphamide ou du bortézomib.¹⁶²

Les crises dystoniques brachio-faciales surviennent avant l'atteinte cognitive et il est supposée qu'une prise en charge précoce pourrait prévenir l'atteinte cognitive.¹⁶²

B- Démarche diagnostique

Nous avons donc collecté les données de patients présentant des DP. Il y a un nombre non négligeable de gènes impliqués avec pour conséquence des sous-groupes de faible effectif.

Notre objectif secondaire est de proposer une prise en charge diagnostique et thérapeutique en amont des résultats génétiques via un arbre diagnostic.

Dans cette optique, nous allons raisonner à partir des données de notre étude et de la littérature pour différencier au mieux les groupes en amont du diagnostic.

Comme dit dans l'introduction, la classification par type de DP définies par le facteur déclenchant est de plus en plus remise en cause avec les avancées génétiques.^{4,6}

Aucune classification combinant génotype et phénotype n'est reconnue à l'heure actuelle.¹²

Nous voudrions voir s'il est possible d'avoir une autre approche diagnostique que l'approche traditionnelle de Demirkiran et Jankovic.¹⁷

1- En fonction de la clinique et des examens complémentaires

Traditionnellement, l'approche diagnostique se faisait sur des données cliniques, données qui sont les seules disponibles en amont du diagnostic génétique. Nous allons donc dans un premier temps raisonner à l'aide de celles-ci.

a- Type de dyskinésies paroxystiques

Nous avons regroupé nos patients selon les catégories de Demirkiran et Jankovic en ajoutant une catégorie de DP nocturnes.^{4,6,9,17}

Si on considère la catégorie PKD, elle comprend quasiment tous les patients de notre cohorte avec une mutation hétérozygote *PRRT2*, elle comprend aussi le patient avec l'encéphalite auto-immune, un patient avec une mutation d'un gène du complexe PDH et un patient avec une mutation *PRRT2* homozygote.

Si on considère la catégorie des DP nocturnes, elle intègre quasiment tous les patients avec une mutation *ADCY5* et n'intègre aucun autre patient.

La catégorie PED intègre des patients avec une mutation *HIBCH*, du complexe PDH, et de *SLC2A1*, on note cependant que 2 patients avec une mutation du complexe PDH et un patient avec une mutation de *SLC2A1* n'entrent pas dans cette catégorie.

Finalement, il reste la catégorie PNKD qui concerne quasiment tous les groupes de notre cohorte.

Il est intéressant de noter que 37.5% des patients toutes étiologies confondues ont plusieurs types d'accès, en particulier les patients avec une mutation *PRRT2* hétérozygote pour lesquels tous les patients ont des PNKD et 5 sur 6 des PKD.

Les patients présentant plusieurs types d'accès associent des accès non kinésigéniques à des accès plus spécifiques. Lors de la présence de plusieurs types d'accès, il faut donc prendre en compte le facteur déclenchant le plus spécifique pour l'orientation diagnostique. De plus, l'absence de facteur kinésigénique ne doit pas faire éliminer une mutation *PRRT2* hétérozygote.

Au total, catégoriser les patients avec la classification de Demirkiran et Jankovic permet une orientation diagnostique pour un nombre de pathologies non négligeable : *PRRT2* hétérozygote, *ADCY5*, *SLC2A1*, *HIBCH*, mutation dans un gène du complexe PDH.

Néanmoins, les limites sont que certains patients des étiologies suscitées n'entrent pas dans les catégories habituellement admises (par exemple, un patient avec une mutation *PRRT2* hétérozygote a des PNKD isolées) et que la catégorie PNKD reste une catégorie peu spécifique qui n'oriente pas vers une pathologie en particulier.

Nous allons donc regrouper les patients avec d'autres critères en plus du type de dyskinésies pour une orientation plus efficace.

En plus de la classification en groupes prédéfinis PKD, PNKD, PED et nocturne, nous avons relevé les facteurs déclenchants des accès, dont certains n'ont pas de type de DP correspondant définis :

L'alcool, le jeun, l'asthénie et le groupe émotion, stress et contrariété.

Les deux dernières catégories semblent peu spécifiques d'une étiologie et nous avons très peu de données sur l'alcool (la majorité de nos patients sont en âge pédiatrique).

Le jeun semble par contre intéressant, il est présent pour un patient avec une mutation *SLC2A1* et un patient avec une mutation *HIBCH*.

On pourrait le considérer comme un équivalent d'effort et le classer avec les PED, en effet les PED sont connus pour être déclenchés également par le jeun^{2,3,6,75} et les deux patients présentant des épisodes déclenchés par le jeun ont également des PED, il ne nous semble donc pas cohérent de créer une nouvelle catégorie.

b- Âge de début

Nous avons initialement défini des catégories d'âge en fonction de la littérature, inférieur à deux ans, entre 2 et 18 ans et plus de 18 ans.^{3,6}

Ceci nous permet de séparer trois pathologies des autres : les patients présentant une mutation *ADCY5* et *PRRT2* homozygote se retrouvent donc pour la majorité d'entre eux dans la catégorie « moins de deux ans » et le patient avec l'encéphalite auto-immune dans la catégorie « plus de 18 ans », toutes les autres pathologies sont alors dans la même catégorie « 2 à 18 ans ».

On s'oriente donc vers une pathologie non génétique en cas de début après 18 ans, comme déjà dit dans la littérature⁶ et vers une mutation *PRRT2* homozygote en cas de PNKD débutant avant l'âge de deux ans.

Les limites de l'orientation en fonction de l'âge de début est que ce dernier est parfois variable et que certains patients pourraient ainsi ne pas être classés dans la bonne catégorie.

Ceci est déjà le cas pour un patient avec une mutation *SLC2A1* dont les épisodes débutent avant l'âge de deux ans.

Si on regarde la littérature, les patients avec une mutation *GNAOI* ont plutôt un début des signes avant deux ans^{98,99,102} et les patients avec une mutation *ADCY5* ont un début des signes variable et non inférieur à deux ans comme dans notre étude.^{4,6}

Il est donc nécessaire d'inclure plus d'informations que le type d'épisode et l'âge de début pour avoir une orientation diagnostique viable.

c- Sémiologie associée

Examen clinique inter-critique et mouvements anormaux non intermittents

Auparavant l'examen inter-ictal était admis comme normal pour les DP d'origine génétiques, nous avons déjà souligné que ceci ne devait plus être le cas.^{1,9}

Cet élément est encore plus flagrant avec notre cohorte, en effet, 57.5% des patients ont un examen inter-critique anormal et 45.5 % ont des mouvements anormaux non intermittents associés.

La présence d'un examen clinique inter-critique anormal ou de mouvements anormaux non intermittents n'oriente pas vers une pathologie en particulier, mais la nature des anomalies peut nous aider.

Les patients de notre cohorte présentant une mutation *ADCY5* ont quasiment tous une association d'hypotonie axiale, de dyskinésies bucco-faciales, de chorée généralisée avec parfois des myoclonies associées, ce qui fait partie des caractéristiques clés de la pathologie *ADCY5* et qui oriente donc fortement vers ce diagnostic lorsque ces éléments sont associés à des DP nocturnes.⁴⁸

Les patients de notre cohorte présentant une mutation *GNAO1* ont également une hypotonie à prédominance axiale associée à une choréo-dystonie, mais contrairement aux patients avec une mutation *ADCY5* ces accès ne sont pas à prédominance nocturne.

Concernant les patients avec un déficit primaire ou secondaire en PDH, celui avec une mutation *HIBCH* a un examen clinique inter-critique normal, mais ceux avec une mutation *PDHAI* ont un syndrome cérébelleux chronique, des troubles oculomoteurs, une hypotonie, une aréflexie, un syndrome pyramidal et une dystonie (cette dernière semble survenir dans un deuxième temps), l'association de ces caractéristiques cliniques à des DP doit donc faire penser à une mutation du complexe PDH.

Concernant le patient avec une mutation *FGF14*, il présente un tremblement d'action et des troubles de la coordination entre les épisodes, ces éléments n'étant pas présent de manière isolée chez les autres patients, ils peuvent nous orienter vers une mutation *FGF14*, la présence d'un tremblement postural et d'un nystagmus chez les apparentés est également en faveur.

Cognition

Notre cohorte permet de souligner le fait que les DP sont le plus souvent combinées à d'autres manifestations avec en premier plan un impact sur le développement, la cognition et la scolarité (62.5% ont un retard de développement ou des troubles cognitifs, 69% ont une scolarité anormale).

La seule étiologie qui se distingue des autres est celle des mutations *PRRT2* hétérozygotes, c'est le seul groupe avec une scolarité et un développement normal.

Autres événements paroxystiques

Silveira-Moriyama et al. avaient déjà souligné dans leur revue le recoupement phénotypique entre les gènes responsables d'épisodes paroxystiques, migraines, épilepsie, ataxie épisodique et

DP. Ici, 27% des patients présentent une épilepsie, 37.5% des migraines et 18% des ataxies épisodiques, ce qui appuie ce recoupement.¹⁶⁶

Nous avons essayé de voir si l'association à certains événements paroxystiques pouvait nous orienter vers une pathologie.

Concernant les migraines et céphalées, leur présence est surtout associée aux mutations *SLC2A1* et *PRRT2* ce qui est concordant avec le fait que les migraines font partie de leur spectre phénotypique^{1,12,44}, mais pas de celui des autres pathologies. Nous sommes par contre limités par un manque d'information concernant la présence de migraines.

Concernant les EA, elles sont associées aux DP pour les mutations *PRRT2* homozygotes, *SLC2A1*, *PDHA1* et *FGF14*. Considérée isolément, la présence d'EA n'est pas suffisante pour orienter vers une étiologie. A contrario, considérée en association à d'autres éléments tels que : l'âge de début, le type d'accès, l'examen clinique et certains éléments paracliniques, c'est un élément d'orientation.

Concernant la présence d'une épilepsie, elle est associée de manière systématique aux DP pour les mutations *PRRT2* homozygotes et *SLC2A1* et de manière ponctuelle avec les mutations *PRRT2* hétérozygote, *PDHA1* et *GNAO1*. La présence d'une épilepsie associée doit donc surtout orienter vers une mutation *SLC2A1* en cas de PED, et vers une mutation *PRRT2* homozygote en cas de début des DP précoce.

Douleur

Le caractère douloureux est un élément assez discriminant pour les DP, les deux pathologies majoritairement concernées sont *ADCY5* et *PDHA1*.

Pour *ADCY5* c'est un élément bien connu^{4,6,48}, pour les mutations du complexe PDH ceci a déjà été tout juste évoqué dans l'article de Barnerias et al. et dans l'article de Magner.^{72,167}

Pour les mutations du complexe PDH, ceci reste à confirmer mais la douleur pourrait être un élément d'orientation intéressant, en effet peu de DP engendrent des épisodes douloureux, le caractère douloureux est essentiellement connu pour les DP secondaires à une mutation d'*ATPIA3*⁶⁵ et a été décrit ponctuellement pour les mutations de *MR-1*³, *HIBCH*⁷⁹, *GCH-1*¹⁶⁸, *ATPIA2* et *SCN1A* dans un contexte de migraine hémiplégique pour les deux derniers gènes¹³².

Aura

Le phénomène d'aura est bien connu pour les mutations du gène *PRRT2* et a été décrit pour les mutations du gène *MR-1* et de *TBC1D24*, la maladie de Wilson, et la neuroacanthocytose.
3,92,124,136

Dans notre cohorte c'est un phénomène discriminant, en effet elle concerne seulement les patients avec une mutation *PRRT2* hétérozygote, homozygote ou délétion et un patient avec une mutation *PDHA1*.

Une limite à notre étude est que ce phénomène n'est rapporté que s'il est présent, on ne sait donc pas s'il est absent lorsqu'il n'est pas rapporté ou si le patient n'a pas été interrogé.

Le phénomène d'aura pourrait être plus répandu que ce qui est rapporté dans la littérature, déjà dans l'article d'Erro et al., il est souligné que ce phénomène est peu recherché.³

Antécédents familiaux

La consanguinité est un élément d'orientation important pour les mutations homozygotes, *HIBCH* ou *PRRT2*.

Un élément distinctif des patients avec une mutation *PRRT2* est la présence d'un antécédent familial de DP, ceci est compatible avec le mode de transmission autosomique dominant de la pathologie et de sa pénétrance importante.^{1,2}

Comme la présence d'une épilepsie chez le patient, la présence d'une épilepsie chez un membre de sa famille oriente vers une mutation de *SCL2A1* ou *PRRT2*, ce qui est concordant avec le mode de transmission autosomique dominant de ces pathologies.^{1,2,6}

L'absence d'antécédent familial et personnel ne se retrouve que pour le patient avec l'encéphalite à anticorps anti-LGI1, ceci est en accord avec l'absence de cause génétique et doit nous orienter vers une cause non génétique.¹

Caractéristiques des accès

Certaines caractéristiques des accès nous orientent vers différents types d'étiologies.

Une durée des épisodes de moins de 1 minute est caractéristique des mutations *PRRT2* hétérozygote ou homozygote et de l'encéphalite à anticorps anti-LGI1.

Peu de patients ont des épisodes de plus d'une heure, il s'agit d'un patient *ADCY5*, un patient *PDHAI* et le patient *FGF14*. Pour les deux premières étiologies, les autres patients avec ces pathologies ont des durées différentes, on ne peut donc pas vraiment s'orienter avec la durée des épisodes et pour *FGF14* un autre patient rapporté dans la littérature a des épisodes de 5 minutes, on peut donc difficilement différencier *FGF14* des autres étiologies à travers la durée des épisodes.¹⁰⁴

Une fréquence élevée de 10 à 100 accès par jour oriente plutôt vers une mutation *PRRT2* hétérozygote, *GNAOI* ou vers une encéphalite auto-immune à anticorps anti-LGI1. Cette fréquence élevée des épisodes est classique pour les autres étiologies mais n'a pas été relevée pour les mutations *GNAOI* à notre connaissance.^{3,37,169}

d- Paraclinique

Les éléments paracliniques peuvent orienter de manière efficiente vers certaines étiologies.

IRM

La présence d'un hypersignal limbique bilatéral oriente fortement vers une encéphalite à LGI1, surtout lorsqu'il est associé à un début tardif et des « crises dystoniques brachio-faciales ».

Les pathologies avec un déficit primaire ou secondaire en PDH ont un hypersignal bipallidal caractéristique à l'IRM.

Les patients avec une mutation *PRRT2* homozygote peuvent avoir une atrophie de la fosse postérieure à l'IRM, ce qui peut orienter vers cette étiologie en plus des autres éléments caractéristiques.

Ponction Lombaire

Certaines anomalies sont caractéristiques de certaines pathologies, le rapport glycémie LCR/sang est inférieur au 25^e percentile des normes adaptées à l'âge pour tous les patients dont on connaît les résultats de la PL avec une mutation *SLC2A1*.¹⁷⁰

Les patients avec une mutation de *PDHAI* ont une lactatorachie élevée à la PL.

2- En fonction du mécanisme physiopathologique

Nous avons essayé de regrouper les pathologies par mécanisme physiopathologique pour voir si cela permettait de faire ressortir des patterns cliniques qui pourraient aider au diagnostic avant les résultats génétiques.

Il existe plusieurs mécanismes de DP, ceux qui sont concernés dans notre étude sont :

- ❖ Les synaptopathies qui comprennent les mutations de *PRRT2*.⁷
- ❖ Les canalopathies, qui comprennent les mutations de *FGF14*.^{6,105}
- ❖ Les troubles du métabolisme énergétique, comprenant les mutations de *SLC2A1*, les gènes du complexe PDH et d'*HIBCH*.^{1,4,6,72,73,75}
- ❖ Les pathologies de la voie de l'AMPc qui comprennent les mutations d'*ADCY5*⁵²
- ❖ Enfin, pour les mutations de *GNAO1* il est difficile de les rattacher à un groupe en particulier, en effet *GNAO1* jouerait un rôle dans la voie dépendante de l'AMPc en interagissant avec une protéine kinase dépendant de l'AMPc ou en inhibant les adénylates cyclases, mais elle contrôle également certains types de canaux calciques et joue un rôle dans la libération des vésicules synaptiques. Pour le moment l'implication physiopathologique des mutations responsables de mouvements anormaux est peu claire et il est donc difficile de classer les mutations *GNAO1* en pathologie de l'AMPc, en synaptopathie ou en canalopathie.^{37,95,100}

Si on essaye de regrouper *GNAO1* avec *FGF14*, les deux groupes ont en commun un retard de développement, des mouvements anormaux constants, un début des signes dans la tranche d'âge 2 à 18 et des PNKD, mais plusieurs éléments diffèrent tel que l'histoire familiale, la distribution des épisodes, la présence d'une épilepsie associée, d'ataxie épisodique, la fréquence des épisodes.

Si on essaye de regrouper *GNAO1* avec *ADCY5*, les deux groupes ont en commun l'absence d'antécédent familial, des mouvements anormaux constants, un retard, des épisodes généralisés, mais plusieurs éléments diffèrent tel que l'âge de début, les épisodes nocturnes et douloureux pour *ADCY5* ainsi que la fréquence des épisodes.

Il nous semble donc difficile de trancher et de regrouper *GNAO1* avec l'une ou l'autre des pathologies.

On peut essayer de regrouper les différents groupes de *PRRT2* entre eux, homozygotes, hétérozygotes et délétions.

Certains éléments sont en faveur : les groupes homo- et hétérozygotes ont des histoires familiales similaires avec des antécédents de migraines, de DP, une histoire personnelle de migraines et d'épilepsie, la présence pour tous les groupes d'une aura avant les épisodes.

Certains éléments vont à l'encontre : la présence dans le groupe délétion et homozygote d'un retard et d'une scolarité anormale pour tous les patients, alors que ces éléments sont absents dans le groupe hétérozygote, la durée des épisodes différente entre les groupes. Dans les groupes *PRRT2* délétion et homozygote quasiment aucun patient n'a de PKD, alors que c'est l'élément clé dans le groupe hétérozygote. Pour le groupe homozygote l'âge de début est beaucoup plus précoce que dans le groupe hétérozygote, les patients peuvent présenter des mouvements anormaux inter-critiques et une ataxie épisodique.

Il nous semble donc difficile de regrouper ces trois entités.

On peut essayer de regrouper les troubles du métabolisme énergétique.

HIBCH et *PDHA1* ont en commun des anomalies à l'IRM, mais celles-ci ne concernent pas le groupe *SLC2A1*.

SLC2A1 et *PDHA1* ont en commun des mouvements anormaux constants, parfois des épisodes d'ataxie épisodique et une histoire personnelle d'épilepsie.

Les trois groupes ont en commun un retard de développement et une scolarité anormale, les patients peuvent présenter des PED, ce qui n'est pas le cas des autres pathologies génétiques. De plus, les épisodes de DP ont une fréquence inférieure à 10 par jour et une durée supérieure à une minute.

Au total, ce serait le regroupement le plus viable, mais il reste des imperfections.

Finalement, il nous paraît difficile de regrouper les pathologies par mécanisme physiopathologique.

3- Arbre décisionnel diagnostic

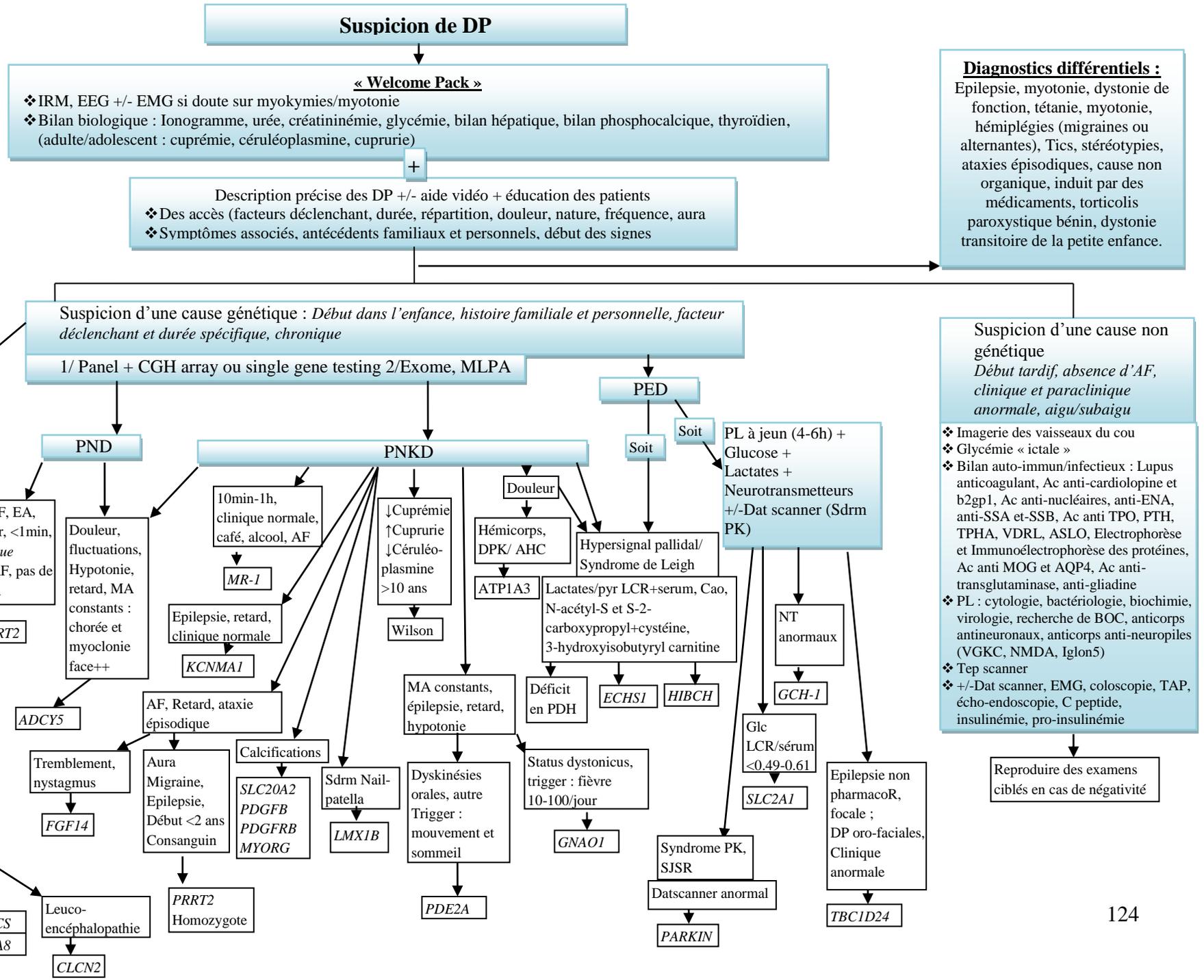
Au final, tous ces regroupements sont imparfaits, mais la classification traditionnelle semble mieux orienter vers une pathologie ou une autre, même si elle doit être épaulée par d'autres éléments d'orientation cliniques et biologiques pour être fonctionnelle.

Nous proposons ici un arbre diagnostic pratique et « up to date », qui ne prend pas en compte les pathologies peu rapportées dans la littérature et les phénotypes non classiques, comme une mutation *SLC2A1* ne s'exprimant pas par des PED, ce qui est le cas pour un de nos patients, mais qui est rarement rapporté dans la littérature.³ Nous avons également intégré les données de notre étude.

Figure 11: Conduite à tenir devant une suspicion de dyskinesies paroxystiques

ABREVIATIONS

DP : DP ; MPLA : multiplex ligation-dependent probe amplification ; T31 : T3 libre ; AF : antécédent familial ; CIFB : convulsions infantiles familiales bénignes ; MHF : migraine hémiplégique familiale ; EA : ataxie épisodique ; MA : mouvements anormaux ; Sdrm : syndrome ; DPK : dystonie-parkinsonisme ; AHC : hémiplégie alternante de l'enfance ; PDH : pyruvate déshydrogénase ; Cao : acides organiques urinaires ; pyr : pyruvate ; nx : noyaux ; PL : ponction lombaire ; PK : parkinsonien ; Glc : glycémie ; SJSR : syndrome des jambes sans repos ; pharmacOR : pharmacorésistant ; NT : neurotransmetteurs ; Ac : anticorps ; TAP : scanner thoraco-abdomino-pelvien ; BOC : bandes oligoclonales



C- Prise en charge thérapeutique

1- En amont du diagnostic

a- Délai diagnostic

Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic moléculaire est difficile à interpréter, en effet, même la mutation la plus connue, *PRRT2* n'a été identifiée qu'en 2011 et nous avons sélectionné des patients depuis 2008, le délai entre le début des symptômes et le diagnostic moléculaire peut donc être lié aux progrès des connaissances en génétique.¹⁷¹

De plus, certains patients n'ont consulté que longtemps après le début de leur symptômes.

Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic clinique est également difficile à interpréter, en effet, à part pour les patients avec une mutation *PRRT2* ou ceux avec une étiologie indéterminée, il n'est que rarement rapporté textuellement dans les courriers la présence de DP, nous avons choisi de ne retenir que les cas où les mouvements anormaux étaient rapportés sous forme d'accès ou de manifestations paroxystiques.

Le délai diagnostic le plus long est pour les patients avec une mutation *PRRT2* hétérozygote, il se trouve que certains patients résidaient auparavant à l'étranger et n'ont consulté que tardivement au CHU, ce qui peut expliquer le diagnostic tardif.

Les délais diagnostics moyen sont plus bas pour les autres pathologies.

b- Délai de prise en charge thérapeutique

Le délai d'introduction d'un traitement efficace entre l'apparition des symptômes et la mise en place d'un traitement efficace est de 3.71 ans en moyenne et le délai entre la première consultation avec un spécialiste et l'introduction d'un traitement efficace est de 1.35 ans en moyenne, l'idéal serait de pouvoir améliorer ces délais.

Généralement le traitement est introduit avant le diagnostic (23/31) et pour la majorité des patients ce dernier était efficace (17/23).

On pourrait analyser précisément les cas pour améliorer la prise en charge avant diagnostic.

Concernant les 3 patients qui n'ont pas eu de traitement ciblé pour les DP avant le diagnostic, deux d'entre eux présentaient une mutation *PDHA1* diagnostiquée avant le début du phénomène de DP. Ces deux patients ont eu un traitement optimal de leur maladie métabolique en amont du diagnostic comprenant un régime cétogène et une supplémentation en thiamine. Malgré ce traitement optimal pour leur pathologie métabolique, ils ont développé des DP, ce qui montre les limites de cette prise en charge thérapeutique dans le cadre des dyskinésies thérapeutiques induites par une mutation *PDHA1*.

Concernant les 6 patients dont le traitement avant diagnostic n'était pas efficace, la quatre d'entre eux a bénéficié d'un traitement efficace après le diagnostic.

Un patient a eu une amélioration de ses DP avec un régime cétogène dans un contexte de mutation *PDHA1*.

Un patient a eu une amélioration de ses DP avec la DBS dans le cadre d'une mutation *ADCY5*.

Un patient présentait une encéphalite auto-immune qui a nécessité la mise en place d'un traitement immunosuppresseur et immunomodulateur.

Ces trois traitements sont difficiles à mettre en place en première intention avant confirmation diagnostique, même si en fonction des autres résultats paracliniques et de la présentation cela peut se discuter pour le régime cétogène et la DBS.

Un patient avec une mutation *PRRT2* homozygote a finalement répondu à la carbamazépine qui a été réintroduite dans un deuxième temps.

Deux patients n'ont pas bénéficié d'un traitement efficace malgré le diagnostic moléculaire.

Ces deux patients présentaient une mutation *ADCY5* avec des épisodes paroxystiques nocturnes sans avoir bénéficié du traitement cible, ce dernier pourrait être essayé.

Au total, la majorité des patients qui sont en demande de traitement bénéficient d'un traitement efficace avant le diagnostic et pour ceux d'entre eux qui n'ont pas bénéficié d'un traitement efficace avant diagnostic on ne peut parfois pas améliorer les délais.

Malgré la variabilité des pathologies et les difficultés du diagnostic étiologique, la prise en charge thérapeutique s'avère efficace, même si la notion d'efficacité est souvent dépendante de la pathologie et de l'appréciation du praticien (les attentes ne seront probablement pas les mêmes pour une mutation *GNAO1* que pour une mutation *PRRT2* hétérozygote).

Pour faciliter la prise en charge thérapeutique et améliorer les délais de prise en charge avant diagnostic, nous proposons un arbre décisionnel thérapeutique.

2- Traitements efficaces

a- Carbamazépine

La carbamazépine est le traitement le plus utilisé avec efficacité dans notre cohorte.

Quand on regarde les caractéristiques des patients pour lesquels la carbamazépine a été efficace, certaines sont concordantes avec celles de Bruno et al. caractérisant les PKD : la majorité des patients ont des DP induites par le mouvement, qui durent moins de 1 minute, avec l'absence de douleur et un examen clinique majoritairement normal entre les épisodes.¹⁸

De plus, les DP sont souvent associées à une épilepsie ou à des migraines, comme connu dans la littérature¹, les patients présentant une aura dans notre cohorte ont quasiment tous répondu à la carbamazépine, ce qui pourrait être un élément d'orientation thérapeutique intéressant.

On pourrait donc essayer la carbamazépine en première intention pour les patients qui ont les critères de PKD de Bruno et al, qui ont une aura et une imagerie normale, ce qui est déjà fait en pratique.^{1,12}

La mutation la plus fréquente est PRRT2 hétérozygote, homozygote ou hétérozygote, ce qui paraît concordant avec la littérature et pourrait expliquer la carbamazépine est la molécule la plus utilisée.⁶

Notre observation est donc concordante avec la littérature, il est intéressant de noter la présence d'aura comme élément en faveur d'une réponse à la carbamazépine.

3- Arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique en amont du diagnostic

Malgré l'absence de diagnostic, les patients bénéficient dans la majorité des cas d'un traitement adapté.

En effet, la prise en charge des dyskinésies paroxystiques a été développée de manière empirique. Parfois, les résultats génétiques n'ont pas d'influence sur la prise en charge thérapeutique.⁴³

Ainsi, les patients présentant des PKD quel qu'en soit l'étiologie peuvent bénéficier de la carbamazépine.

Enfin, quelques pathologies dont les mécanismes physiopathologiques sont maintenant mieux compris peuvent bénéficier d'une thérapeutique plus ciblée (comme par exemple pour *ADCY5* avec la caféine).^{6,9,37,72,79}

Dans le futur, une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques pourrait faire évoluer cette prise en charge vers une prise en charge de plus en plus ciblée sur la génétique.³⁷

Dans ce contexte là, nous proposons un arbre thérapeutique différent de l'arbre diagnostique.

Dans cet arbre, lorsqu'un gène est mentionné pour une orientation thérapeutique, le traitement correspondant peut être envisagé en cas de confirmation du diagnostic moléculaire ou en cas de forte suspicion d'un diagnostic en particulier.

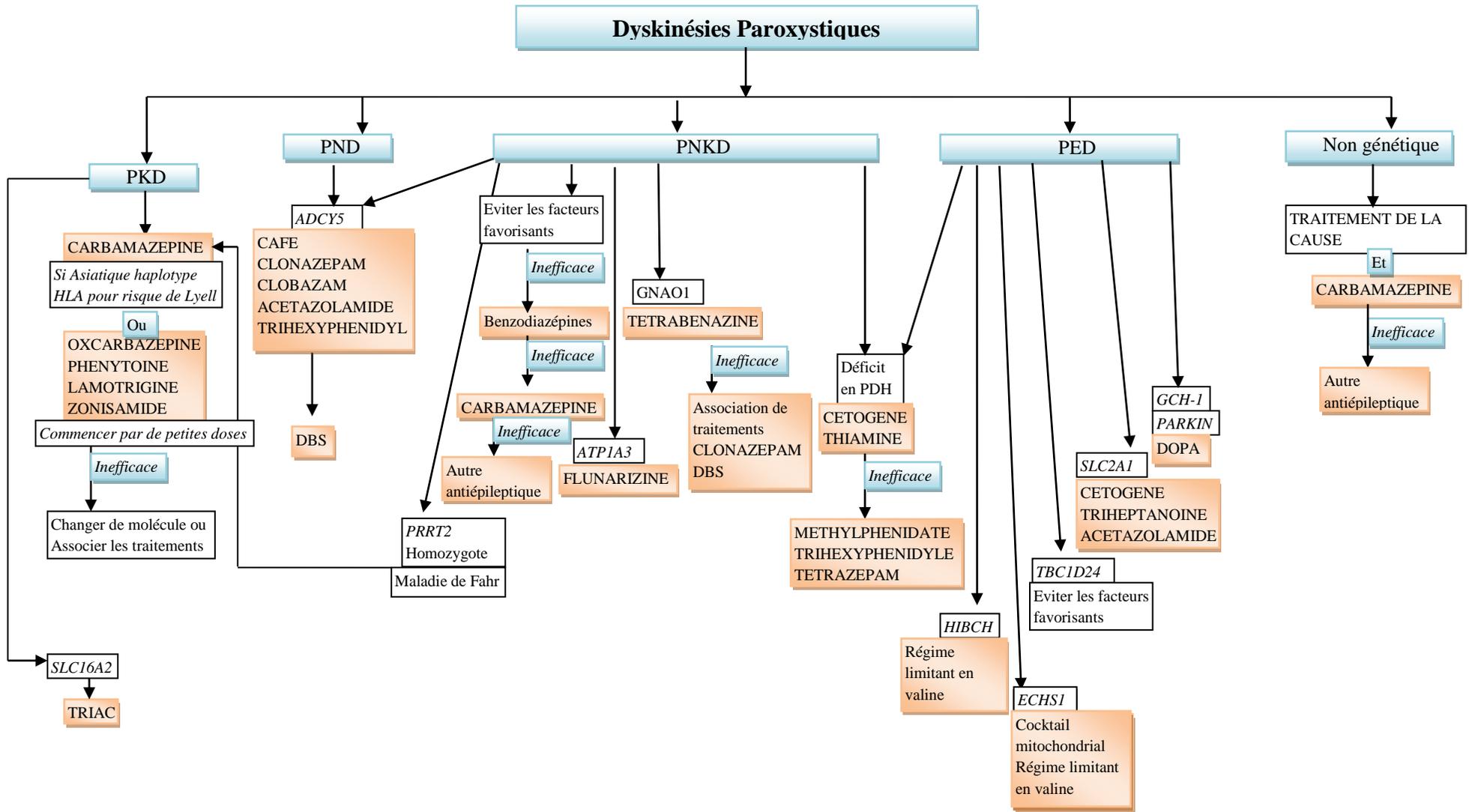


Figure 12: Conduite à tenir sur le plan thérapeutique devant une suspicion de dyskinésies paroxystiques

D- Limites et biais de l'étude

Notre étude comprend 33 patients, mais chaque étiologie n'est représentée que par un faible effectif, ceci est expliqué par le fait que les DP sont rares, même pour la plus fréquente d'entre eux *PRRT2*, une revue de la littérature de 2004 à 2013 des cas publiés prouvées de DP induites par une mutation *PRRT2* ne retrouvait que 374 cas avec des informations suffisantes.³

De plus, certaines pathologies n'ont que très peu de cas de DP décrits dans la littérature, comme par exemple *FGF14* avec 3 cas^{104,105} ou encore *HIBCH* avec 3 cas également⁷⁹.

Notre étude est monocentrique ce qui limite le nombre de cas.

Notre étude est rétrospective sur dossier, dans ce contexte les patients n'ont pas été vus avec un questionnaire standardisé, il existe donc un nombre de données manquantes non négligeables, les examinateurs étaient différents même si pour la majorité des patients l'examineur était un spécialiste des mouvements anormaux. De plus, l'évaluation de l'efficacité des traitements n'est pas objective, elle est recueillie dans le dossier patient selon l'impression du praticien et/ou du patient et pourrait être biaisée notamment par l'attente en fonction de la pathologie (la réponse au traitement ne sera peut être pas jugée de la même manière pour un patient avec une mutation *PRRT2* homozygote et une mutation *PDHA1*).

Notre étude comprend une majorité de patients avec une mutation *PRRT2* ce qui peut biaiser les résultats généraux concernant la cohorte.

Notre étude ne comprend qu'un seul patient avec une cause non génétique de DP, il existe probablement un biais de recrutement, les patients ayant majoritairement été adressés par des spécialistes s'occupant majoritairement de mouvements anormaux isolés.

Enfin, le thème de DP est très vaste et les articles décrivant certains cas de DP ne le mentionnent parfois pas dans l'intitulé, il est donc possible que nous ayons omis certains cas publiés.

Les points positifs sont que beaucoup de revues proposent des schémas simplifiés diagnostic ou non à jour au vu des avancées récentes, voici donc une proposition d'actualité.

De plus, il y a peu d'articles proposant une démarche thérapeutique et diagnostique pratique à suivre.

Concernant les patients, certaines étiologies sont rares et ont été peu décrites dans la littérature et même pour certaines étiologies mieux décrites, nous avons pu apporter de nouvelles données.

V- CONCLUSION

Les DP sont peu fréquentes mais peuvent se rencontrer en consultation de neurologie adulte ou neurologie pédiatrique courante.

En enrichissant l'ancienne classification d'éléments cliniques, paracliniques, d'histoire personnelle et familiale nous proposons une démarche diagnostique et thérapeutique.

Sur le plan thérapeutique, un traitement adapté est mis en place quasi systématiquement, même en amont du diagnostic. La prise en charge thérapeutique ne dépend pas forcément de la génétique, mais certaines étiologies nécessitent des prises en charge thérapeutiques ciblées.

Notre cohorte a permis d'apporter des éléments nouveaux et de renforcer quelques concepts récents.

- i) Les DP sont le plus souvent combinées à d'autres atteintes et l'examen clinique inter-critique est souvent anormal.
- ii) La majorité des patients ont un retard de développement ou des troubles cognitifs et une scolarité anormale, sauf les patients présentant une mutation *PRRT2* hétérozygote.
- iii) Notre étude confirme que les mutations dans les gènes des dyskinésies paroxystiques entraînent des spectres phénotypiques avec de nombreux recouvrements.
- iv) La plupart des patients ont des facteurs déclenchants peu spécifiques, parfois associés à des facteurs plus spécifiques.
- v) Le caractère douloureux des accès n'est pas un drapeau rouge, mais peut être un élément clé dans l'orientation diagnostique, notamment pour les patients avec une mutation du complexe PDH.
- vi) Lors de la suspicion d'une cause secondaire il ne faut pas hésiter à réitérer les examens complémentaires s'ils sont négatifs.

Finalement, notre étude élargit le spectre phénotypique des patients présentant des DP, la démarche diagnostique devant un patient présentant des DP évolue ainsi constamment et la génétique reste la clé diagnostique, même si la clinique et les examens complémentaires orientent fortement le diagnostic.

VI- ABREVIATIONS

A2A : récepteur A2A de l'adénosine

AC5 : adénylatecyclase 5

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ATP : adénosine triphosphate

BH4 : Tetrahydrobioptérine

Canal BK : canal potassique à large conductance activé par le calcium et voltage dépendant

CAPOS : ataxie cérébelleuse, aréflexie, pieds creux, atrophie optique, surdité neurosensorielle

CIFB : convulsions infantiles familiales bénignes

CPK : créatinine phosphokinase

CHU : centre hospitalo-universitaire

D1 : récepteur D1 de la dopamine

D2 : récepteur D2 de la dopamine

DBS : stimulation cérébrale profonde

DP : dyskinésies paroxystiques

EA : ataxie épisodiques

EEG : électro-encéphalogramme

EMG : électromyogramme

GLUT-1 : transporteur du glucose

GMPc : guanine monophosphate cyclique

Go protéine : protéine de liaison hétéro-trimérique au nucléotide

Gpi : globus pallidus interne

GTP : guanosine triphosphate

HAGH : l'hydrolase d'hydroxyacylglutathion humaine

ICCA : syndrome de convulsions infantiles-choréoathétose

IRM : imagerie par résonance magnétique

K : potassium

KO : knock-out

LCR : liquide céphalo-rachidien

MR1L : isoforme de MR1 spécifique du cerveau

Na : sodium

Na/K ATPase : pompe sodium-potassium

PDH : pyruvate déshydrogénase

PED : DP induites par l'exercice

PHD : DP hypnogéniques

PKD : DP kinésigéniques

PNKD : DP non kinésigéniques

PTH : parathormone

QI : quotient intellectuel

RCC : respiratory chain complex : complexe de la chaîne respiratoire

RECA : encéphalopathie à rechute avec ataxie cérébelleuse

RIMs : *rabs3-interacting molecules*

SCEH : hydratase de la chaîne courte de l'enoyle-coenzyme A

SNAP-25 : synaptosomal-associated protein, 25kDa

SPECT : single emission computed tomography

T3 : triiodothyronine

T4 : thyroxine

TDAH : trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

TEP : tomographie par émission de positons

TOC : trouble obsessionnel compulsif

TSH : thyroestimuline

VAMP2 : vesicle-associated membrane protein 2

VII- BIBLIOGRAPHIE

1. Méneret, A. & Roze, E. Paroxysmal movement disorders: An update. *Rev. Neurol. (Paris)* **172**, 433–445 (2016).
2. McGovern, E. M., Roze, E. & Counihan, T. J. The expanding spectrum of paroxysmal movement disorders: update from clinical features to therapeutics. *Curr. Opin. Neurol.* **31**, 491–497 (2018).
3. Erro, R., Sheerin, U.-M. & Bhatia, K. P. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **29**, 1108–1116 (2014).
4. Erro, R. & Bhatia, K. P. Unravelling of the paroxysmal dyskinesias. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **90**, 227–234 (2019).
5. Latorre, A. & Bhatia, K. P. Treatment of Paroxysmal Dyskinesia. *Neurol. Clin.* **38**, 433–447 (2020).
6. Garone, G. *et al.* Clinical and Genetic Overview of Paroxysmal Movement Disorders and Episodic Ataxias. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, (2020).
7. Erro, R., Bhatia, K. P., Espay, A. J. & Striano, P. The epileptic and nonepileptic spectrum of paroxysmal dyskinesias: Channelopathies, synaptopathies, and transportopathies. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **32**, 310–318 (2017).
8. Stahl, C. M. & Frucht, S. J. Focal task specific dystonia: a review and update. *J. Neurol.* **264**, 1536–1541 (2017).
9. De Gusmao, C. M. & Silveira-Moriyama, L. Paroxysmal movement disorders - practical update on diagnosis and management. *Expert Rev. Neurother.* **19**, 807–822 (2019).
10. McGuire, S., Chanchani, S. & Khurana, D. S. Paroxysmal Dyskinesias. *Semin. Pediatr. Neurol.* **25**, 75–81 (2018).
11. Ganos, C. *et al.* Psychogenic paroxysmal movement disorders--clinical features and diagnostic clues. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20**, 41–46 (2014).
12. Zhang, X.-J., Xu, Z.-Y., Wu, Y.-C. & Tan, E.-K. Paroxysmal movement disorders: Recent advances and proposal of a classification system. *Parkinsonism Relat. Disord.* **59**, 131–139 (2019).
13. Mount, L. A. & Reback, S. FAMILIAL PAROXYSMAL CHOREOATHETOSIS: Preliminary Report on a Hitherto Undescribed Clinical Syndrome. *Arch. Neurol. Psychiatry* **44**, 841–847 (1940).
14. Weber, M. B. Familial paroxysmal dystonia. *J. Nerv. Ment. Dis.* **145**, 221–226 (1967).
15. Kertesz, A. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. An entity within the paroxysmal choreoathetosis syndrome. Description of 10 cases, including 1 autopsied. *Neurology* **17**, 680–690 (1967).
16. Lance, J. W. Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes. *Ann. Neurol.* **2**, 285–293 (1977).
17. Demirkiran, M. & Jankovic, J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann. Neurol.* **38**, 571–579 (1995).
18. Bruno, M. K. *et al.* Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology* **63**, 2280–2287 (2004).
19. Bruno, M. K. *et al.* Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology* **68**, 1782–1789 (2007).
20. Fourcade, G., Roubertie, A., Doummar, D., Vidailhet, M. & Labauge, P. [Paroxysmal kinesigenic dyskinesia: a channelopathy? Study of 19 cases]. *Rev. Neurol. (Paris)* **165**, 164–169 (2009).
21. Tian, W.-T. *et al.* Depression, anxiety, and quality of life in paroxysmal kinesigenic dyskinesia patients. *Chin. Med. J. (Engl.)* **130**, 2088–2094 (2017).
22. Li, F. *et al.* Lamotrigine monotherapy for paroxysmal kinesigenic dyskinesia in children. *Seizure* **37**, 41–44 (2016).

23. Matsuura, R. *et al.* Zonisamide Therapy for Patients With Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia. *Pediatr. Neurol.* **111**, 23–26 (2020).
24. Horisawa, S., Sumi, M., Akagawa, H., Kawamata, T. & Taira, T. Thalamotomy for paroxysmal kinesigenic dyskinesias in a multiplex family. *Eur. J. Neurol.* **24**, e71–e72 (2017).
25. Kumar, A., Szekely, A. & Jabbari, B. Effective Treatment of Paroxysmal Nonkinesigenic Dyskinesia With Oxcarbazepine. *Clin. Neuropharmacol.* **39**, 201–205 (2016).
26. Gardiner, A. R. *et al.* The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias. *Brain J. Neurol.* **138**, 3567–3580 (2015).
27. Bhatia, K. P. Paroxysmal dyskinesias. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **26**, 1157–1165 (2011).
28. Bovenzi, R. *et al.* Clinical course of paroxysmal dyskinesias throughout pregnancy. *Parkinsonism Relat. Disord.* **80**, 19–20 (2020).
29. Ebrahimi-Fakhari, D., Moufawad El Achkar, C. & Klein, C. PRRT2-Associated Paroxysmal Movement Disorders. in *GeneReviews®* (eds. Adam, M. P. *et al.*) (University of Washington, Seattle, 1993).
30. Ebrahimi-Fakhari, D., Saffari, A., Westenberger, A. & Klein, C. The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases. *Brain J. Neurol.* **138**, 3476–3495 (2015).
31. Vlaskamp, D. R. M. *et al.* PRRT2-related phenotypes in patients with a 16p11.2 deletion. *Eur. J. Med. Genet.* **62**, 265–269 (2019).
32. Delcourt, M. *et al.* Severe phenotypic spectrum of biallelic mutations in PRRT2 gene. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **86**, 782–785 (2015).
33. Valente, P. *et al.* PRRT2 Is a Key Component of the Ca(2+)-Dependent Neurotransmitter Release Machinery. *Cell Rep.* **15**, 117–131 (2016).
34. Coleman, J. *et al.* PRRT2 Regulates Synaptic Fusion by Directly Modulating SNARE Complex Assembly. *Cell Rep.* **22**, 820–831 (2018).
35. Michetti, C. *et al.* The PRRT2 knockout mouse recapitulates the neurological diseases associated with PRRT2 mutations. *Neurobiol. Dis.* **99**, 66 (2017).
36. Li, M. *et al.* PRRT2 Mutant Leads to Dysfunction of Glutamate Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* **16**, 9134–9151 (2015).
37. Delorme, C. *et al.* Current challenges in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal movement disorders. *Expert Rev. Neurother.* 1–17 (2020) doi:10.1080/14737175.2021.1840978.
38. McGovern, E. M., Roze, E. & Counihan, T. J. The expanding spectrum of paroxysmal movement disorders: update from clinical features to therapeutics. *Curr. Opin. Neurol.* **31**, 491–497 (2018).
39. The gene for paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15496428/>.
40. Shen, Y. *et al.* Protein mutated in paroxysmal dyskinesia interacts with the active zone protein RIM and suppresses synaptic vesicle exocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **112**, 2935–2941 (2015).
41. Lee, H. *et al.* Dopamine dysregulation in a mouse model of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *J. Clin. Invest.* **122**, 507–518 (2012).
42. Gras, D. *et al.* GLUT1 deficiency syndrome: An update. *Rev. Neurol. (Paris)* **170**, 91–99 (2014).
43. De Gusmao, C. M. & Silveira-Moriyama, L. Paroxysmal movement disorders - practical update on diagnosis and management. *Expert Rev. Neurother.* **19**, 807–822 (2019).
44. Castellotti, B. *et al.* Screening of SLC2A1 in a large cohort of patients suspected for Glut1 deficiency syndrome: identification of novel variants and associated phenotypes. *J. Neurol.* **266**, 1439–1448 (2019).
45. Pons, R., Collins, A., Rotstein, M., Engelstad, K. & Vivo, D. C. D. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Mov. Disord.* **25**, 275–281 (2010).

46. Leen, W. G. *et al.* Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: a systematic review. *JAMA Neurol.* **70**, 1440–1444 (2013).
47. Suls, A. *et al.* Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain J. Neurol.* **131**, 1831–1844 (2008).
48. Vijjaratnam, N., Bhatia, K. P., Lang, A. E., Raskind, W. H. & Espay, A. J. ADCY5-Related Dyskinesia: Improving Clinical Detection of an Evolving Disorder. *Mov. Disord. Clin. Pract.* **6**, 512–520 (2019).
49. Chang, F. C. F. *et al.* Phenotypic insights into ADCY5- associated disease. *Mov. Disord.* **31**, 1033–1040 (2016).
50. Bohlega, S. A. *et al.* Autosomal recessive ADCY5-Related dystonia and myoclonus: Expanding the genetic spectrum of ADCY5-Related movement disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* **64**, 145–149 (2019).
51. Chen, D.-H. *et al.* ADCY5-related dyskinesia. *Neurology* **85**, 2026–2035 (2015).
52. Doyle, T. B., Hayes, M. P., Chen, D. H., Raskind, W. H. & Watts, V. J. Functional characterization of AC5 gain-of-function variants: Impact on the molecular basis of ADCY5-related dyskinesia. *Biochem. Pharmacol.* **163**, 169–177 (2019).
53. Méneret, A., Gras, D., McGovern, E. & Roze, E. Caffeine and the Dyskinesia Related to Mutations in the ADCY5 Gene. *Ann. Intern. Med.* **171**, 439 (2019).
54. Fernandez, M. *et al.* Familial dyskinesia and facial myokymia (FDFM): a novel movement disorder. *Ann. Neurol.* **49**, 486–492 (2001).
55. Mencacci, N. E. ADCY5 mutations are another cause of benign hereditary chorea. *9* (2015).
56. Paciorkowski, A. R. *et al.* Novel mutations in ATP1A3 associated with catastrophic early life epilepsy, episodic prolonged apnea, and postnatal microcephaly. *Epilepsia* **56**, 422–430 (2015).
57. Carecchio, M., Zorzi, G., Ragona, F., Zibordi, F. & Nardocci, N. ATP1A3-related disorders: An update. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* **22**, 257–263 (2018).
58. Ng, J. ATP1A3-related neurological disorders and cerebellar ataxia in childhood. *Dev. Med. Child Neurol.* **63**, 12–13 (2021).
59. Sabouraud, P. *et al.* Relapsing encephalopathy with cerebellar ataxia are caused by variants involving p.Arg756 in ATP1A3. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* **23**, 448–455 (2019).
60. Schirinzi, T. *et al.* Childhood Rapid-Onset Ataxia: Expanding the Phenotypic Spectrum of ATP1A3 Mutations. *Cerebellum Lond. Engl.* **17**, 489–493 (2018).
61. Sun, M. *et al.* Targeted exome analysis identifies the genetic basis of disease in over 50% of patients with a wide range of ataxia-related phenotypes. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* **21**, 195–206 (2019).
62. Fernandes, C. & Mikati, M. A. The expanding spectrum of ATP1A3 related disease. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **23**, 345–346 (2019).
63. Rosewich, H. *et al.* Research conference summary from the 2014 International Task Force on ATP1A3-Related Disorders. *Neurol. Genet.* **3**, e139 (2017).
64. Zúñiga-Ramírez, C. *et al.* Generalized Dystonia and Paroxysmal Dystonic Attacks due to a Novel ATP1A3 Variant. *Tremor Hyperkinetic Mov.* **9**, (2019).
65. Balint, B. *et al.* Paroxysmal Asymmetric Dystonic Arm Posturing—A Less Recognized but Characteristic Manifestation of ATP1A3-related disease. *Mov. Disord. Clin. Pract.* **6**, 312–315 (2019).
66. Zúñiga-Ramírez, C. *et al.* Generalized Dystonia and Paroxysmal Dystonic Attacks due to a Novel ATP1A3 Variant. *Tremor Hyperkinetic Mov.* **9**, (2019).
67. Furukawa, Y. GTP Cyclohydrolase 1-Deficient Dopa-Responsive Dystonia. in *GeneReviews®* (eds. Adam, M. P. *et al.*) (University of Washington, Seattle, 1993).

68. Dale, R. C. *et al.* Familial paroxysmal exercise-induced dystonia: atypical presentation of autosomal dominant GTP-cyclohydrolase 1 deficiency. *Dev. Med. Child Neurol.* **52**, 583–586 (2010).
69. Erro, R. *et al.* The Clinical Syndrome of Paroxysmal Exercise- Induced Dystonia: Diagnostic Outcomes and an Algorithm. *Mov. Disord. Clin. Pract.* **1**, 57–61 (2014).
70. Pearl, P. L., Taylor, J. L., Trzcinski, S. & Sokohl, A. The pediatric neurotransmitter disorders. *J. Child Neurol.* **22**, 606–616 (2007).
71. Yoshimura, K. & Kanki, R. Child-onset paroxysmal exercise-induced dystonia as the initial manifestation of hereditary Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **49**, 108–109 (2018).
72. Barnerias, C. *et al.* Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: four neurological phenotypes with differing pathogenesis. *Dev. Med. Child Neurol.* **52**, e1–e9 (2010).
73. Patel, M. S., Nemeria, N. S., Furey, W. & Jordan, F. The pyruvate dehydrogenase complexes: structure-based function and regulation. *J. Biol. Chem.* **289**, 16615–16623 (2014).
74. Egel, R. T., Hoganson, G. E., Katerji, M. A. & Borenstein, M. J. Zonisamide ameliorates symptoms of secondary paroxysmal dystonia. *Pediatr. Neurol.* **43**, 205–208 (2010).
75. Marti- Sanchez, L. *et al.* Delineating the neurological phenotype in children with defects in the ECHS1 or HIBCH gene. *J. Inherit. Metab. Dis.* **n/a**,.
76. Marti- Sanchez, L. *et al.* Delineating the neurological phenotype in children with defects in the ECHS1 or HIBCH gene. *J. Inherit. Metab. Dis.* **n/a**, (2020).
77. Illsinger, S. *et al.* Paroxysmal and non-paroxysmal dystonia in 3 patients with biallelic ECHS1 variants: Expanding the neurological spectrum and therapeutic approaches. *Eur. J. Med. Genet.* **63**, 104046 (2020).
78. Illsinger, S. *et al.* Paroxysmal and non-paroxysmal dystonia in 3 patients with biallelic ECHS1 variants: Expanding the neurological spectrum and therapeutic approaches. *Eur. J. Med. Genet.* **63**, 104046 (2020).
79. Xu, Y. *et al.* A therapeutic regimen for 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase deficiency with exercise-induced dystonia. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* **23**, 755–759 (2019).
80. Spitz, M.-A. *et al.* Paroxysmal Dyskinesias Revealing 3-Hydroxy-Isobutyryl-CoA Hydrolase (HIBCH) Deficiency. *Neuropediatrics* (2021) doi:10.1055/s-0040-1722678.
81. Yang, H.-Y., Wu, L.-W., Deng, X.-L., Yin, F. & Yang, L.-F. [Diagnosis and treatment of 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase deficiency: a case report and literature review]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin. J. Contemp. Pediatr.* **20**, 647–651 (2018).
82. Remerand, G. *et al.* Expanding the phenotypic spectrum of Allan–Herndon–Dudley syndrome in patients with SLC16A2 mutations. *Dev. Med. Child Neurol.* **61**, 1439–1447 (2019).
83. Fuchs, O., Pfarr, N., Pohlenz, J. & Schmidt, H. Elevated serum triiodothyronine and intellectual and motor disability with paroxysmal dyskinesia caused by a monocarboxylate transporter 8 gene mutation. *Dev. Med. Child Neurol.* **51**, 240–244 (2009).
84. Tonducci, D. *et al.* MCT8 Deficiency: Extrapyramidal Symptoms and Delayed Myelination as Prominent Features. *J. Child Neurol.* **28**, 795–800 (2013).
85. Bailey, C. S., Moldenhauer, H. J., Park, S. M., Keros, S. & Meredith, A. L. KCNMA1-linked channelopathy. *J. Gen. Physiol.* **151**, 1173–1189 (2019).
86. Buckley, C. *et al.* Status Dystonicus, Oculogyric Crisis and Paroxysmal Dyskinesia in a 25 Year-Old Woman with a Novel KCNMA1 Variant, K457E. *Tremor Hyperkinetic Mov. N. Y. N* **10**, 49 (2020).
87. Tian, W.-T. *et al.* Proline-rich transmembrane protein 2-negative paroxysmal kinesigenic dyskinesia: Clinical and genetic analyses of 163 patients. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **33**, 459–467 (2018).

88. Du, W. *et al.* Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. *Nat. Genet.* **37**, 733–738 (2005).
89. Zhang, G. *et al.* A Gain-of-Function Mutation in KCNMA1 Causes Dystonia Spells Controlled With Stimulant Therapy. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **35**, 1868–1873 (2020).
90. Gardella, E. & Møller, R. S. Phenotypic and genetic spectrum of SCN8A-related disorders, treatment options, and outcomes. *Epilepsia* **60**, S77–S85 (2019).
91. Larsen, J. *et al.* The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. *Neurology* **84**, 480–489 (2015).
92. Steel, D. *et al.* Biallelic Mutations of TBC1D24 in Exercise-Induced Paroxysmal Dystonia. *Mov. Disord.* **35**, 372–373 (2020).
93. Lüthy, K. *et al.* TBC1D24-TLDC-related epilepsy exercise-induced dystonia: rescue by antioxidants in a disease model. *Brain J. Neurol.* **142**, 2319–2335 (2019).
94. Finelli, M. J. *et al.* The epilepsy-associated protein TBC1D24 is required for normal development, survival and vesicle trafficking in mammalian neurons. *Hum. Mol. Genet.* **28**, 584–597 (2019).
95. Schirinzi, T. *et al.* Phenomenology and clinical course of movement disorder in GNAO1 variants: Results from an analytical review. *Parkinsonism Relat. Disord.* **61**, 19–25 (2019).
96. Koy, A. *et al.* Deep brain stimulation is effective in pediatric patients with GNAO1 associated severe hyperkinesia. *J. Neurol. Sci.* **391**, 31–39 (2018).
97. GNAO1-related movement disorder with life-threatening exacerbations: movement phenomenology and response to DBS - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28668776/>.
98. Danti, F. R. *et al.* GNAO1 encephalopathy: Broadening the phenotype and evaluating treatment and outcome. *Neurol. Genet.* **3**, e143 (2017).
99. Ananth, A. L. *et al.* Clinical Course of Six Children With GNAO1 Mutations Causing a Severe and Distinctive Movement Disorder. *Pediatr. Neurol.* **59**, 81–84 (2016).
100. Feng, H., Khalil, S., Neubig, R. R. & Sidiropoulos, C. A mechanistic review on GNAO1-associated movement disorder. *Neurobiol. Dis.* **116**, 131–141 (2018).
101. Ghil, S. *et al.* Compartmentalization of protein kinase A signaling by the heterotrimeric G protein Go. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 19158–19163 (2006).
102. Schirinzi, T. *et al.* Phenomenology and clinical course of movement disorder in GNAO1 variants: Results from an analytical review. *Parkinsonism Relat. Disord.* **61**, 19–25 (2019).
103. Waak, M. *et al.* GNAO1-related movement disorder with life-threatening exacerbations: movement phenomenology and response to DBS. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **89**, 221–222 (2018).
104. Shimojima, K. *et al.* Spinocerebellar ataxias type 27 derived from a disruption of the fibroblast growth factor 14 gene with mimicking phenotype of paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia. *Brain Dev.* **34**, 230–233 (2012).
105. Piarroux, J. *et al.* FGF14-related episodic ataxia: delineating the phenotype of Episodic Ataxia type 9. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **7**, 565–572 (2020).
106. Yin, X.-M. *et al.* Familial paroxysmal kinesigenic dyskinesia is associated with mutations in the KCNA1 gene. *Hum. Mol. Genet.* **27**, 625–637 (2018).
107. Lu, Q. *et al.* Complicated paroxysmal kinesigenic dyskinesia associated with SACS mutations. *Ann. Transl. Med.* **8**, 8 (2020).
108. Zhou, Y. *et al.* Genetic and clinical analyses of spinocerebellar ataxia type 8 in mainland China. *J. Neurol.* **266**, 2979–2986 (2019).
109. Guo, Z. *et al.* CLCN2-related leukoencephalopathy: a case report and review of the literature. *BMC Neurol.* **19**, (2019).
110. Hanagasi, H. A. *et al.* Secondary paroxysmal kinesigenic dyskinesia associated with CLCN2 gene mutation. *Parkinsonism Relat. Disord.* **21**, 544–546 (2015).

111. Wang, H.-X., Li, H.-F., Liu, G.-L., Wen, X.-D. & Wu, Z.-Y. Mutation Analysis of MR-1, SLC2A1, and CLCN1 in 28 PRRT2-negative Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia Patients. *Chin. Med. J. (Engl.)* **129**, 1017–1021 (2016).
112. Kim, A. *et al.* Myotonia Congenita Can Be Mistaken as Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia. *J. Mov. Disord.* **11**, 49–51 (2018).
113. Jiang, Y.-L. *et al.* CHRNA4 variant causes paroxysmal kinesigenic dyskinesia and genetic epilepsy with febrile seizures plus? *Seizure* **56**, 88–91 (2018).
114. Friedman, J. Sepiapterin Reductase Deficiency. in *GeneReviews®* (eds. Adam, M. P. *et al.*) (University of Washington, Seattle, 1993).
115. Dill, P. *et al.* Child neurology: paroxysmal stiffening, upward gaze, and hypotonia: hallmarks of sepiapterin reductase deficiency. *Neurology* **78**, e29-32 (2012).
116. Niccolini, F. *et al.* PDE10A and ADCY5 mutations linked to molecular and microstructural basal ganglia pathology. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **33**, 1961–1965 (2018).
117. Garone, G. *et al.* Clinical and Genetic Overview of Paroxysmal Movement Disorders and Episodic Ataxias. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, (2020).
118. Doummar, D. *et al.* Biallelic PDE2A variants: a new cause of syndromic paroxysmal dyskinesia. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* **28**, 1403–1413 (2020).
119. Zhan, F.-X. *et al.* Primary familial brain calcification presenting as paroxysmal kinesigenic dyskinesia: Genetic and functional analyses. *Neurosci. Lett.* **714**, 134543 (2020).
120. Mitsutake, A. *et al.* A Japanese family with primary familial brain calcification presenting with paroxysmal kinesigenic dyskinesia - A comprehensive mutational analysis. *J. Neurol. Sci.* **418**, 117091 (2020).
121. Wang, C. *et al.* A PDGFB mutation causes paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia with brain calcification. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **32**, 1104–1106 (2017).
122. Saranza, G., Grütz, K., Klein, C., Westenberger, A. & Lang, A. E. Primary brain calcification due to a homozygous MYORG mutation causing isolated paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Brain J. Neurol.* **143**, e36 (2020).
123. Hj, K. & Jh, Y. A case of Wilson’s disease presenting with paroxysmal dystonia. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* vol. 38 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28560589/> (2017).
124. F, M., L, T. & Mg, C. Oxcarbazepine-responsive paroxysmal kinesigenic dyskinesia in Wilson disease. *Clinical neuropharmacology* vol. 34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22104638/> (2011).
125. B, D. L. C.-F., Jr, P.-S. & F, G. Paroxysmal Kinesigenic Dystonia in a Lesch-Nyhan Disease Variant. *Movement disorders clinical practice* vol. 1 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30363892/> (2014).
126. Orphanet: Syndrome de Lesch Nyhan. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=510.
127. C, Y. *et al.* [Progress of research on Maple syrup disease]. *Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese journal of medical genetics* vol. 36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302925/> (2019).
128. T, T., E, M., F, P., R, C. & L, V. Maple syrup disease presenting as paroxysmal dystonia. *Annals of neurology* vol. 56 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15505779/> (2004).
129. Morales-Briceño, H. *et al.* Paroxysmal dyskinesias with drowsiness and thalamic lesions in GABA transaminase deficiency. *Neurology* **92**, 94–97 (2019).
130. Orphanet: Déficit en succinate semi aldéhyde déshydrogénase. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=22.
131. Leuzzi, V. *et al.* Vigabatrin improves paroxysmal dystonia in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology* **68**, 1320–1321 (2007).
132. De La Cruz, E. C. Mouvements anormaux au cours de l’aura des crises de migraine hémiplégique. (Université de Montpellier. Faculté de médecine, 2018).

133. Kanavakis, E. *et al.* Alternating hemiplegia of childhood: a syndrome inherited with an autosomal dominant trait. *Dev. Med. Child Neurol.* **45**, 833–836 (2003).
134. Swoboda, K. J. *et al.* Alternating hemiplegia of childhood or familial hemiplegic migraine? A novel ATP1A2 mutation. *Ann. Neurol.* **55**, 884–887 (2004).
135. Ogawa, Y. *et al.* A novel CACNA1A nonsense variant in a patient presenting with paroxysmal exertion-induced dyskinesia. *J. Neurol. Sci.* **399**, 214–216 (2019).
136. Tschopp, L., Raina, G., Salazar, Z. & Micheli, F. Neuroacanthocytosis and carbamazepine responsive paroxysmal dyskinesias. *Parkinsonism Relat. Disord.* **14**, 440–442 (2008).
137. Storch, A. *et al.* Familial acanthocytosis with paroxysmal exertion-induced dyskinesias and epilepsy (FAPED). *Aktuelle Neurol.* **31**, P446 (2004).
138. Paroxysmal Cranial Dyskinesia and Nail-Patella Syndrome Caused by a Novel Variant in the LMX1B Gene - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32949189/>.
139. Blakeley, J. & Jankovic, J. Secondary causes of paroxysmal dyskinesia. *Adv. Neurol.* **89**, 401–420 (2002).
140. Yang, Y. *et al.* Oxcarbazepine versus carbamazepine in the treatment of paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Int. J. Neurosci.* **122**, 719–722 (2012).
141. Pan, G., Zhang, L. & Zhou, S. Clinical features of patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia, mutation screening of PRRT2 and the effects of morning draughts of oxcarbazepine. *BMC Pediatr.* **19**, 439 (2019).
142. Dale, R. C., Grattan-Smith, P., Nicholson, M. & Peters, G. B. Microdeletions detected using chromosome microarray in children with suspected genetic movement disorders: a single-centre study. *Dev. Med. Child Neurol.* **54**, 618–623 (2012).
143. Weber, A., Köhler, A., Hahn, A., Neubauer, B. & Müller, U. Benign infantile convulsions (IC) and subsequent paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD) in a patient with 16p11.2 microdeletion syndrome. *Neurogenetics* **14**, 251–253 (2013).
144. Termsarasab, P. *et al.* Paroxysmal kinesigenic dyskinesia caused by 16p11.2 microdeletion. *Tremor Hyperkinetic Mov. N. Y. N* **4**, 274 (2014).
145. Dale, R. C., Grattan-Smith, P., Fung, V. S. C. & Peters, G. B. Infantile convulsions and paroxysmal kinesigenic dyskinesia with 16p11.2 microdeletion. *Neurology* **77**, 1401–1402 (2011).
146. Carecchio, M. ADCY5-related movement disorders: Frequency, disease course and phenotypic variability in a cohort of paediatric patients. *7* (2017).
147. Gras, D. *et al.* GLUT1 deficiency syndrome: An update. *Rev. Neurol. (Paris)* **170**, 91–99 (2014).
148. Bovi, T. *et al.* Paroxysmal exercise-induced dyskinesia with self-limiting partial epilepsy: a novel GLUT-1 mutation with benign phenotype. *Parkinsonism Relat. Disord.* **17**, 479–481 (2011).
149. Okumura, A. *et al.* A patient with a GNAO1 mutation with decreased spontaneous movements, hypotonia, and dystonic features. *Brain Dev.* **40**, 926–930 (2018).
150. Waak, M. *et al.* GNAO1-related movement disorder with life-threatening exacerbations: movement phenomenology and response to DBS. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **89**, 221–222 (2018).
151. Ducros, A. [Genetics of migraine]. *Rev. Neurol. (Paris)* **169**, 360–371 (2013).
152. Barnerias, C. *et al.* Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: four neurological phenotypes with differing pathogenesis. *Dev. Med. Child Neurol.* **52**, e1–e9 (2010).
153. Erro, R. & Bhatia, K. P. Unravelling of the paroxysmal dyskinesias. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **90**, 227–234 (2019).
154. Friedman, J., Feigenbaum, A., Chuang, N., Silhavy, J. & Gleason, J. G. Pyruvate dehydrogenase complex-E2 deficiency causes paroxysmal exercise-induced dyskinesia. *Neurology* **89**, 2297–2298 (2017).
155. Castiglioni, C. *et al.* Pyruvate dehydrogenase deficiency presenting as isolated paroxysmal exercise induced dystonia successfully reversed with thiamine supplementation. Case report

- and mini-review. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* **19**, 497–503 (2015).
156. Pavlu-Pereira, H. *et al.* Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: updating the clinical, metabolic and mutational landscapes in a cohort of Portuguese patients. *Orphanet J. Rare Dis.* **15**, (2020).
 157. McWilliam, C. A. *et al.* Pyruvate dehydrogenase E2 deficiency: A potentially treatable cause of episodic dystonia. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **14**, 349–353 (2010).
 158. Tübing, J. *et al.* Methylphenidate Can Improve Chorea in NKX2.1 and ADCY5 Mutation-positive Patients-A Report of Two Children. *Mov. Disord. Clin. Pract.* **5**, 343–345 (2018).
 159. Piarroux, J. *et al.* FGF14-related episodic ataxia: delineating the phenotype of Episodic Ataxia type 9. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **7**, 565–572 (2020).
 160. Shimojima, K. *et al.* Spinocerebellar ataxias type 27 derived from a disruption of the fibroblast growth factor 14 gene with mimicking phenotype of paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia. *Brain Dev.* **34**, 230–233 (2012).
 161. van Sonderen, A. *et al.* The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology* **87**, 521–528 (2016).
 162. Damato, V., Balint, B., Kienzler, A.-K. & Irani, S. R. The clinical features, underlying immunology, and treatment of autoantibody-mediated movement disorders. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **33**, 1376–1389 (2018).
 163. Irani, S. R. *et al.* Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain J. Neurol.* **136**, 3151–3162 (2013).
 164. Thompson, J. *et al.* The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain J. Neurol.* **141**, 348–356 (2018).
 165. Thompson, J. *et al.* The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain J. Neurol.* **141**, 348–356 (2018).
 166. Silveira-Moriyama, L. *et al.* Phenotypes, genotypes, and the management of paroxysmal movement disorders. *Dev. Med. Child Neurol.* **60**, 559–565 (2018).
 167. Magner, M. *et al.* Two patients with clinically distinct manifestation of pyruvate dehydrogenase deficiency due to mutations in PDHA1 gene. *Prague Med. Rep.* **112**, 18–28 (2011).
 168. Dale, R. C. *et al.* Familial paroxysmal exercise-induced dystonia: atypical presentation of autosomal dominant GTP-cyclohydrolase 1 deficiency. *Dev. Med. Child Neurol.* **52**, 583–586 (2010).
 169. van Sonderen, A., Schreurs, M. W. J., Wirtz, P. W., Sillevius Smitt, P. a. E. & Titulaer, M. J. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: The evolution of a disease entity over time. *Autoimmun. Rev.* **15**, 970–974 (2016).
 170. Leen, W. G. *et al.* Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: a systematic review. *JAMA Neurol.* **70**, 1440–1444 (2013).
 171. Wang, J.-L. *et al.* Identification of PRRT2 as the causative gene of paroxysmal kinesigenic dyskinesias. *Brain J. Neurol.* **134**, 3493–3501 (2011).
 172. Doummar, D. *et al.* Biallelic PDE2A variants: a new cause of syndromic paroxysmal dyskinesia. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* **28**, 1403–1413 (2020).
 173. Yin, X.-M. *et al.* Familial paroxysmal kinesigenic dyskinesia is associated with mutations in the KCNA1 gene. *Hum. Mol. Genet.* **27**, 625–637 (2018).
 174. Ciampi, E. *et al.* Secondary paroxysmal dyskinesia in multiple sclerosis: Clinical-radiological features and treatment. Case report of seven patients. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **23**, 1791–1795 (2017).
 175. Fröhlich, K. *et al.* Lesion correlates of secondary paroxysmal dyskinesia in multiple sclerosis. *J. Neurol.* **265**, 2277–2283 (2018).

176. Candeias da Silva, C. *et al.* Movement disorders in multiple sclerosis and neuromyelitis optica: A clinical marker of neurological disability. *Parkinsonism Relat. Disord.* **51**, 73–78 (2018).
177. Freiha, J. *et al.* Paroxysmal Symptoms in Multiple Sclerosis—A Review of the Literature. *J. Clin. Med.* **9**, (2020).
178. Chaudhry, N., Puri, V., Patidar, Y. & Khwaja, G. A. Pathological laughter associated with paroxysmal kinesigenic dyskinesia: A rare presentation of acute disseminated encephalomyelitis. *Epilepsy Behav. Case Rep.* **1**, 14–19 (2013).
179. Kim, S.-M., Go, M. J., Sung, J.-J., Park, K. S. & Lee, K.-W. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch. Neurol.* **69**, 1026–1031 (2012).
180. Krogias, C. *et al.* Successful treatment of anti-Caspr2 syndrome by interleukin 6 receptor blockade through tocilizumab. *JAMA Neurol.* **70**, 1056–1059 (2013).
181. Baizabal-Carvallo, J. F. & Jankovic, J. Autoimmune and paraneoplastic movement disorders: An update. *J. Neurol. Sci.* **385**, 175–184 (2018).
182. Xia, C. & Dubeau, F. Teaching Video NeuroImages: Dystonic posturing in anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* **76**, e80–e80 (2011).
183. Liu, M.-Y., Zhang, S.-Q., Hao, Y. & Zheng, H.-M. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia as the initial symptom of Hashimoto encephalopathy. *CNS Neurosci. Ther.* **18**, 271–273 (2012).
184. Engelen, M. & Tijssen, M. A. J. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia in antiphospholipid syndrome. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **20**, 111–113 (2005).
185. Mrabet Khiari, H., Masmoudi, S. & Mrabet, A. [Association of Parry-Romberg syndrome and paroxysmal kinesigenic dyskinesia]. *Rev. Neurol. (Paris)* **165**, 489–492 (2009).
186. Manso-Calderón, R. Clinical Features and Treatment in the Spectrum of Paroxysmal Dyskinesias: An Observational Study in South-West Castilla y Leon, Spain. *Neurol. Res. Int.* **2019**, 4191796 (2019).
187. Chiesa, V. *et al.* Possible post-traumatic paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **23**, 2428–2430 (2008).
188. Bago Rožanković, P., Rožanković, M., Romić, Z. Č. & Bašić, S. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia and hemidystonia associated with silent celiac disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **188**, 105586 (2020).
189. Hall, D. A., Parsons, J. & Benke, T. Paroxysmal nonkinesigenic dystonia and celiac disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **22**, 708–710 (2007).
190. Gonzalez-Alegre, P., Ammache, Z., Davis, P. H. & Rodnitzky, R. L. Moyamoya-induced paroxysmal dyskinesia. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **18**, 1051–1056 (2003).
191. Lyoo, C. H., Kim, D. J., Chang, H. & Lee, M. S. Moyamoya disease presenting with paroxysmal exercise-induced dyskinesia. *Parkinsonism Relat. Disord.* **13**, 446–448 (2007).
192. Suri, R. *et al.* Post-stroke Movement Disorders: The Clinical, Neuroanatomic, and Demographic Portrait of 284 Published Cases. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* **27**, 2388–2397 (2018).
193. Lee, M. S. & Marsden, C. D. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **9**, 493–507 (1994).
194. Mirsattari, S. M. *et al.* Paroxysmal dyskinesias in patients with HIV infection. *Neurology* **52**, 109–114 (1999).
195. Hur, Y. J. & Hwang, T. Secondary paroxysmal dyskinesia associated with 2009 H1N1 infection. *Korean J. Pediatr.* **56**, 42–44 (2013).
196. Baba, Y., Wszolek, Z. K. & Normand, M. M. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia associated with central pontine myelinolysis. *Parkinsonism Relat. Disord.* **10**, 113 (2003).
197. Zorzi, G. *et al.* Paroxysmal dyskinesias in childhood. *Pediatr. Neurol.* **28**, 168–172 (2003).

198. Bozi, M. & Bhatia, K. P. Paroxysmal exercise-induced dystonia as a presenting feature of young-onset Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **18**, 1545–1547 (2003).

VIII- ANNEXE

A- ANNEXE 1 – Formulaire de recueil des données

Tableau 4: Formulaire de recueil des données

Genre	Féminin ou masculin
Antécédents familiaux	consanguinité, d'épilepsie, de migraine, de DP, de mouvements anormaux autres que les DP, neurologiques autre que des mouvements anormaux, de même mutation génétique, de retard de développement ou de troubles cognitifs
Antécédents personnels	migraine, d'épilepsie, d'ataxie épisodique, de mouvements anormaux non paroxystiques, de troubles du neuro-développement (avec atteinte d'un ou plusieurs domaines du développement) et cognitifs, la scolarité
Diagnostic retenu	
Age de début des signes	Age effectif Catégories : moins de deux ans, entre deux et 18 ans et plus de 18 ans. ^{3,6}
Type d'épisode	PKD, PNKD, PED et nocturnes ⁶
Fréquence des épisodes	de 10 à 100 par jour, moins de 10 par jour, tous les mois/semaines, moins fréquent encore. ³
Nature du mouvement anormal	de 10 à 100 par jour, moins de 10 par jour, tous les mois/semaines, moins fréquent encore ^{3,6}
Distribution corporelle	focal, segmentaire, généralisé, héli-corporel, multifocal ou variable
Facteur déclenchant ou favorisant	émotion, stress, contrariété, mouvement brusque, alcool, effort physique, jeun, asthénie ^a
Aura	Présence, possibilité de contrôle des accès
Douleur	Accès douloureux
Examen entre les épisodes	Normal ou anormal
Examens complémentaires	Biologie sanguine, résultats d'une éventuelle ponction lombaire réalisée, analyses génétiques Imagerie : TEP, IRM, Scintigraphie, Dat Scanner, EEG, EMG, PEM
Traitements	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Les traitements médicamenteux ou non médicamenteux considérés comme efficaces sont ceux ayant permis une diminution significative ou un arrêt des épisodes de DP ou selon l'appréciation du praticien, les traitements considérés comme non efficaces sont ceux n'ayant pas permis une diminution significative des épisodes ou à l'appréciation du praticien. ❖ nombre de traitements nécessaires pour une prise en charge efficace des DP : aucun (si aucun traitement n'est efficace ou si aucun n'est nécessaire), un ou plusieurs. ❖ Les traitements efficaces mis en place chez le patient, listés en dénomination commune internationale en cas de traitement médicamenteux. ❖ Les traitements non efficaces seuls ou en association, listés en dénomination commune internationale en cas de traitement médicamenteux.
Prise en charge du patient	<ul style="list-style-type: none"> ❖ L'âge du patient au diagnostic de sa pathologie ❖ L'âge du patient à la dernière consultation ❖ La cinétique d'introduction d'un traitement par rapport au diagnostic : introduction d'un traitement avant ou après le diagnostic ou encore l'absence d'introduction d'un traitement. ❖ La nature efficace ou non de la prise en charge thérapeutique avant le diagnostic étiologique : oui, non ou l'absence d'introduction d'un traitement. ❖ Si le diagnostic a permis l'introduction d'un traitement efficace : ceci est jugé en fonction des courriers, quand le diagnostic étiologique résulte en l'introduction d'un traitement efficace par le praticien. ❖ Le délai en l'âge de début de la pathologie et l'instauration d'un traitement efficace ❖ Le délai entre la première consultation avec un spécialiste neurologue ou neuro-pédiatre et l'instauration d'un traitement efficace. ❖ Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic clinique de DP et celui entre l'apparition des premiers symptômes et diagnostic moléculaire.

^a nous avons recueillis les facteurs favorisant ou déclenchant sans précision, il est en effet souvent difficile de faire la part des choses dans les courriers

B- ANNEXE 2 – Causes génétiques

Tableau 5: Causes génétiques de dyskinésies paroxystiques

Gène	Transmission	Clinique DP	Distribution	Clinique associée	I C	Pendant les épisodes	Fréquence des épisodes	Durée	Facteur déclenchant	Traitement	Début	Aura
<i>PRRT2</i> ^{1,3,6,7}	AD Pénétrance incomplète Histoire familiale 73,8% Délétion <1%	Majorité de PKD Chorée 15,2% Dystonie 17,6% Mixte 67,1% PNKD 2% PED 2%	Bilatéral 55,5% Unilatéral 17,6% Face 24,1%	CIFB ICCA Migraine hémiplegique Epilepsie Torticolis paroxystique bénin de l'enfant EA <i>Délétion : troubles du neuro-développement, troubles du langage, déficience intellectuelle, dysmorphie faciale, troubles du spectre autistique</i>	I / C		10 à 100/jour 80% <10/j pour 13% 1/sem à 1/mois pour 5.1% Disparaît ou diminue avec l'âge	Durée maximale moyenne 34,4s >1 min 4,4%	Kinésigénique 98,9% Anxiété 15,2% Intention de mouvement, accélération, prise de café, privation de sommeil 5-10%	22% pas de traitement 65,5% carbamazépine 9,5% phénytoïne 4% valproate	Âge moyen 9,9 ans Jusqu'à 40 ans >18 ans 4,3%	48% paresthésies, sensation de tension musculaire
<i>PRRT2</i> homozygote ³²	Biallélique Consanguinité	PKD, PNKD		Troubles cognitifs atrophie cérébelleuse troubles du comportement EA prolongées	C			Jusqu'à 6 sem				
<i>PNKD</i> <i>MR-1</i> ^{1,3,7}	AD pénétrance 95% Pas de cas sporadique 3 mutations différentes	PKND Dystonie 27,4% Chorée 2,7% Mixte 65,1% Balliques 5,4%	Généralisé 52,6% Focal ou unilatéral 47,4% Généralisation secondaire 33%	Migraines	I	Dysarthrie 35,6% Dysphagie, crises oculogyres, blépharospasme, rire sardonique, mouvement impossible, douleur	>1/sem 76,7% <1/an 6,8% 1/jà 1/vie	1 min à 2 h	Exercice prolongé 7% café, thé, alcool 95% <20% : changement de température, fièvre, menstruations, fatigue <i>Baisse du seuil : stress (82%), rire et excitation (15,1%)</i>	Benzodiazépines 27,7% pas de traitement 91,3% bonne réponse au traitement DBS si sévère et réfractaire	Age moyen 5 ans Jusqu'à 35 ans >18 ans 2,8%	60% sensation de faiblesse, souffle court, migraine
<i>ADCY5</i> ^{4,6,48}	AD, AR, <i>de novo</i> , mosaïcisme somatique	PKD, PNKD, PED, épisodes nocturnes Dystonie, balliques	+/- tronc, retrocollis, membres supérieurs	Dystonie, chorée, myoclonies, hypotonie axiale, myoclonies oro-faciales, fluctuations, AHC, retard, dysarthrie, spasticité, apraxie oculomotrice, troubles de la coordination de la marche, TC, symptômes psychiatriques. Cardiomyopathie dilatée	C	Douleur	Variable Aggravation lors de la 3 ^e décennie, puis constant/ rémission complète	Min à heures	Hypopnée, somnolence, sommeil Stress, émotion, rire, maladie intercurrente, éternuement, parfois caféine	Tétrabénazine Acétazolamide Benzodiazépines Propranolol Anti-épileptiques DBS Caféine	Enfance	

Gène	Transmission	Clinique DP	Distribution	Clinique associée	I / C	Pendant les épisodes	Fréquence des épisodes	Durée	Facteur déclenchant	Traitement	Début	Aura
<i>SLC2A1</i> GLUT-1 1/80 000 ^{1,3,4,6}	Majorité : Sporadique Parent symptomatique (10%) Majorité : AD	PED 95,2% Choréo-dystonie 95,2% PNKD	Unilatéral, focal	Epilepsie, troubles des apprentissages, DI, retard, ataxie, signes pyramidaux, anémie hémolytique, migraine et MH 65.8% <u>Autre</u> : hémiplégie paroxystique, EA, confusion paroxystique, vomissement et somnolence paroxystique, épisodes dysphoriques, épisodes douloureux, faiblesse, paralysie, MA chef-oculaires, dystonie, microcéphalie acquise, chorée, myoclonies, tremblements, myotonie, hypotonie, syndrome cérébelleux <u>Biologie</u> : rapport glucose LCR/sang <0.6	I / C	Crises oculogyres, anomalie de la marche, faiblesse, migraine, maladresse	Plusieurs par j à un par mois plusieurs /sem 66% pas de diminution avec l'âge	5 min à quelques h Majorité 15 à 40 min	Exercice 95,2% jeun stress et anxiété <i>Protecteur</i> Repos Consommation de glucides	Régime céto-gène Acétazolamide Triheptanoïne	Age moyen 8,6 ans Jusqu'à 49 ans >18 ans 4,8%	Non
<i>ATP1A3</i> ^{1,4-6,65,66}	AD	PNKD, PED Majorité : Dystonie	Hémi-corporel Focal Gradient rostro-caudal Généralisé	<u>Associé aux DP</u> : Dystonie-parkinsonisme AHC <u>Autre</u> : CAPOS syndrome, encéphalopathie épileptique infantile, RECA, mouvements oculaires paroxystiques, dysautonomie paroxystique, migraines, troubles cognitifs, retard, dystonie/chorée, hypotonie, ataxie, troubles de la marche, hypotonie, dysarthrie ou anarthrie (constante ou paroxystique)	I / C	Douleur, anarthrie	Plusieurs par jour à plusieurs par mois	Min à j	<i>Dans l'AHC</i> : émotions, hypo/hyperthermie, infections respiratoires, lumière vive, exercice physique, certains aliments, son	Flunarizine 5-20mg/j Topiramate Régime céto-gène Aripiprazole Stéroïdes ATP Levodopa DBS Evitement des facteurs favorisant	Variable selon le phéno-type associé	

Gène	Transmission	Clinique DP	Distribution	Clinique associée	I C	Pendant les épisodes	Fréquence des épisodes	Durée	Facteur déclenchant	Traitement	Début	Aura
<i>GCHI</i> <i>DYT5a</i> ^{1,4,67}	AD, AR plus rarement	PED	Membres inférieurs	Parkinsonisme, dystonie généralisée dopa-sensible, dystonie myoclonique, Crises oculogyres, SJSR, tremblement postural, paraparésie spastique, syndrome cérébelleux, hypotonie axiale <u>PL</u> : anomalie des neurotransmetteurs	I / C	+/-douleur		Min à h		L-dopa (faibles doses)	Enfance	
<i>PARK 2</i> ou <i>PARKIN</i> ^{1,71}		PED Dystonie		Parkinsonisme Datascanner : anormal				quelques min		L-dopa	Adolescence, adulte	
<i>SPR</i> ^{114,115}	AR	PNKD	Généralisé	Fluctuations diurnes, hypotonie, plafonnement paroxystique du regard, retard et TC, troubles du sommeil, ataxie, atteinte pyramidale, hypersomnie, dystonie, tremblement, parkinsonisme, dysautonomie, faiblesse, troubles du comportement.	C	Plafonnements paroxystiques du regard, tremblement				L-dopa 5-hydroxy-tryptophane	Moins de 1 an	
<i>PDHA1</i> ^{4,6,72} Et autres déficit en PDH	Lié à l’X, AR	PED, PNKD Dystonie	Hémi-corporel	Épilepsie, encéphalopathie précoce, acidose lactique, EA, parésie flasque récurrente, dystonie, spasticité, retard, DI, Syndrome de Leigh, neuropathie périphérique, atrophie optique <u>IRM</u> : hypersignal pallidal, agénésie du corps calleux <u>Biologie</u> : élévation des lactates et/ou pyruvate LCR et/ou sérum, baisse du ratio lactates/pyruvates Baisse de l’activité PDH	I / C			Min à j		Thiamine (PDHA1) Régime cétogène	Enfance ou âge adulte	

Gène	Transmission	Clinique DP	Distribution	Clinique associée	I C	Pendant les épisodes	Fréquence des épisodes	Durée	Facteur déclenchant	Traitement	Début	Aura
<i>SLC16A2</i> ^{1,4,6,8,2}	Lié à l'X	PKD Dystonie		Epilepsie, TC, retard, hypotonie proximale, difficultés au maintien de la tête, hypotrophie musculaire, dystonie, choréo-athétose, signes pyramidaux, ataxie, dysarthrie, microcéphalie, dysmorphie, complications respiratoires, orthopédiques, gastro-intestinales <u>Biologie</u> : élévation du taux sérique de fT3 <u>IRM</u> : retard de myélinisation, atrophie	C			s à min	Mouvements passifs, excitation, joie, pleurs, sursaut, vibrations, mouvements volontaires	TRIAC (<i>analogue de la T3</i>)	Moins de 1 à 2 mois	
<i>KNCMA1</i> ^{7,85-87,89}	AD, AR	PNKD, <i>PKD</i>		<u>En association avec les DP</u> : épilepsie, retard, DI <u>Autre</u> : ataxie, hypotonie axiale, tremblements, troubles neurosensoriels, traits autistiques, aréflexie	I / C		Plusieurs par jour	s à min	Alcool (possible)	Clonazépam DHA Acétazolamide Antagoniste 3,4 di-amino-pyridine des canaux potassiques Dextro-amphétamine	Age moyen 4,6 ans	
<i>SCN8A</i> ^{6,7,90}	<i>De novo</i> AD 1 cas mosaïque	PKD-like Choréo-dystonie (plus âgé)		<u>En association avec les PKD</u> : CIFB, retard <u>Autre</u> : épilepsie focale ou généralisée, dystonie, ataxie, dyskinésies, cécité corticale, troubles de la marche, TDAH, troubles du spectre autistique, encéphalopathie épileptique sévère	C			Brèves	Stretching, initiation d'un mouvement, stimuli émotionnel	Carbamazépine Oxcarbazépine <i>faibles doses</i>	Enfance	
<i>TBC1D24</i> ^{6,92,93}	AR	PED, PNKD	Généralisé Focal Orofacial	<u>Décrit avec les DP</u> : épilepsie, tremblement, nystagmus, syndrome cérébelleux, retard, myoclonies <u>Autre</u> : Surdité, syndrome de DOORS, DI myoclonie, ataxie, spasticité, signes neuro-dégénératifs, EA, AHC, anomalies extra neurologiques	C		Baisse/arrêt des épisodes	Min à h	Majorité : Exercice physique Stress, chaleur, utilisation prolongée d'un ordinateur, fatigue, excitation	Carbamazépine Clonazépam Evitement des facteurs déclenchant	Enfance	Possible

Gène	Transmission	Clinique DP	Distribution	Clinique associée	I C	Pendant les épisodes	Fréquence des épisodes	Durée	Facteur déclenchant	Traitement	Début	Aura
<i>HIBCH</i> ^{6,75,79,80}	AR	PED PNKD	Membres inférieurs Hémi-corporel	Syndrome de Leigh, trouble du neuro-développement, MA, atrophie optique, nystagmus, épilepsie, microcéphalie <u>IRM</u> : hypersignal pallidal, anomalies « Leigh like » <u>Biologie</u> : augmentation du 3-hydroxyisobutyryl carnitine	I / C		Variable	Minutes à heures	Aucun, exercice prolongé	Régime restreint en Valine Médicaments détoxifiants Thiamine Régime d'urgence	15 mois à 3 ans	
<i>ECHS1</i> ^{4,75,77}	AR	PED, PNKD Dystonie	Opisthotonos Membres inférieurs Hémi-corporel	Syndrome de Leigh ou syndrome Leigh-like acidose lactique néonatale, troubles du neuro-développement, MA, surdité, atrophie optique, nystagmus, épilepsie, cardiopathie <u>IRM</u> : hypersignal pallidal, anomalie Leigh-like Anomalies des Cao, augmentation des lactates, N-acétyl-S et S-(2-carboxypropyl) cystéine	I / C			30 à 50 min	Exercice prolongé, jeune, fièvre	« cocktail mitochondrial » Régime restreint en valine Médicaments détoxifiants	Enfance	
<i>PDE10A</i> ^{6,116}	AR, AD	PNKD		Chorée non paroxystique, dystonie, parkinsonisme, fluctuations <u>IRM</u> : si AD, hypersignal striatal.	C						Enfance	
<i>PDE2A</i> ¹⁷²	AR	PKD, PNKD, Nocturne	Généralisé Sphère orale	Epilepsie, hypotonie, retard de développement, troubles cognitifs, choréo-dystonie	C		Jusqu'à plus de 100/j	S à min	Mouvement brusque, stress, stimuli sensoriels, sommeil		Enfance	
<i>GNAO1</i> ^{95,96,98,99}		PNKD, PKD	Généralisé	MA constants, hypotonie, retard sévère, admissions répétées en réanimation, épilepsie, automutilation, anxiété, microcéphalie	C	Dysautonomie, sueur, déshydratation, rhabdomyolyse		Clusters de min à mois	Maladie intercurrente, fièvre, mouvement, douleur, émotion, exonération	Tetrabénazine DBS ^{95,96}	Enfance	
<i>FGF14</i> ou <i>SCA 27</i> ^{104,105}	AD, <i>de novo</i>	PNKD	Généralisé Focal	EA et ataxie, tremblement, nystagmus, retard	I / C	Ataxie		variable	Asthénie, pathologie intercurrente, pleurs		Moins de 1 an	

Gène	Transmission	Clinique DP	Distribution	Clinique associée	I C	Pendant les épisodes	Fréquence des épisodes	Durée	Facteur déclenchant	Traitement	Début	Aura
<i>KCNA1</i> ^{87,166,173} (2 familles)	AD	PKD		Migraine, convulsions infantiles <u>Phénotype classique</u> : EA, myokymies <u>Autre</u> : épilepsie, retard, ataxie cérébelleuse progressive, choréo-athétose	I / C	Dysarthrie	1/mois à 20/j Rémission entre 20 et 40 ans	>1 min à 10 min	Mouvement soudain, stress, colère, intention de mouvement.	Oxcarbazépine Carbamazépine	Enfance, adulte jeune	Possible
<i>SACS</i> (2 patients) ¹⁰⁷	AR	PKD Dystonie	Uni ou bilatéral	Ataxie cérébelleuse, atteinte du 1er motoneurone, neuropathie périphérique sensitivomotrice distale	C			<10s	Mouvement brusque, stress	Carbamazépine <i>petites doses</i>	Enfance	
<i>SCA 8</i> ¹⁰⁸ (1 patient)	AD	PKD	Hémi-corporel	Ataxie et chorée	C		Pluri-hebdomadaires	Brefs	Mouvement		Enfance	
Leuco-encéphalopathie <i>CLCN2</i> (1 patient) ¹¹⁰	AR	PKD		Syndrome cérébelleux <u>IRM</u> : hypersignaux T2 des pédoncules cérébelleux moyen et du bras postérieur de la capsule interne.	C	Blépharospasme, tremblement d'un membre	3-4 par h	10 s	Exercice, mouvement	Carbamazépine	Adulte	
<i>CACNA1A</i> ^{6,132,135} (3 patients)	AD	PED, PNKD		EA de type 2, MHF, vomissements, vertige, déviation paroxystique verticale du regard, SCA 6, ataxie congénitale, ataxie progressive, retard, torticolis paroxystique bénin de l'enfance. <u>IRM</u> : normale ou atrophie cérébelleuse	C	Aura migraineuse		Min	Stress, exercice prolongé		Enfance	
<i>ATP1A2</i> (1 famille et 2 patients) ¹³²⁻¹³⁴	AD	PNKD	Hémi-corporel Focal	Retard, épilepsie, AHC, dysarthrie, MHF	C	Dysautonomie, nystagmus, élévation du regard, aura migraineuse +/- douleur		Min	Peur, excitation	Flunarizine	Enfance	

Gène	Transmission	Clinique DP	Distribution	Clinique associée	I C	Pendant les épisodes	Fréquence des épisodes	Durée	Facteur déclenchant	Traitement	Début	Aura
<i>SCN1A</i> ¹³² (2 patients)	AD		Focal	Migraine hémiplegique Epilepsie	C	Aura migraineuse		Min		Lamotrigine Topiramate	Enfance	
<i>ABAT</i> (2 patients) ¹²⁹	AR	PKND		Retard, épilepsie absence, ataxie <u>Autre</u> : trouble visuel cortical, hypotonie, encéphalopathie épileptique, chorée <u>IRM</u> : hypersignaux thalamiques et de la partie supérieure du tronc	C	Somnolence		1 à 10 min	Stress, hyperthermie, asthénie, émotion			
<i>ALDH5A1</i> ^{130, 131} (2 patients)	AR	PED	Membres inférieurs	Ataxie, hypotonie, retard, DI, troubles du comportement, hyporéflexie, épilepsie, MA	C			Min	Exercice	Vigabatrin		
Maladie de Fahr <i>SLC20A2</i> <i>PDGFB</i> <i>PDGFRB</i> <i>MYORG</i> ¹¹⁹⁻¹²²	AD	PKD PNKD		Migraines, calcification placentaire <u>Autre</u> : TC, troubles psychiatriques, MA <u>Scanner</u> : calcifications noyaux gris centraux, thalamus, cervelet	I / C		Résolution spontanée vers 30 ans	<1 min	Mouvement brusque Aucun, majoration de la vitesse, hyperventilation	Carbamazépine	Enfance, adolescence	Oui
<i>DEPDC5</i> (1 famille) ⁸⁷	AD	PKD Dystonie +/- nocturnes	Bilatéral	Epilepsie	I / C			<10 s		Carbamazépine Valproate	Enfance, adolescence	Oui
<i>CHRNA4</i> (1 famille) ¹¹³	AD	PKD		Epilepsie	I		<10/j ; rémission adulte	<1 min	Mouvement brusque	Oxcarbazépine	Enfance, adolescence	
Maladie de Wilson <i>ATP7B</i> (2 patients) ^{123,124}	AR	PNKD PKD		Autres MA, atteinte hépatique, troubles psychiatrique, autre atteinte systémique <u>IRM</u> : hypersignaux des noyaux gris centraux, pédoncules cérébelleux moyens, mésencéphale, noyaux dentelés, dépôt de fer et de manganèse.	I / C		>10/j	Brefs	Mouvement brusque Amélioré par le tabac	Oxcarbazépine Trientine	Adulte jeune	Oui

Gène	Transmission	Clinique DP	Distribution	Clinique associée	I C	Pendant les épisodes	Fréquence des épisodes	Durée	Facteur déclenchant	Traitement	Début	Aura
Lesch-Nyhan ¹²⁵ <i>HPRT1</i> (1 patient)	AR Lié à l'X	PKD	Membres inférieurs	Hyperuricémie, lithiases rénales, dystonie, retard, TC. <u>Autre</u> : troubles du comportement, anémie, arthrite	C		Jusqu'à 50/j	S à min	Marche	Résistance aux anti-épileptiques	Adulte jeune	
Maladie des urines sirop d'érable ^{127,128} (1 patient)	AR	PNKD	Hémi-corporel alternant	Retard Autre : troubles de l'alimentation, du tonus, somnolence, urines odeur sirop d'érable, convulsions, hypoglycémie, coma, défaillance multi-viscérale <u>IRM</u> : hypersignaux du tronc et des noyaux gris centraux, anomalie de la chromatographie des acides aminés	C	Irritabilité	Jusqu'à 1/sem	Min à h	Favorisé par la fièvre	Régime alimentaire	Moins de 2 ans	
Neuro-acanthocytose ^{136,137} (3 patients)		PED PNKD		Chorée <u>Autre</u> : épilepsie, ataxie, neuropathie, Huntington-like	I / C			S à min	Exercice, favorisé par le froid et le stress	Carbamazépine Régime cétogène	Variable	
<i>LMX1B</i> ¹³⁸ (1 famille)	AD	PNKD	Face	Syndrome Nail-patella, épilepsie, polyneuropathie, troubles du comportement, symptômes psychiatriques, migraines.	C		Plusieurs par j	S à Min	Stimuli sensoriels	Carbamazépine Clonazépam Baclofène	Petite enfance	

I=DP isolé ; combiné= DP combiné à d'autres symptômes ; AD=autosomique dominant ; AR=autosomique récessif ; Sem=semaines ; j=jour ; s=secondes ; min=minutes ; DI=déficiência intellectuelle ; retard=retard du développement ; TC=troubles cognitifs ; MH=migraine hémiplegique ; MHF=migraine hémiplegique familiale ; AHC=hémiplegie alternante de l'enfance ; DBS : stimulation cérébrale profonde ; CAPOS syndrome= ataxie cérébelleuse, aréflexie, atrophie optique, pieds creux, perte auditive ; RECA= encéphalopathie avec ataxie cérébelleuse récidivante ; SJSR=syndrome des jambes sans repos ; TDAH=trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ; MA=mouvements anormaux

C- ANNEXE 3 – Causes non génétiques

Tableau 6: Causes lésionnelles ou supposées lésionnelles non liées à un facteur génétique

Cause	Clinique DP	En dehors des crises/ pendant l'épisode	Début	Durée	Fré-quence	aura	Facteur favorisant	Evolution	Paraclinique	Lésion	Traitement
SEP ^{6,37,174-177}	PKD, PNKD, PED	Anomalies de l'examen neurologique <u>Autre</u> : EA <u>Pendant l'épisode</u> : douleur dysautonomie, rire pathologique	Adulte	Secondes à minutes	Plusieurs par jour	+/-	Mouvement volontaire, Hyper-ventilation, asthénie, sursaut	Disparition spontanée après plusieurs semaines	Critères diagnostic de la SEP	Capsule interne, noyaux gris centraux, zones périventriculaires occipitales, radiations thalamiques postérieures, tronc, moelle	Corticothérapie, Carbamazépine, Oxcarbazépine, Acétazolamide Lévétiracetam, Clonazépam, Valproate
ADEM ¹⁷⁸	PKD, hémidystonie	<u>Pendant l'épisode</u> : rire pathologique, impossibilité de parler	Enfant		Plusieurs par jour		Marche			Hypersignal T2, hypo T1 pont, mésencéphale, thalami, périaqueducal, noyau lenticulaire	Bolus de corticoïdes
NMOSD ^{176,179}	PNKD, PKD	Anomalies de l'examen neurologique <u>Pendant</u> : douleur	Adulte	Secondes à minutes		+/-	Mouvement volontaire, hyper-ventilation, stimulus tactile, aucun	+/- Disparition après une longue durée	Anticorps anti-AQP4	Myélite	Phénytoïne, Carbamazépine, Gabapentine
LGI-1 ^{37,161,162}	PNKD	Hyponatrémie, troubles mnésiques, du comportement, crises focales	Adulte	Secondes	Plus de 50/jour	+/-			Anticorps anti-LGI-1	Atteinte des noyaux gris centraux à l'IRM, SPECT et PET	Immunothérapie
Autre encéphalite auto-immune : Hashimoto, CASPR2, NMDA, IgLON ^{56,129,161,162,180-183}	PKD, PNKD, PND	Epilepsie, troubles mnésiques, troubles psychiatriques, dysautonomie, autres mouvements anormaux, syndrome d'Isaac	Adulte/enfant						Anticorps anti NMDA, anti CASPR2, anti TPO EMG, EEG, PL		Corticothérapie, IgIV et/ou EP
Maladie de système : ^{1,5,6,9,37,184} LED, SAPL, Behçet	PKD, PNKD, EA	Anomalie de l'examen neurologique	Adulte						Auto-Ac	Anomalies de la substance blanche et des noyaux gris centraux en hyperT2	
Syndrome de Parry-Romberg ¹⁸⁵	PKD	Atrophie hémicorporelle Atteinte dermatologique, neurologique et ophtalmologique	Adolescence						Anomalies EMG et EEG		Carbamazépine
Syndrome périodique associé à la cryopyrine ⁴											

Cause	Clinique DP	En dehors des crises/ pendant l'épisode	Début	Durée	Fréquence	aura	Facteur favorisant	Evolution	Paraclinique	Lésion	Traitement
Traumatisme 1,139,186,187	PNKD, PKD, PED			Variable	Variable		Variable			Lésion directe d'une zone responsable de DP ou lésions diffuses Lésion périphérique, mécanisme peu compris	Carbamazépine Trihexyphénidyle Clonazépam Gabapentine
Maladie coeliaque ^{188,189}	PNKD, PED douleur	Entéropathie sensible au gluten, mouvements anormaux, syndrome cérébelleux	Enfant, adulte	Minutes à heures		+/-	Stress, activité physique importante		Auto-Ac anti-transglutaminase, anti-gliadine coloscopie		Régime sans gluten
AIT, limbshaking, Moyamoya ^{1,37,190,191}	PKD, PNKD, PED	Parésie, hypoesthésie, dysarthrie, aphasie (pendant l'épisode)	Adulte, enfant	Variable	Variable		Exercice physique, mouvement, verticalisation, toux, hyperventilation			Sténose artérielle Moyamoya Anomalies de signal T2 des noyaux gris centraux, sous-cortical, périvertriculaire	Revascularisation,
AVC ^{139,192,193}	PKD, PNKD, PND	Déficit focal	Adulte	Variable	Variable		Mouvement volontaire, hyperventilation, stimulus tactile	Possible amélioration spontanée		Putamen, globus pallidus, thalamus postéro-latéral, cervelet, lobe occipital	Tétrabénazine 5-hydroxy-tryptophane, dopa, toxine, baclofène, clonazépam
Hypoglycémie ³⁷	PED, PKD, PNKD, nocturne	<u>Pendant</u> : troubles du comportement, ralentissement psychomoteur, somnolence, troubles neurovégétatifs	Adulte	Minutes à heure			Exercice prolongé, jeun, fin de nuit		Glycémie 0.2-0.4g/L Augmentation du C-peptide, hyperinsulinémie relative, tumeur sur imagerie abdominale		Résection insulinome
Hypocalcémie/hypoparathyroïdie/pseudohypoparathyroïdie ^{4,37}	PKD surtout, unilatéral, atteinte de la face	Chvostek/trousseau	Adulte	Secondes à heures			Mouvement		Hypocalcémie, hypophosphorémie, PTH basse	Calcifications des noyaux gris centraux	Supplémentation calcique et en vitamine D
Thyrotoxicose/hypothyroïdie ^{1,4,6,37}	PKD	Perte de poids, intolérance à la chaleur, faiblesse musculaire, anxiété Signes d'hyper ou hypothyroïdie	Adulte	Minutes			Variable		TSH, T4, T3		Traitement de la dysthyroïdie
Ictère néonatal/Anoxie ^{1,4,6}	PKD, PNKD	Anomalie de l'examen neurologique	Enfant	Variable	Pluri-quotidien					Anomalies de l'imagerie cérébrale	Trihexyphénidyle

Cause	Clinique DP	En dehors des crises/ pendant l'épisode	Début	Durée	Fré- quence	aura	Facteur favorisant	Evolution	Paraclinique	Lésion	Traitement
Syndrome poststrepto- coccique ¹	PNKD	Infection streptococcique, changement de comportement							ASLO, streptocoque		
Infections : CMV, Syphilis, HIV, H1N1 ^{1,6,139,194,195}	PKD, PNKD	Examen neurologique anormal	Adulte						Anomalie du LCR, sérologie	Anomalies de la substance blanche	Pénicilline G Dopa Benzodiazépines
Myélinolyse centropontine ^{6,196}	PKD	Clinique normale	Adulte	Minutes			Mouvement	Résolution au bout de quelques mois		Myélinolyse centro-pontine	
Malformation d'Arnold- Chiari/ syringomyélie ^{1,197}	PKD	Anomalie de l'examen neurologique		Minutes	Hebdoma daire					Anomalie médullaire, malformation	Carbamazépine
Méningiome parasagittal ⁶	PNKD	Anomalie de l'examen neurologique								Méningiome para-sagittal	
PSP ^{1,6}	PKD	Anomalie de l'examen neurologique	Tardif								
Maladie de Parkinson ^{4,198}	PED, pied	Syndrome parkinsonien (dans un second temps)	Adulte	Minutes			Exercice	Aggravation progressive	Dat scan		Traitement du PK

SEP= sclérose en plaque ; EA= ataxie épisodique ; ADEM= encéphalomyélite aiguë disséminée ; NMOSD= maladie du spectre de la neuromyéélite optique ; AQP4= aquaporine 4 ; TPO= thyroglobuline ; PL= ponction lombaire ; EMG= électromyogramme ; EEG= électro-encéphalogramme ; IgIV= Immunoglobulines intraveineuses ; EP=échange plasmatique ; Ac= anticorps ; LED= lupus érythémateux disséminé ; SAPL= syndrome des anticorps anti-phospholipides ; DP= dyskinésies paroxystiques ; AIT= accident ischémique transitoire ; AVC= accident vasculaire cérébral ; PTH=parathormone ; CMV= cytomégalovirus ; HIV= virus de l'immunodéficience humaine ; H1N1= virus de la grippe A ; LCR= liquide céphalo-rachidien ; PSP=paralysie supranucléaire ; PK= parkinson

D- ANNEXE 4 - Antécédents

Tableau 7: Antécédents familiaux et personnels

	Antécédent	Nombre/Total connu	(%)
Familial	Présence d'un antécédent familial notable	18/33	54.5%
	Migraines	10/33	30.0%
	Epilepsie	6/33	18%
	Dyskinésies paroxystiques	7/33	21%
	Mouvements anormaux autres que des DP	6/33	18%
	Neurologiques autre que des mouvements anormaux	3/32	9%
	Retard de développement ou troubles cognitifs	5/32	16%
	Même mutation	3/13	23%
	Consanguinité	4/33	12%
Personnel	Retard de développement ou troubles cognitifs	20/32	62.5%
	Scolarité anormale	20/29	69%
	Epilepsie	8/30	27%
	Migraines	6/16	37.5%
	Autres céphalées	4/16	25%
	Ataxie épisodique	6/33	18%
	Mouvements anormaux non intermittents	15/33	45.5%
	Clinique inter-critique anormale	19 /33	57.5%

E- ANNEXE 5 – Caractéristiques de la cohorte

Tableau 8: Caractéristiques de la cohorte en fonction de l'étiologie

Caractéristique n, probable/total	Cohorte N=33	PRRT2 HéZ n=6	PRRT2 HoZ n=4	PRRT2 Del n=1	ADCY5 n=4	SLC2A1 n=3	HIBCH n=1	PDHAI n=3	GNAO1 n=2	FGF14 n=1	LGI-1 n=1	Inconnu n=7
Genre M : F	27 : 6	5 : 1	3 : 1	1 : 0	3 : 1	2 : 1	1 : 0	2 : 1	2 : 0	1 : 0	1 : 0	6 : 1
AF												
Consanguinité	4/33	0/6	3/4	0	0/4	0/3	1	0/3	0/2	0	0	0/7
Epilepsie	6/33	0/6	3/4	0	0/4	1,1/3	1	0/3	0/2	1	0	0/6
Migraines	10/33	1/6	3/4	0	0/4	2/3	1	0/3	0/2	0	0	3/7
DP	7/33	3/6	1/4	0	0/4	1/3	0,1 ^D	0/3	0/2	0	0	2/7
MA autre	6/33	2/6 ^F	1/4	0	0/4	1/3	1	0/3	0/2	1	0	0/7
Neurologique autre	3/32	0/5	0/4	1	0/4	1/3	1	0/3	0/2	0	0	0/7
Même mutation	3/13	2/2	NC	0	0/4	0/1	NC	0/2	NC	1	-	-
Retard/TC	5/32	0/5	0/4	1	0/4	1/3	1	0/3	0/2	1	0	1/7
AP												
Epilepsie	8/30	0,1 ^{B/5}	4/4	0	0/4	2/2	0	1/3	1/2	0	0	0/6
Migraines et céphalées	10/16	3/5	2/3	NC	0/1	1/1	NC	1/1	NC	NC	0	3/4
MA constants	15/33	1/6	2/4	0	4/4	1/3	0	3/3	2/2	1	0	1/7
EA	6/33	0/6	2/4	0	0/4	2/3	0	1,1 ^{E/3}	0/2	1	0	0,1 ^{C/7}
Retard/TC	20/32	0/6	3/3	1	4/4	2/3	1	3/3	2/2	1	0	3/7
Scolarité anormale	20/29	0/6	4/4	1	3/3 ^A	3/3	1	3/3	2/2	1	NC	2/5
Clinique anormale	19/33	3/6	3/3	0	4/4	2/3	0	3/3	2/2	1	1	2/7
Age de début												
< 2 ans	7/31	0/6	2/3	0	2/3	1/3	0	0/3	0/2	0	0	2/7
2-18 ans	23/31	6/6	1/3	1	1/3	2/3	1	3/3	2/2	1	0	5/7
>18 ans	1/31	0/6	0/3	0	0/3	0/3	0	0/3	0/2	0	1	0/7
Type d'accès												
PKD	11/32	5/6	1/4	0	0/4	0/2	0	1/3	0/2	0	1	3/7
PNKD	27/32	6/6	4/4	1	2/4	2/2	0	3/3	2/2	1	1	5/7
PED*	4/32	0/6	0/4	0	0/4	1/2	1	1/3	0/2	0	0	1/7
Nocturne	3/32	0/6	0/4	0	3/4	0/2	0	0/3	0/2	0	0	0/7
Plusieurs types d'accès	12/32	5/6	1/4	0	1/4	1/2	0	1/3	0/2	0	1	2/7
Facteur favorisant^g												
Emotion/stress/contrariété	13/29	5/5	2/4	1	1/2	0/2	0	1/3	0/2	0	1	3/7
Mouvement	12/30	5/6	1/4	0	0/2	0/2	0	1/3	0/2	0	1	3/7
Alcool	1/6	1/3	0/1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0	0/1
Effort physique ^G	9/28	0/4	2/4	1	0/2	1/2	1	2/3	0/2	0	0	2/7
Jeun	2/32	0/6	0/4	0	0/4	1/2	1	0/3	0/2	0	0	0/7
Asthénie	11/28	1/4	1/4	0	2/2	2/2	0	2/3	0/2	0	0	3/7
Durée des épisodes												
Moins d'1 minute	14/29	5/5	2/3	0	0/3	0/2	0	0/3	0/2	0	1	6/7
1 minute à 1 heure	6/29	0/5	0/3	1	1/3	1/2	0	1/3	1/2	0	0	1/7
Plus d'1 heure	3/29	0/5	0/3	0	1/3	0/2	0	1/3	0/2	1	0	0/7
Variable	6/29	0/5	1/3	0	1/3	1/2	1	1/3	1/2	0	0	0/7
Fréquence des épisodes												
10 à 100/jour	9/26	3/5	1/3	0	0/2	0/2	0	0/3	2/2	0	1	2/5
1 à 10/jour	9/26	1/5	1/3	0	2/2	1/2	0	2/3	0/2	0	0	2/5
1/mois à 6/semaine	7/26	1/5	1/3	1	0/2	1/2	1	1/3	0/2	1	0	0/5
Moins d'1/mois	1/26	0/5	0/3	0	0/2	0/2	0	0/3	0/2	0	0	1/5

Caractéristique n, probable/total	Cohorte N=33	PRRT2 HéZ n=6	PRRT2 HoZ n=4	PRRT2 Del n=1	ADCY5 n=4	SLC2A1 n=3	HIBCH n=1	PDHA1 n=3	GNAO1 n=2	FGF14 n=1	LGI-1 n=1	Inconnu n=7
Nature												
Chorée seule	6/31	1/5	2/3	0	0/4	2/3	0	0/3	0/2	0	0	1/7
Dystonie seule	16/31	3/5	1/3	1	2/4	1/3	1	2/3	0/2	1	1	3/7
Mixte	9/31	1/5	0/3	0	2/4	0/3	0	1/3	2/2	0	0	3/7
Distribution												
Focal	14/30	1/6	1/2	0	1/3	1/3	1	3/3	1/2	1	1	3/7
Segmentaire	2/30	0/6	0/2	0	0/3	0/3	0	0/3	0/2	0	0	2/7
Généralisé	12/29	3/6	2/2	0	2/2	1/3	0	1/3	2/2	0	0	1/7
Hémi-corporel	12/30	3/6	0/2	1	0/3	0/3	1	1/3	1/2	0	1	4/7
Multifocal	8/30	0/6	1/2	0	1/3	2/3	1	1/3	1/2	0	0	1/7
Caractère douloureux	5/29	0/6	1/3	0	2/3	0/3	0	2/3	0/2	NC	0	0/6
Aura	9/9	3/3	3/3	1	NC	NC	NC	1/1	NC	NC	NC	1/1
Possibilité de contrôle	4/8	2/4	1/2	NC	NC	NC	NC	0/1	NC	NC	NC	1/1

NC=non connu ; HéZ=Hétérozygote ; HoZ=Homozygote ; Del=délétion ; DP= Dyskinésies paroxystiques ; MA=Mouvements anormaux ; TC=troubles cognitifs; EA=ataxie épisodique ; AF= antécédents familiaux ; AP=antécédents personnels ; M=masculin ; F=féminin

^AUne patiente est trop jeune pour être scolarisée.

^B Episodes de malaises entre 6 mois et 1 an non étiquetés, probablement des CIFB dans le contexte de mutation PRRT2.

^CEpisodes d'élargissement du polygone de sustentation de quelques secondes avec oscillation du tronc observés en hospitalisation, non étiquetés EA par les praticiens.

^DCrampes douloureuses des membres inférieurs à l'effort non étiquetées chez un parent

^EEpisodes d'instabilité non étiquetés EA par le praticien

^FTics moteurs

^GCertains patients ont des épisodes favorisés par l'exercice mais sans remplir les critères de PED

F- ANNEXE 6 – Fiche clinique 1

Mr. P. consulte à 24 ans pour des mouvements anormaux qui ont débuté lorsqu'il avait 12 ans.

Il présente comme antécédent des migraines avec aura, son père et son grand-père ont les mêmes types de mouvements.

Ces mouvements durent environ 15 à 30 secondes, il a jusqu'à 100 épisodes par jour, leur distribution est variable, unilatérale ou généralisée, ils sont déclenchés par les mouvements brusques, se lever, se tourner, le fait de soulever son membre inférieur, ils sont parfois déclenchés par le stress et peuvent également survenir au repos.

L'examen clinique entre les épisodes est normal hormis des myoclonies en maintien de posture au niveau des membres supérieurs.

Un bilan complémentaire est réalisé avec une IRM cérébrale et un EEG qui sont sans particularité.

Un traitement est mis en place par carbamazépine avec une amélioration des épisodes, mais une mauvaise tolérance sur le plan des effets indésirables à dose efficace. Un traitement par valproate est testé sans efficacité.

Il est donc mis en place un traitement par zonisamide avec une baisse de la fréquence des épisodes.

Un bilan génétique est réalisé retrouvant une mutation hétérozygote *PRRT2*.

G- ANNEXE 7 – Fiche clinique 2

M. est un enfant qui né à terme avec une HTA maternelle pendant la grossesse.

Il a un bon développement jusqu'à ses 8 à 10 mois.

A 10 mois, il présente des épisodes d'hypotonie généralisée dans des contextes fébriles avec des troubles de la déglutition, des troubles de l'élocution pendant 1 à 2 semaines.

Il est alors diagnostiqué un déficit en PDH dû à une mutation du gène *PDHA1*.

Sur le plan thérapeutique est mis en place un régime cétogène et une supplémentation en thiamine.

Par la suite il présente plusieurs crises convulsives hors contexte fébrile avant ses deux ans, une neuropathie axonale sensitivomotrice est diagnostiquée à l'âge de 5 ans.

L'examen clinique retrouve un syndrome cérébelleux avec des mouvements oculaires saccadés une aréflexie.

A l'âge de 7 ans, il commence à développer des épisodes dystoniques du membre inférieur droit avec une fréquence de 10 épisodes par semaines qui durent 5 à 10 minutes. Ces épisodes sont déclenchés soit par l'effort, soit par le mouvement, soit ils surviennent en fin de journée.

L'IRM cérébrale retrouve des hypersignaux bipallidaux en T2, une atrophie ponto-cérébelleuse et du mésencéphale.

Sur le plan thérapeutique, ces mouvements sont partiellement améliorés par une majoration du régime cétogène. Les traitements par trihexyphénidyle, l'arginine aspartate, le phénylbutyrate de sodium sont sans efficacité, les corps cétoniques ont une efficacité discutable et la carbamazépine une efficacité moindre avec une mauvaise tolérance.

A 10 ans, l'examen clinique retrouve une dystonie du pied gauche constante en plus des anomalies précédemment citées et des épisodes paroxystiques.

A 15 ans, il est introduit un traitement par méthylphénidate permettant une amélioration majeure de ses épisodes paroxystiques.

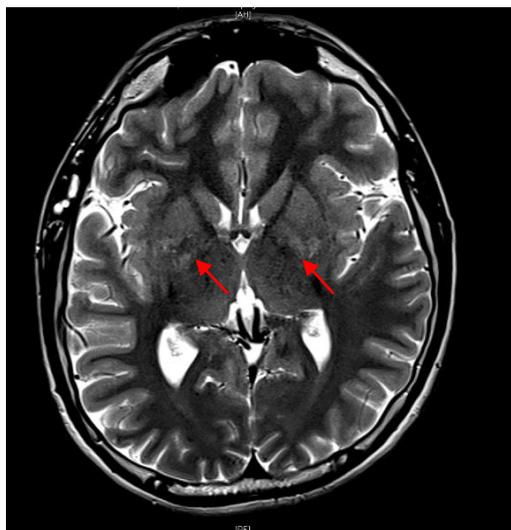


Figure 14: Hypersignaux bipallidaux en T2

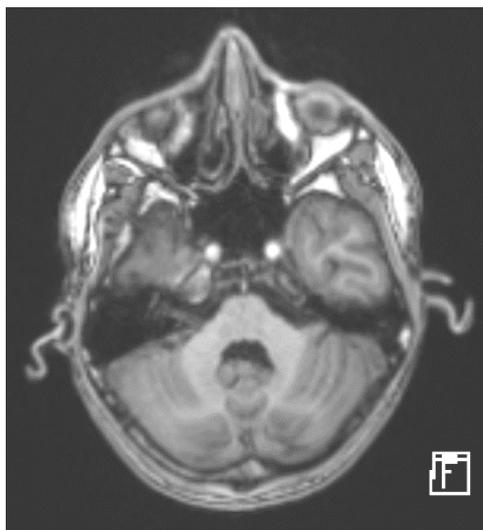


Figure 13: Atrophie de la fosse postérieure en T1

H- ANNEXE 8 – Fiche clinique 3

Mr. L n'a pas d'antécédent notable.

Il commence à développer à 66 ans des mouvements anormaux paroxystiques sans rupture de contact à type de dystonie brachiale droite ou gauche, avec parfois une atteinte du membre inférieur sans atteinte faciale.

Ses épisodes durent 3 à 5 secondes, ils surviennent toutes les 10 à 15 minutes, les facteurs déclenchant ses épisodes sont les émotions, l'effort de concentration, l'asthénie, un mouvement brusque comme le fait de se lever d'une chaise. L'examen clinique est normal en dehors des épisodes.

Le premier bilan réalisé au CHU ne retrouve pas d'anomalie au niveau de l'IRM, du TEP, de l'EEG, la PL est normale hormis une cytorachie légèrement supérieure à la normale.

Sur le plan thérapeutique, ses épisodes répondent de manière limitée à une association de clonazépam et de gabapentine, le traitement par lévétiracetam a été inefficace et le traitement par carbamazépine a été compliqué d'une hépatite médicamenteuse.

A 67 ans, il commence à présenter une modification comportementale avec une irritabilité, une hyperactivité, des insomnies, une désinhibition sociale.

Il présente initialement une amélioration spontanée de la fréquence des épisodes avec un arrêt des traitements, puis les épisodes deviennent de plus en plus fréquents, il présente notamment des accès nocturnes, il a des accès différents avec des chutes en arrière, plus ou moins accompagnées de perte de connaissance brèves.

Les traitements par gabapentine, bromazépam et valproate permettent une amélioration de la fréquence des accès.

A 68 ans, de nouvelles explorations sont réalisées, retrouvant alors un hypersignal limbique bilatéral à l'IRM, un hypermétabolisme striatal bilatéral et du cortex moteur et un hypométabolisme temporal au TEP scanner, des anticorps anti-LGI1 à la PL.

Sur le plan thérapeutique, l'immunothérapie par 6 échanges plasmatiques et 1 bolus de méthylprednisolone permet un amendement des DP.

Un complément de traitement par 2 cures de rituximab et 6 cures de cyclophosphamide est réalisé permettant un amendement du syndrome frontal.

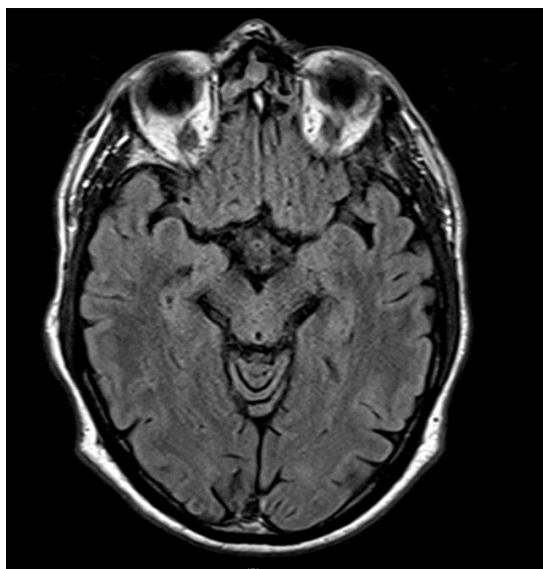


Figure 16: IRM initiale, normale

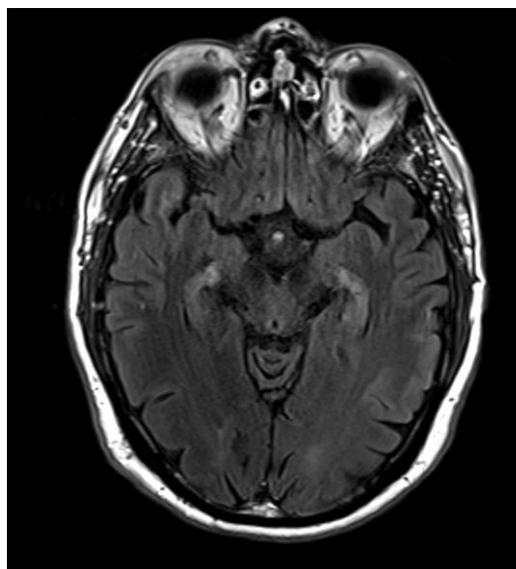


Figure 15: IRM réalisée secondairement, hypersignal limbique bilatéral

IX- SERMENT

- ❖ En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

- ❖ Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

- ❖ Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

- ❖ Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

- ❖ Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.

X- RESUME

Introduction : Les Dyskinésies paroxystiques (DP) sont définies par des épisodes intermittents de dystonie et/ou de chorée, ballisme ou une association de ces mouvements. Historiquement, elles étaient classées par facteur déclenchant. Nous les avons réparties en causes génétiques et en causes lésionnelles ou supposées lésionnelles, non liées à un facteur génétique.

Les objectifs sont de décrire les patients présentant des DP suivis au CHU de Montpellier et de proposer une prise en charge diagnostique et thérapeutique en amont des résultats génétiques en s'appuyant sur les données de l'étude et de la littérature regroupées dans un arbre diagnostique.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective monocentrique au CHU de Montpellier sur les patients suivis en neurologie ou en neurologie pédiatrique et présentant des DP.

Résultats et Discussion : 33 patients ont été inclus, 25 avec une cause génétique, avec des mutations de *PRRT2* (n=11), d'*ADCY5* (n=4), d'*HIBCH* (n=1), de *SLC2A1* (n=3), de *PDHA1* (n=3), de *GNAO1* (n=2) et de *FGF14* (n=1), 1 avec une cause non génétique à type d'encéphalite auto-immune à anticorps anti-LGI1 et 7 avec une étiologie indéterminée. L'âge moyen de début était de 8.4 ans.

57.5% des patients avaient un examen clinique anormal entre les épisodes, 62.5% des patients avaient un trouble du neuro-développement ou des troubles cognitifs, 69% avaient une scolarité anormale, 45.5% des patients avaient des mouvements anormaux non intermittents associés, 18% des patients avaient également des ataxies épisodiques. Enfin, 17% des patients avaient des épisodes douloureux.

Les PNKD sont le type d'accès le plus fréquent avec 84% des patients concernés.

Les examens complémentaires peuvent être normaux dans un premier temps dans les causes secondaires, mais sont anormaux à la répétition des examens.

Conclusion : Les DP sont rares et ont des causes et des expressions phénotypiques très variées dont le spectre ne cesse d'augmenter. Elles sont la plupart du temps accompagnées d'autres atteintes.

La prise en charge thérapeutique ne dépend pas forcément de la génétique, mais certaines étiologies nécessitent des stratégies thérapeutiques ciblées.

La prise en charge thérapeutique et diagnostique que nous proposons s'appuie sur l'ancienne classification, la revue de la littérature, et notre étude.

Mots clés : Dyskinésies paroxystiques, mouvements anormaux, diagnostic, thérapeutique