



MOUVEMENTS

NEUROSCIENCES CLINIQUES



2014 . VOLUME 14 . NUMÉRO ②

M O U V E M E N T S

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

Revue trimestrielle

2014 – Volume 14 – Numéro 1

Rédacteur en Chef

M. Gonce (Liège)

Secrétariat

L. Giroux

Comité de Rédaction

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

Editeur ResponsableM. Gonce
Rue Sainte-Marie, 38 – B/4000 Liège**Responsable des rubriques****Revue Générale :**

M. Gonce (Liège)

Faits et Opinions :

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

Images et Commentaires :M. Anheim (Strasbourg), P. Jedynak (Paris),
A. Doe de Maindreville (Paris)**Revue de Presse :**

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

Adresse pour correspondanceRue Sainte-Marie, 38 – B/4000 Liège –
Tél. : 04 222 38 57 – cma@cma.neurosc.be
– www.cma.neurosc.be**Avertissements**

Les avis, opinions et articles publiés dans « *Mouvements Neurosciences Cliniques* » n'engagent que les auteurs. En raison de l'évolution des sciences médicales, l'éditeur recommande une vérification des attitudes diagnostiques ou thérapeutiques proposées. Ceci est particulièrement vrai lorsque les traitements ne correspondent pas strictement aux articles de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Comité de Lecture

Y. Agid (Paris), M. Borg (Nice), E. Broussolle (Lyon), P. Damier (Nantes), A. Destée (Lille), B. Dubois (Paris), A. Durr (Paris), M.C. Mouren-Simeoni (Paris), G. Fenelon (Paris), P. Pollak (Genève), O. Rascol (Toulouse), F. Tison (Bordeaux), C. Tranchant (Strasbourg), M. Verin (Rennes), F. Viallet (Aix-en-Provence), D. Zegers de Beyl (Bruxelles)

PartenariatLundbeck/Teva – Medtronic – UCB –
Ipsen – Merz – Abbvie – Allergan –
Eusa – Orkyn – Saint-Jude Medical

SOMMAIRE

Revue Générale	Le trouble du comportement en sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson ML Fantini	34
.....		
Revue de Presse	D. Gayraud	51
.....		
Agenda 2014		60

Remerciements aux sponsors :

Lundbeck/Teva – Medtronic – UCB – Ipsen – Merz – Abbvie – Allergan – Eusa – Orkyn –
Saint-Jude Medical

LE CMA REMERCIE SES FIDELES PARTENAIRES



Medtronic



PHARMA FRANCE

abbvie



abbvie



REVUE GÉNÉRALE

LE TROUBLE DU COMPORTEMENT EN SOMMEIL PARADOXAL DANS LA MALADIE DE PARKINSON

M.L. FANTINI

RESUME

Le Trouble du Comportement en Sommeil Paradoxal (TCSP) est une parasomnie qui se caractérise par une activité motrice complexe et parfois violente au cours du sommeil paradoxal, souvent associée à des rêves animés et riches en action. Le TCSP est fréquent dans la Maladie de Parkinson (MP), pouvant toucher jusqu'à 60% des patients. Il est souvent associé à un tableau clinique plus sévère, tant sur le plan moteur que sur le plan non moteur, et est probablement un marqueur d'un processus neurodégénératif plus étendu. Le diagnostic de TCSP dans la MP est parfois difficile, compte tenu de la présence de formes « mineures » de TCSP, méconnues par le patient. De plus, certains patients parkinsoniens présentent une perte d'atonie en sommeil paradoxal (REM sleep without Atonia ou RWA) sans comportements moteurs associés, dont la signification clinique reste à élucider. De ce fait, les outils de screening par questionnaire ont une efficacité limitée chez les patients parkinsoniens et le diagnostic de TCSP repose sur la réalisation d'une vidéo-polysomnographie qui doit inclure de préférence une mesure quantitative de l'activité musculaire tonique et phasique au cours du sommeil paradoxal (SP). Les TCSP, notamment les formes les plus

sévères, comportent un risque significatif de blessures pour le patient et son conjoint.

Après s'être assuré de la sécurisation de l'environnement du patient pendant la nuit (éloigner ou protéger les tables de chevet etc..), le traitement de choix des TCSP est le clonazépam à des doses allant de 0.5 à 2 mg au coucher, alors que la mélatonine, seule ou en association avec le clonazépam, est à envisager lorsque d'autres facteurs limitent l'utilisation de ce dernier.

INTRODUCTION

Le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) a été décrit pour la première fois par Schenck et Mahowald en 1986.¹ Il s'agit d'une parasomnie se caractérisant par des épisodes d'activité motrice anormale et parfois violente au cours du SP, semblant mimer le rêve, et pouvant occasionner des blessures ou une perturbation du sommeil au patient et/ou à son conjoint. Les comportements observés correspondent généralement à la mise en acte d'un rêve riche en action dont le contenu est souvent négatif, à type de dispute ou de lutte avec un agresseur,^{2,3} bien que des rêves agréables aient également été décrits.⁴ Les comportements moteurs peuvent inclure une somniloquie, des cris, des rires, des gesticulations, des mouvements brusques des membres (tels que chasser des objets, donner des coups de

poing ou de pied etc.). Plus rarement le patient peut tomber ou se projeter hors du lit. Si le patient est réveillé au cours d'un épisode, il reprend rapidement conscience et peut rapporter un rêve qui est cohérent avec les comportements observés.

L'enregistrement vidéo-polysomnographique (v-PSG) chez les patients avec TCSP montre une perte complète ou intermittente de l'atonie musculaire habituelle au cours du Sommeil Paradoxal. On observe en fait une augmentation anormale, prolongée ou intermittente, de l'activité tonique ou phasique du muscle sous-mentonnier ou des muscles des membres au cours du Sommeil Paradoxal (figure 1).

Le TCPS peut survenir de façon isolée : on parle alors de TCSP idiopathique (TCSP-I). Il peut également être associé à différentes maladies neurologiques. La prévalence des TCSP-I dans la population générale est mal connue. Elle a été estimée autour de 0.05 % par une étude qui a évalué les comportements violents en sommeil dans la population générale âgée de 15 à 100 ans à l'aide d'une entrevue téléphonique automatisée.⁵ Une autre étude réalisée chez 1,034 individus âgés de 70 ans et plus dans la région d'Hong Kong a observé une prévalence des blessures au cours du sommeil d'environ 0.004 %⁶ ce qui correspond probablement aux formes les plus sévères.

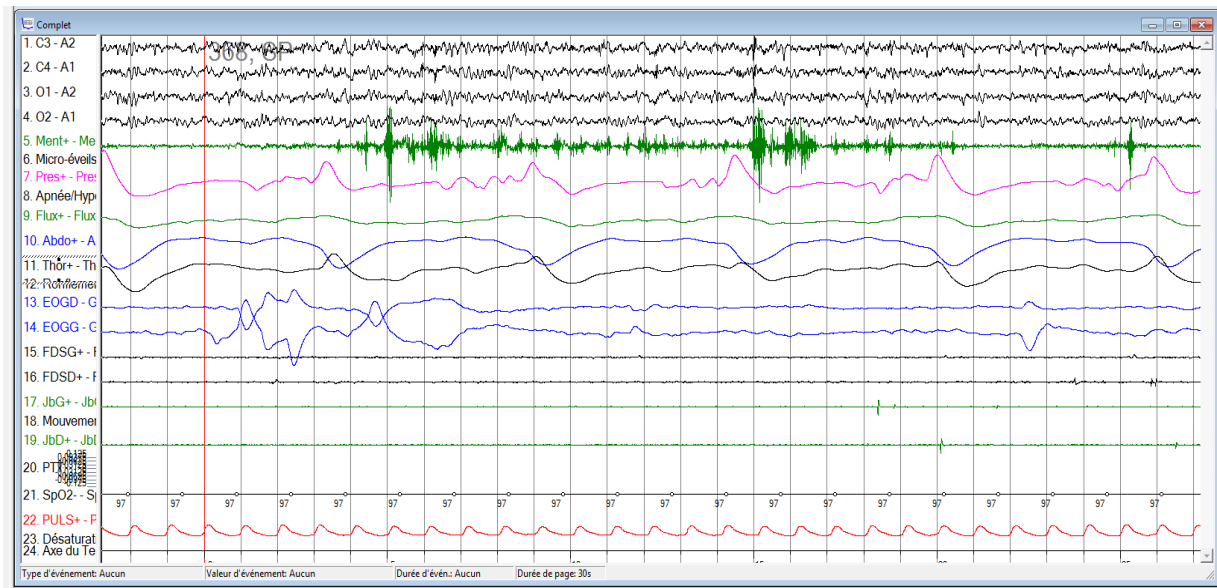


Figure 1 : section de tracé polysomnographique montrant une époque de 30 secondes de sommeil paradoxal chez un patient avec MP et TCSP. A noter les mouvements oculaires rapides sur l'électro-oculogramme (dérivations 13 et 14) et l'activité rapide et désynchronisée à l'EEG (dérivations 1-4) qui caractérisent le sommeil paradoxal, avec la présence d'une activité musculaire phasique excessive au niveau du menton (dérivation n. 5).

Le TCSP n'est pas simplement un trouble du sommeil. En fait, il a été montré que la vaste majorité des patients atteints de TCSP-I développe une maladie neurodégénérative du type « alphasynucleinopathie » dans les années qui suivent le diagnostic de TCSP⁷⁻¹⁰. Sont regroupées dans cette catégorie la maladie de Parkinson, l'atrophie multisystématisée (AMS) et la démence à corps de Lewy¹¹. Le taux de conversion varie selon les études en fonction de la durée considérée de maladie, mais le risque de conversion après 14 ans du diagnostic de TCSP a été estimé à 91 %¹⁰. Par ailleurs, de nombreuses atteintes cliniques, neurophysiologiques et neuropsychologiques ont été mises en évidence chez une proportion variable des patients atteints de TCSP-I. On a ainsi montré chez ces patients un ralentissement de l'activité corticale à l'éveil¹², des déficits cognitifs¹³⁻¹⁷, une diminution de l'odorat¹⁸⁻²¹, une altération dans la vision des couleurs^{19,20}, des déficits moteurs sous-cliniques¹⁹ des déficits autonomiques^{19,22-24} tels que l'hypotension orthostatique ou des symptômes urinaires ou des déficits érectiles. Plusieurs altérations ont été également mises en évidence en imagerie cérébrale chez les patients TCSP-I, telles qu'une réduction de la captation du radio-ligand pour le transporteur de la dopamine au niveau du striatum au DAT-scan et des altérations de la perfusion cérébrale, notamment une hypoperfusion au niveau du tronc cérébral,

striatum, cortex frontal, temporo-pariétal et occipital ainsi qu'une perfusion augmentée au niveau de l'hippocampe par SPECT26. Des altérations microstructurales de la substance blanche dans différentes régions cérébrales ont été aussi observées par imagerie par résonance magnétique du tenseur de diffusion 27, 28. De plus le doppler trans-crânien montre une échogénicité augmentée dans la substance noire chez une proportion de patients avec TCSP idiopathique²⁹ et la scintigraphie myocardique révèle une réduction de la captation au niveau cardiaque chez quasiment tous ces patients, indiquant une perte des terminaisons sympathiques post-ganglionnaires³⁰. La plupart de ces anomalies se retrouvent à la fois chez les patients avec des TCSP idiopathique et chez les patients atteints de MPI ou d'une autre alpha-synucléinopathie. La présence de TCSP constitue dans la majorité des cas, un marqueur capable de prédire la conversion future en maladie neurodégénérative^{19,25,31}. Sur la base de ces données, certains auteurs remettent ainsi en cause l'existence même de la forme « idiopathique » et proposant de remplacer ce terme par celui de « cryptogénétique » ou bien d'origine inconnue³². Il est en outre intéressant de noter que les TCSP-I représentent, dans la plupart de cas, une fenêtre d'observation exceptionnelle sur la phase initiale de ces maladies neurodégénératives, ce qui pourrait permettre d'envisager la mise en place de stratégies de neuroprotection³³.

PHYSIOPATHOLOGIE DES TCSP

La physiopathologie du TCSP n'est pas encore complètement connue, mais semble être en rapport avec un dysfonctionnement des structures impliquées dans le contrôle moteur et l'atonie musculaire au cours du sommeil paradoxal, principalement localisées au niveau du tronc cérébral. Celles-ci incluent les noyaux cholinergiques du noyau pédonculo-pontin (NPP) et du noyau tegmentaire latérodorsal (NLD), le Locus Coeruleus (LC) α et le péri-LC α

noradrénergiques et les noyaux magnocellulaires (NMC), gigantocellulaires (NGC) et paramédians (NPM) au niveau du bulbe rachidien³⁴. Dernièrement, des sous-populations de neurones gabaergiques et glycinergiques ont été identifiées au niveau du noyau réticulaire gigantocellulaire médullaire ventral, recevant des projections excitatrices glutamatergiques en provenance du noyau pontin sub-latérodorsal et seraient directement impliquées dans les mécanismes de l'atonie du sommeil paradoxal³⁵. Un modèle animal de TCSP a été récemment obtenu chez les rats knock-out pour les récepteurs du GABA et de la glycine³⁶. Il est en outre possible que le système responsable de la genèse de l'atonie musculaire en sommeil paradoxal reçoive des projections modulatrices supra-tentorielles, compte tenu de ses connexions réciproques avec des structures appartenant notamment au système limbique, telles que l'aire tegmentale ventrale, l'amygdale, l'hypothalamus, le pro-encéphale basal et le cortex frontal³⁴.

Dans la maladie de Parkinson, un schéma de progression des altérations pathologiques, caractérisé par la présence d'inclusions intra neuronales alphasynucléine-positives qui constituent les « corps de Lewy », a été proposé par Braak *et al*³⁷. Selon ce modèle, le processus pathologique à l'origine de la MPI se développerait progressivement dans le sens caudo-rostral. Dans les étapes 1 et 2 considérées comme pré symptomatiques, les corps de «Lewy» serait confinés à la région médullaire et pontine (noyau dorsal du vague, locus coeruleus) et aux bulbes olfactifs. Dans les stades 3 et 4, l'atteinte de la substance noire et des régions amygdalo- limbiques déterminerait l'émergence et le développement des symptômes cliniques. Dans les stades 5 et 6, les corps de « Lewy » se propagent à l'ensemble du néocortex et s'associent au développement complet des troubles moteurs et non moteurs, notamment cognitifs et comportementaux. Ainsi, selon Braak, l'histoire naturelle de la MPI se déroule en suivant une progression obligatoire de type caudo-rostral comportant une étape initiale bulbaire puis pontine, ceci impliquant la survenue d'un certain nombre de manifestations cliniques pré-cliniques (dysautonomie, trouble du comportement en sommeil paradoxal, hyposmie), considérées comme marqueurs cliniques précoces, au cours de la période dite « présymptomatique » de la MP, en amont de l'apparition des signes moteurs (tremblement, rigidité, akinésie) déterminés par l'atteinte ultérieure de la substance noire. Les TCSP feraient leur apparition au stade 2, avec une atteinte significative des régions qui règlent l'atonie en sommeil paradoxal au niveau pontin, notamment le noyau SLD. Ce modèle, rationnel par son approche reposant sur la méthode anatomo-clinique, n'arrive pas cependant à expliquer pourquoi environ 50 % des patients parkinsoniens ne développeront jamais un TCSP, et pourquoi d'ailleurs certains patients avec une démence à corps de Lewy, où il y a une atteinte corticale propre aux stades 5 et 6, ne développeront jamais de syndrome parkinsonien. D'ailleurs, chez les patients parkinsoniens, les symptômes de TCSP peuvent précéder le début des manifestations motrices de la MP, mais également survenir au même temps ou bien les suivre de plusieurs années. Une explication possible serait que les TCSP ne se manifesteraient pas avant qu'une dégénérescence significative dans les noyaux impliqués dans l'atonie (notamment le noyau SDL) se produise, tout comme le syndrome parkinsonien ne se manifeste pas avant que la perte neuronale n'affecte au moins 80 % des neurones de la substance noire.

TCSP ET MALADIE DE PARKINSON

Une proportion variable allant de 15 à 60 % des patients présentant une MPI ont des TCSP associés, selon les différentes études³⁸⁻⁴⁰. Ceci dépend des outils diagnostiques utilisés (entretien clinique vs. vidéo-PSG nocturne, informations données par le patient vs le partenaire de lit etc.). Les femmes semblent être atteintes de TCSP autant que les hommes dans le cadre de la MPI, contrairement à ce qu'on observe dans le TCSP idiopathique, où il y a une forte prépondérance masculine^{40,41}. La séméiologie des TCSP associés à la MPI est similaire à celle des TCSP idiopathique. Les comportements sont complexes et variés. Ils peuvent inclure la somnolence, les cris, les gesticulations, des mouvements brusques des extrémités, tels que chercher à attraper des objets imaginaires, donner des gifles, donner de coup de poing ou de pied, s'asseoir sur le lit ou bien tomber du lit. Contrairement au somnambulisme, il est très rare qu'un patient avec TCSP se mette debout ou court. De plus, pendant l'épisode le patient garde généralement les yeux fermés, alors que durant l'épisode de somnambulisme ils sont ouverts. La plupart des descriptions soulignent l'aspect violent de ces comportements moteurs, qui sont généralement associés à des rêves qui semblent réels, désagréables et riches en action. Chez 58 patients MPI, le rêve le plus fréquemment associé aux épisodes était une bagarre ou une fuite face à un danger⁴². Toutefois, des activités agréables sont également rapportées par environ le 20 % des patients⁴. Il a été observé que la quasi-totalité des comportements moteurs (même courir, faire

du vélo ou marquer un but) sont réalisés par le patient en position couchée, alors que dans le rêve correspondant, le patient est en position assise ou debout, ce qui suggère que seule la composante motrice relative aux membres supérieurs et inférieurs, et non pas la posture, serait mise en acte pendant l'épisode de TCSP⁴³. Il faut également souligner que la description classique des épisodes correspond pour la plupart des cas aux comportements qu'on observe à la maison et que la fréquence et la complexité des épisodes se réduisent au cours de l'enregistrement au laboratoire, surtout au cours de la première nuit⁴³.

Au cours des épisodes de TCSP, on assisterait à une restauration des fonctions motrices chez les parkinsoniens. Une étude a analysé la qualité des mouvements, la mimique faciale et la parole pendant les épisodes de TCSP chez 100 patients avec MPI et TCSP, selon les impressions des patients et de leurs conjoints⁴⁴. La plupart des sujets s'accordaient à affirmer que les mouvements et la parole des patients au cours des épisodes de la parasomnie étaient de meilleure qualité par rapport à ceux de l'éveil. Notamment, les patients et leurs partenaires rapportaient des mouvements amples, rapides et coordonnés, sans tremblement ni akinésie, ceci souvent en absence de levodopa. Cette amélioration était particulièrement évidente chez les patients atteints le plus sévèrement sur le plan moteur. Malgré le fait que tous les patients avaient un syndrome parkinsonien asymétrique à l'éveil, la plupart du temps ils utilisaient le bras, la main ou la jambe du côté le plus atteint au cours du TCSP. Par contre, sur l'enregistrement vidéo, les mouvements pendant le TCSP ne semblaient pas complètement normaux, car ils étaient

brusques, violents et souvent répétés. De façon intéressante, cette amélioration a été également retrouvée chez les patients atteints de AMS⁴⁵ ce qui est encore plus surprenant, compte tenu qu'il n'y a pas de traitements efficaces, y compris les agents dopaminergiques, dans le cadre de cette maladie. Selon les auteurs, ces observations suggéreraient l'existence d'un circuit moteur encore fonctionnel qui ne se manifeste qu'au cours du sommeil paradoxal chez les patients atteints de MPI et d'AMS, alors que les ganglions de la base seraient court-circuités au cours de ce stade de sommeil, ne pouvant pas exercer leur influence délétère sur les mouvements. Et, puisque les patients avec AMS montrent aussi une amélioration dans les mouvements lors des épisodes de TCSP, alors qu'ils ne répondent pas aux traitements dopaminergiques compte tenu de la perte des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques, cette amélioration des mouvements en SP ne peut pas être due à un rétablissement transitoire de la transmission dopaminergique. Des études supplémentaires seront nécessaires pour confirmer ces résultats et élucider cet aspect qui reste fascinant et pourrait avoir des implications thérapeutiques.

Si d'un côté la séméiologie des épisodes majeurs reste la même par rapport à celle du TCSP-I, il faut également noter que, dans environ 17 % des cas qui sont soumis à l'enregistrement vidéo polysomnographique et qui ne rapportent pas d'histoire de TCSP, on retrouve un TCSP de façon inattendue³⁹. Ceci correspond le plus souvent à un TCSP dit « mineur » (« minor RBD »), qui se caractérisent par des comportements moteurs moins violents, moins élaborés, et de plus faible amplitude, pouvant passer totalement inaperçus soit par le patient que par son conjoint. On ne

connait pas la prévalence des TCSP mineurs chez la population générale.

SIGNIFICATION CLINIQUE DES TCSP DANS LA MPI

Plusieurs éléments indiquent que les patients parkinsoniens avec TCSP (MP-TCSP) diffèrent sur le plan clinique par rapport aux patients parkinsoniens sans TCSP (MP-noTCSP), puisqu'ils tendent à avoir une atteinte plus sévère sur le pan moteur et non-moteur. Tout d'abord, sur le plan démographique, certaines études montrent que les patients MP-TCSP seraient plus âgés et auraient une durée de maladie plus longue par rapport aux MP-noTCSP^{40,41,47}. Sur le plan clinique, ils présentent en général des scores plus élevés sur l'échelle de Hoehn et Yahr et sur l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), ainsi qu'une prévalence accrue de formes akinéto-rigides et de dyskinésies dopa-induites par rapport aux patients sans TCSP^{40,41,46,47}. Ces patients nécessitent généralement des doses plus élevées de traitements dopaminergiques et répondent moins bien à la stimulation cérébrale profonde⁴⁸. Les patients MP-TCSP présentent également des déficits cognitifs, avec un risque accru de développer une démence^{49,50}, un ralentissement de l'activité corticale EEG⁵¹, des symptômes de dysautonomie plus sévères caractérisée surtout par une hypotension orthostatique plus marquée, par rapport aux patients parkinsoniens sans TCSP^{19,52}. Ces derniers symptômes sont associés à une réduction de l'innervation sympathique cardiaque évaluée avec la scintigraphie myocardique⁵³. Enfin, il a récemment été montré que les patients avec MP et TCSP ont un risque accru de développer des troubles psycho-comportementaux, tels que les troubles du contrôle des impulsions. Ce risque atteint

jusqu' à 5 fois celui des patients parkinsoniens sans TCSP, et il reste élevé même après avoir été contrôlé pour les principaux facteurs de risques connus (début en jeune âge, sexe masculin, dose du traitement dopaminergique)⁵⁴.

L'ensemble de ces résultats suggère que les TCSP représentent un marqueur de processus neurodégénératif différent et globalement plus sévère au sein de la MP. La découverte de TCSP dans le cadre d'une MP possède des implications sur le plan pronostic et peut influencer les stratégies thérapeutiques, ainsi que permettre de mettre en place des stratégies de prévention.

DIAGNOSTIC DE TCSP DANS LA MALADIE DE PARKINSON : ASPECTS PARTICULIERS ET PROBLEMES SPECIFIQUES

Compte tenu des implications potentielles, sur le plan clinique, thérapeutique et de prévention des troubles associés, le diagnostic des TCSP dans le cadre de la MP revêt une grande importance et doit reposer sur des critères clairs et univoques.

Selon les recommandations de l'American Academy of Sleep Medicine (AASM) incluses dans la nouvelle version de l'International Classification of Sleep Disorders qui vient d'être publiée⁵⁵, le diagnostic de TCSP peut être posé si toutes les conditions suivantes sont remplies: 1) présence d'épisodes répétés de vocalisations et/ou comportements moteurs complexes, qui se manifestent pendant le sommeil paradoxal. 2) La survenue des comportements en SP est documentée par la vidéo-polysomnographie (v-PSG), ou bien présumée par l'histoire clinique de la mise en acte d'un rêve. 3) La v-PSG démontre une perte d'atonie en sommeil paradoxal (« REM Sleep Without Atonia » ou RWA). 4) Le trouble n'est pas dû à un autre trouble

de sommeil, un trouble psychiatrique ou un abus d'un médicament ou d'une substance. A côté de ces critères officiels, des notes précisent mieux les conditions dans lesquelles on peut poser le diagnostic. En particulier, le premier critère peut être remplacé par l'observation d'épisodes répétés lors d'une seule nuit d'enregistrement v-PSG, à défaut d'une histoire clinique connue. Les vocalisations et/ou les comportements moteurs sont souvent corrélés au contenu du rêve. Le seuil de perte d'atonie en sommeil paradoxal recommandé permettant de confirmer le diagnostic de TCSP est celui indiqué dans les dernières recommandations instructions pour le scoring du sommeil de l'American Association of Sleep Medicine (AASM)⁵⁶. Ainsi, la somme des pourcentages d'époques de 30 secondes contenant toute activité musculaire (tonique ou phasique) enregistrée au niveau du menton plus l'activité musculaire phasique enregistrée au niveau des muscles fléchisseurs superficiels des doigts au membres supérieurs, doit être supérieur ou égal à 27 %. De plus, lors du réveil au cours d'un de ces épisodes, le sujet apparaît typiquement éveillé, alerte, cohérent et orienté. Enfin, on admet la possibilité qu'à l'occasion, certains patients ayant une histoire typique de TCSP avec la mise en acte des rêves, et qui montrent également des comportements typiques de TCSP pendant la vidéo-PSG, puissent ne pas montrer une valeur de RWA suffisante pour satisfaire les critères PSG du diagnostic de TCSP. Selon les recommandations de l'AASM donc, ces patients pourraient recevoir un diagnostic « provisoire » de TCSP, basé sur le jugement clinique. La même règle s'applique lorsque la PSG n'est pas immédiatement disponible.

En revanche, certains patients avec MP peuvent présenter une perte complète ou partielle de l'atonie musculaire en sommeil

paradoxal, sans qu'il y ait une évidence de comportements moteurs ni à l'histoire ni pendant l'enregistrement vidéo-polysomnographique nocturne au laboratoire. Ces patients ne remplissent donc pas l'ensemble des critères nécessaires pour le diagnostic de TCSP, incluant nécessairement la présence d'une activité motrice, en plus de la perte de l'atonie en sommeil paradoxal. On ne connaît pas la signification de la perte d'atonie en sommeil paradoxal dans le contexte de MPI, et en particulier si cela représente un état prodromique ou bien un trouble différent par rapport aux TCSP. Seules des études longitudinales sur une population de patients avec perte d'atonie en sommeil paradoxal pourraient aider à répondre à cette question.

Enfin, toujours selon les recommandations de l'AASM, les médicaments peuvent démasquer des TCSP latents avec une perte d'atonie en sommeil paradoxal préexistante, ceci selon l'opinion actuelle des experts. Par conséquent, les TCSP induits par les médicaments peuvent être retenus comme des TCSP, en utilisant les éléments cliniques, dans l'attente d'études longitudinales futures.

Toutefois, des nombreuses questions, notamment concernant l'évaluation PSG de TCSP et plus spécifiquement de la perte d'atonie en sommeil paradoxal, restent ouvertes. En outre, il n'est pas précisé quelle est la durée minimale du SP, en termes absolus et en pourcentage, ou le nombre minimal d'épisodes de SP, suffisantes pour pouvoir diagnostiquer ou bien éliminer le RWA. Enfin, quelle est la durée ou la complexité minimale d'un épisode de TCSP, ainsi que le nombre minimal d'épisodes comportementaux qui permettraient d'identifier de TCSP chez des patients qui n'ont pas suffisamment de RWA etc. Plus

généralement, la quantification du RWA en elle-même n'est pas univoque, puisqu'il existe plusieurs méthodes, dont trois sont les plus souvent utilisés, notamment deux visuelles et une automatisée. Dans les premiers deux cas, il s'agit d'un processus très exigeant en termes de temps, qui n'est généralement réalisé que dans des contextes de recherche. Les méthodes de quantification automatisée présentent l'avantage indiscutable d'une quantification du RWA objective et rapide. Une étude récente a montré une très bonne concordance entre l'une des deux méthodes visuelle et celle automatisée chez les patients TCSP idiopathique⁵⁷. Sa validité, ainsi que les valeurs d'activité normale et pathologique, restent encore à déterminer chez les patients parkinsoniens.

Quoi qu'il en soit, la vidéo-PSG nocturne en laboratoire représente l'examen indispensable pour pouvoir poser le diagnostic de TCSP. Cependant, il s'agit d'une procédure assez coûteuse et demandant le déplacement du patient pour la nuit. D'autres outils de screening s'avèrent nécessaires lors de l'évaluation de populations très nombreuses, comme dans le cadre de la recherche ou bien en cas de ressources économiques limitées. A cet effet, des questionnaires ont été développés pour détecter les TCSP dans un contexte clinique. Le plus utilisé est actuellement représenté par le RBD Screening Questionnaire (RBD-SQ)⁵⁸, qui comprend dix questions, dont une avec quatre sous-questions, pour un total de 13 items. Récemment, la RBD Single-Question Screen (RBD 1Q)⁵⁹ a été proposée comme un outil alternatif de screening dont l'administration est rapide. Chez les TCSP idiopathiques, cette question montre une spécificité et une sensibilité comparables à celle du questionnaire précédent. Il est à noter que ces questionnaires montrent une bonne sensibilité et spécificité chez des

populations de patients atteints de TCSP idiopathique qui consultent un centre de sommeil (qui sont évidemment conscients de leur trouble du sommeil), alors qu'ils n'existent que très peu d'études visant à évaluer leur validité chez les patients avec MP hors des centres du sommeil. Une étude a évalué les propriétés psychométriques du RBD-SQ chez des patients parkinsoniens en retrouvant une sensibilité de 84 % et une spécificité de 96 %⁶⁰. Par contre, une étude préliminaire a été menée récemment dans notre laboratoire visant à évaluer les propriétés psychométriques du RBD-1Q et du RBD-SQ chez 47 patients parkinsoniens consécutifs. Les patients ont été soumis à un enregistrement de sommeil et le diagnostic a été posé ou éliminé en utilisant les nouveaux critères diagnostiques qui incluent une mesure quantifiée de RWA. Chez ces patients le RBD1Q a montré une sensibilité de 61 % et une spécificité de 94 %, alors que le RBD-SQ atteignait une sensibilité de 54 % et la même spécificité que l'outil précédent⁶¹. Des études futures devraient évaluer les propriétés psychométriques des différents outils du screening des TCSP chez les patients atteints de MP.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Plusieurs troubles du sommeil et des rêves peuvent mimer le TCSP, notamment le somnambulisme et les terreurs nocturnes, l'épilepsie nocturne, l'agitation motrice qu'on observe à la reprise de la respiration dans le Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil (Pseudo-TCSP), les mouvements rythmiques du sommeil, les troubles dissociatifs psychogéniques nocturnes et la simulation.

En général les TCSP comportent la mise en acte de rêves désagréables et agressifs, avec un réveil rapide lors d'un épisode qui survient généralement deux heures ou plus

après l'endormissement. En revanche, le somnambulisme et les terreurs nocturnes surviennent souvent dans les deux premiers heures suivant l'endormissement, ils ne sont pas suivis par un réveil rapide et ne sont que rarement associés à des rêves, surtout chez les enfants. Les adultes peuvent présenter des rêves lors des parasomnies du sommeil lent profond, mais ceux-ci sont fragmentaires et limités par rapport aux rêves dans le TCSP. Cependant, une parasomnie nommée « overlap parasomnia » a été décrite, avec la coprésence d'un TCSP et d'un somnambulisme et/ou terreur nocturnes chez les mêmes patients.⁶² L'épilepsie nocturne (épilepsie nocturne du lobe frontal ou autres épilepsies partielles) se caractérise par des comportements moteurs stéréotypés et répétitifs, mais elle peut également se manifester avec des rêves anormaux et récurrents⁶³. L'âge de début diffère généralement de celle du TCSP. La v-PSG montre des épisodes qui surviennent plutôt en Sommeil à Ondes Lentes, malgré des crises partielles corrélées exclusivement au SP aient été décrites⁶⁴⁻⁶⁶, et l'atonie du SP est normalement préservée chez ces patients. L'association entre TCSP et épilepsie n'est pas rare et peut conduire à des erreurs diagnostiques : dans un groupe de 80 patients consécutifs âgés et atteints d'épilepsie, des épisodes non diagnostiqués ou mal diagnostiqués de TCSP ont été retrouvés chez 10 de ces patients⁶⁷. Inversement, une épilepsie a été observée chez 18% de 34 patients avec un TCSP idiopathique, tandis que 27 % présentaient une activité épileptique interictale.⁶⁸ Un traitement anticonvulsif induit normalement une rémission rapide des symptômes chez les patients épileptiques, incluant les cauchemars et les comportements liés aux rêves. Dans le cas des Mouvements Rythmiques du Sommeil, l'activité motrice est fortement répétitive et stéréotypée, et les épisodes surviennent plus fréquemment dans

les stades de sommeil à ondes lentes légers, malgré qu'on puisse les observer également pendant le SP. Il est à noter que des mouvements rythmiques comme le "head-rolling" ont été observés dans le cadre même des épisodes de TCSP, suggérant la possibilité d'une réactivation d'un générateur central de schémas locomoteurs, avec la résurgence des comportements moteurs typiquement observés dans les stades précoces de la vie⁶⁹. Les "pseudo-TCSP" ont été décrits dans le cadre du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) : en effets, les micro-éveils causés par les apnées au cours du SP peuvent s'accompagner d'une activité motrice exagérée associée à des rêves agités, qui ressemblent fortement à un TCSP⁷⁰. Toutefois, la v-PSG dans ces cas permet de démontrer que les comportements anormaux en sommeil surviennent uniquement lors d'un réveil provoqué par une apnée, et que l'atonie est préservée au cours du SP. De plus, dans le cas des « pseudo-TCSP », un traitement de ventilation à pression positive continue élimine à la fois les troubles respiratoires, ces comportements anormaux et les rêves désagréables. Les troubles dissociatifs psychogéniques nocturnes peuvent aussi se présenter avec des comportements de mise en acte des rêves pouvant causer des blessures, mais le rêve apparent arrive lors d'une veille EEG documentée par l'enregistrement PSG⁷¹. Dans ces cas, l'activation comportementale survient typiquement à la suite d'un réveil EEG complet à partir du sommeil normal et des problèmes psychologiques, incluant une histoire d'abus dans l'enfance, peuvent coexister.

TRAITEMENT

Tout d'abord, il faut optimiser la sécurité de l'environnement de sommeil, en enlevant les tables de chevet ou les objets potentiellement dangereux autour du lit en les remplaçant par des coussins. Le clonazépam, une benzodiazépine avec des propriétés sérotoninergiques, en une seule prise à l'heure du coucher à des doses allant de 0.5 à 2 mg, contrôle significativement tant les manifestations comportementales de TCSP que les rêves anormaux et il est considéré comme le traitement de choix de cette parasomnie. L'effet du clonazepam s'expliquerait par une diminution de l'activité musculaire phasique en sommeil paradoxal, sans cependant rétablir l'atonie musculaire⁷², malgré une étude récente suggérant que le seul effet soit une « normalisation » du contenu des rêves⁷³. Son efficacité et sa sécurité ont été rapportées chez environ 90 % des patients dans des grandes séries de cas⁷⁴. Cependant, une perte possible d'efficacité au fil du temps peut parfois exiger une augmentation de la dose, avec des effets résiduels de sédation diurne. Les benzodiazépines sont à utiliser avec prudence chez les patients avec des troubles respiratoires du sommeil associés qui peuvent être aggravés par ces médicaments. L'administration de mélatonine à des doses allant de 3 à 9 mg à l'heure du coucher, se révèle également efficace dans le contrôle des comportements moteurs⁷⁵. Elle a été utilisée avec succès, seule ou en association avec le clonazepam, chez les patients avec TCSP associés à une maladie neurodégénérative, en particulier dans le cas de démence et elle est généralement bien tolérée⁷⁶. La mélatonine semble exercer ses effets thérapeutiques à travers la restauration de l'atonie musculaire en SP plutôt que la suppression de l'activité musculaire phasique, ce qui suggère que son effet thérapeutique puisse être moins puissant que celui du clonazepam⁷⁵. La

thérapie avec la mélatonine, seule ou en association, est donc à envisager lorsque d'autres facteurs limitent l'utilisation de clonazepam. L'efficacité des agents dopaminergiques est discutée. Dans deux études non contrôlées menées chez les patients avec un TCSP idiopathique, le pramipexole, à la dose allant de 0.5 à 1 mg, à l'heure du coucher, a amené à une réduction de comportements moteurs en SP^{77,78}. Par contre, le pramipexole n'a pas permis de modifier les symptômes de TCSP ni les anomalies PSG chez des patients avec TCSP et MP⁷⁹. Enfin, les inhibiteurs de l'anticholinestérase ont un effet variable sur le TCSP, pouvant à la fois l'améliorer ou bien l'aggraver, mais la plupart des observations sont basées sur des histoires de cas. Récemment une étude contrôlée par placebo menée sur 42 patients atteints d'une démence à corps de Levy ou d'une démence parkinsonienne a montré une amélioration des symptômes des TCSP sous memantine⁸⁰.

CONCLUSION

Le TCSP est fréquent dans la maladie de Parkinson, pouvant toucher jusqu'à 60 % des patients. Il est souvent associé à un tableau clinique plus sévère, tant sur le plan moteur que non moteur. Le diagnostic de TCSP repose sur la mise en évidence des comportements moteurs en SP ainsi que des anomalies de l'activité musculaire du SP à la vidéo-PSG réalisée en laboratoire. Le diagnostic du TCSP dans la MP est parfois difficile, compte tenu de la présence de formes de TCSP « mineurs ». Une mesure quantitative de l'activité musculaire tonique et phasique au cours du SP (RWA) est donc recommandée chez ces patients, au moins dans les cas douteux. Des méthodes de quantification automatisée actuellement en cours de validation pourront permettre dans le futur une quantification de la RWA plus objective et rapide chez ces patients. Le traitement de choix est recommandé lorsqu'il existe un risque de blessure pour le patient ou le partenaire de lit et il est représenté par le clonazepam, alors que la mélatonine, seule ou en association avec le clonazepam, est à envisager en présence de facteurs limitant l'utilisation des benzodiazépines.

REFERENCES

1. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986;9:293–308.
2. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* 2002;25:120–38.
3. Fantini ML, Corona A, Clerici S, Ferini-Strambi L. Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behaviour disorder. *Neurology* 2005;65:1010-5.
4. Oudiette D, De Cock VC, Lavault S, Leu S, Vidailhet M, Arnulf I. Nonviolent elaborate behaviors may also occur in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:551–7.

5. Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry* 1997;58:369–76.
6. Chiu HF, Wing YK, Lam LC *et al.* Sleep-related injury in the elderly : an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep* 2000;23:513–7.
7. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J *et al.* Sleep behavior disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder. *Neurology* 2006;5:572–7. 44 r
t
8. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini MI. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296-300. .
r
9. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed diagnosis of rapid eye movement sleep behavior disorder or dementia in 81 % of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder : a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med* 2013;14:744-8. r
10. Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Gelpi E, Vilaseca I, Sánchez-Valle R, Lladó A, Gaig C, Santamaría J. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder : study in 174 patients. *PLoS One* 2014;9:e89741.
11. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001;16:622–30.
12. Fantini ML, Gagnon JF, Petit D *et al.* Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 2003.
13. Ferini-Strambi L, Di Gioia MS, Castronovo V, Oldani A, Zucconi M, Cappa SF. Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD). Does the idiopathic form of RBD really exist ? *Neurology* 2004;62:41-5.
14. Massicotte-Marquez J, Décary A, Gagnon JF *et al.* Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Neurology* 2008;70:1250-7.
15. Terzaghi M, Sinforiani E, Zucchella C *et al.* Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease ? *Sleep Med* 2008;9:343-51.
16. Gagnon J-F, Vendette M, Postuma RB *et al.* Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2009;66:39-47.

17. Fantini ML, Farini E, Ortelli P, Zucconi M, Manconi M, Oldani A, Cappa S, Ferini-Strambi L. Longitudinal study of neuropsychological functions in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2011;34:619-25.
18. Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J, Ferini-Strambi L. Olfactory deficit in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Brain Res Bulletin* 2006;70:386-90.
19. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain* 2009;132:3298-307.
20. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 2011;69:811-8.
21. Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Hirata K, Kobayashi M, Nakamura M, Inoue Y. Olfactory dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2010;11:458-61.
22. Postuma RB, Lanfranchi PA, Blais H, Gagnon JF, Montplaisir JY. Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010;25:2304-10.
23. Lanfranchi PA, Fradette L, Gagnon JF, Colombo R, Montplaisir J. Cardiac autonomic regulation during sleep in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2007;30:1019-25.
24. Ferini-Strambi L, Oertel W, Dauvilliers Y, Postuma RB, Marelli S, Iranzo A, Arnulf I, Birgit H, Manni R, Miyamoto T, Fantini ML, Puligheddu M, Jennum P, Sonka K, Santamaria J, Zucconi M, Rancoita PM, Leu-Semenescu S, Frauscher B, Terzaghi M, Miyamoto M, Unger M, Stiasny-Kolster K, Desautels A, Wolfson C, Pelletier A, Montplaisir J. Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: a multicentre case-control study. *J Neurol*. 2014 [Epub ahead of print]
25. Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, Valldeoriola F, Vilaseca I, Salameo M, Molinuevo JL, Serradell M, Duch J, Pavía J, Gallego J, Seppi K, Högl B, Tolosa E, Poewe W, Santamaria J. Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) group. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder : a prospective study. *Lancet Neurol* 2010;9:1070-7.
26. Mazza S, Soucy JP, Gravel P, Michaud M, Postuma R, Massicotte-Marquez J, Decary A, Montplaisir J. Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006;67:1618-22.
27. Unger MM, Belke M, Menzler K, Heverhagen JT, Keil B, Stiasny-Kolster K, Rosenow F, Diederich NJ, Mayer G, Möller JC, Oertel WH, Knake S. Diffusion tensor imaging in

idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep* 2010;6:767-73.

28. Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, Iranzo A, Gschliesser V, Seppi K, Santamaria J, Tolosa E, Högl B, Poewe W. SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) Group. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry. *Neurology* 2010;74:467-75. 46
29. Unger MM, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Manke Mayer G, Oertel WH. Assessment of idiopathic REM sleep behavior disorder by transcranial sonography, olfactory function, and polysomnography. *Disord* 2008;23:596-9.
30. Miyamoto T, Miyamoto M, Inoue Y, Usui Y, Suzuki K, Hirata K. Reduced cardiac 123I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006;67:2236-8.
31. Dang-Vu TT, Gagnon JF, Vendette M, Soucy JP, Postuma RB, Montplaisir J. Hippocampal perfusion predicts impending neurodegeneration in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2012;79:2302-6.
32. Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J. Idiopathic REM sleep behavior disorder : toward a better nosological definition. *Neurology* 2005;64:780-6.
33. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir JY. REM sleep behavior disorder : from dreams to neurodegeneration. *Neurobiol Dis* 2012;46:553-8.
34. Boeve BF, Silber MH, Saper CB *et al.* Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130:2770-88.
35. Luppí PH, Clément O, Sapin E, Gervasoni D, Peyron C, Léger L, Salvert D, Fort P. The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep Med Rev* 2011;15:153-63.
36. Brooks PL, Peever JH. Impaired GABA and glycine transmission triggers cardinal features of rapid eye movement sleep behavior disorder in mice. *J Neurosci* 2011;31:7111-21.
37. Braak H, Del Tredici K, Rub U *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
38. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:526-9.

39. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML *et al.* REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585–9.
40. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 2011; 77:1048-54.
41. Lee JE, Kim KS, Shin HW, Sohn YH. Factors related to clinically probable REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:105-8.
42. Scaglione C, Vignatelli L, Plazzi G *et al.* REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease : a questionnaire-based study. *Neurol Sci* 2005;25:316–21.
43. Arnulf I. REM sleep behavior disorder : motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord* 2012;27:677-89.
44. De Cock VC, Vidailhet M, Leu S *et al.* Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain* 2007;130:450-6.
45. Cochen De Cock V, Debs R, Oudiette D *et al.* The improvement of movement and speech during rapid eye movement sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Brain* 2011;134:856-62.
46. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1117–21.
47. Yoritaka A, Ohizumi H, Tanaka S, Hattori N. Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder: are there any clinical differences ? *Eur Neurol* 2009;61:164–70.
48. Zibetti M, Rizzi L, Colloca L *et al.* Probable REM sleep behaviour disorder and STN-DBS outcome in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:265-9.
49. Vendette M, Gagnon JF, Decary A *et al.* REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2007;69:1843–9.
50. Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J *et al.* Rapid eye movement sleep behaviour disorder and risk of dementia in Parkinson's disease : a prospective study. *Mov Disord* 2012;27:720-6.
51. Gagnon JF, Fantini ML, Bédard MA *et al.* Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. *Neurology* 2004;623:401-6.
52. Postuma RB, Montplaisir J, Lanfranchi P, Blais H, Rompré S, Colombo R, Gagnon JF. Cardiac autonomic denervation in Parkinson's disease is linked to REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2011;26:1529-33.

53. Nomura T, Inoue Y, Högl B *et al.* Relationship between (123)I-MIBG scintigrams and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:683-5. 48
54. Fantini ML, Macedo L, Zibetti M, Sarchioto M, V B, Derost P, Ulla M, Vitello N, Cicolin A, Lopiano control symptoms in Parkinson's disease with RE *Neurosurg Psychiatry* 2014 [Epub ahead of print].
55. American Academy of Sleep Medicine. International ed. *Diagnostic and coding manual*, American Acad IL 2013.
56. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events : Rules, Terminology and Technical Specifications, Ver. 2.0*. American Academy of Sleep Medicine. Darien, IL, 2012.
57. Ferri R, Gagnon JF, Postuma RB, Rundo F, Montplaisir JY. Comparison between an automatic and a visual scoring method of the chin muscle tone during rapid eye movement sleep. *Sleep Med* 2014;15:661-5.
58. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire-a new diagnostic instrument. *Mov Disord* 2007;22:2386-93.
59. Postuma RB, Arnulf I, Högl B *et al.* A single-question screen for rapid eye movement sleep behaviour disorder: A multicenter validation study. *Mov Disord* 2012;27:913-6.
60. Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Uemura Y, Nakashima K. Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients. *Sleep Med* 2011;12:711-3.
61. Fantini ML, Pereira B, Macedo L, Debilly B, Derost P, Marques AR, Ulla M, Vitello N, Vidal T, Durif F. Sensitivity and specificity of the "REM sleep behavior disorder-Single-Question screen" (RBD-1Q) in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014, Abstract Supplement.
62. Schenck CH, Boyd JL, Mahowald MW. A parasomnia overlap disorder involving sleepwalking, sleep terrors, and REM sleep behavior disorder in 33 polysomnographically confirmed cases. *Sleep* 1997;20:972-81.
63. Silvestri R, Bromfield E. Recurrent nightmares and disorders of arousal in temporal lobe

- epilepsy. *Brain Res Bull* 2004;63:369-76.
64. Cadhillac J. Complex partial seizures and REM sleep. In : Sterman MB, Shouse MN, Passouant P, eds. *Sleep and epilepsy*. New York: Academic Press, 1982:315-24.
 65. Silvestri R, DeDomenico P, Musolino R *et al.* Nocturnal complex partial seizures precipitated by REM sleep. *Eur Neurol* 1989;29:80-5.
 66. D’Cruz OF, Vaughn BV. Nocturnal seizures mimic REM behavior disorder. *Am J End Technol* 1997;37:258-64.
 67. Manni R, Terzaghi M, Zambrelli E. REM sleep behaviour disorder in elderly subjects with epilepsy : frequency and clinical aspects of the comorbidity. *Epilepsy Res* 2007;77:128-33.
 68. Manni R, Terzaghi M, Zambrelli E. REM sleep behavior disorder and epileptic phenomena: clinical aspects of the comorbidity. *Epilepsia* 2006;47:78-81.
 69. Manni R, Terzaghi M. Rhythmic movements in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Mov Disord* 2007;22:1797-800.
 70. Iranzo A, Santamaria J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2005;28:203-6.
 71. Schenck CH, Milner DM, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW. Dissociative disorders presenting as somnambulism: polysomnographic, video and clinical documentation (8 cases). *Dissociation* 1989;2:194-204.
 72. Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder : development of a scoring method. *Neurology* 1992;42:1371-4.
 73. Ferri R, Marelli S, Ferini-Strambi L, Oldani A, Colli F, Schenck CH, Zucconi M. An observational clinical and video-polysomnographic study of the effects of clonazepam in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2013;14:24-9.
 74. Aurora RN, Zak RS, Maganti RK *et al.* Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med* 2010;6:85–95.
 75. Kunz D, Mahlberg R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res* 2010;19:591–6.
 76. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders : results in 14 patients. *Sleep Med* 2003;4:281-4.

77. Fantini ML, Gagnon JF, Filipini D, Montplaisir J. The effects of pramipexole in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2003;61:1418-20.
78. Schmidt MH, Koshal VB, Schmidt HS. Use of pramipexole in REM sleep behaviour disorder : results from a case series. *Sleep Med* 2006;7:418-23.
79. Kumru H, Iranzo A, Carrasco E, Valldeoriola F, Marti MJ, Santamaria J, Tolosa E. Lack of effects of pramipexole on REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Sleep* 2008;31:1418-21.
80. Larsson V, Aarsland D, Ballard C, Minthon L, Londos E. The effect of memantine on sleep behaviour in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:1030-8.

ADRESSE POUR CORRESPONDANCE

Maria Livia Fantini, MD, MSc - EA7280 - Laboratoire de neuropsychopharmacologie des systèmes dopaminergiques sous-corticaux – UFR - Université Clermont 1 - Clermont-Ferrand - France

Service de Neurologie - CHU Gabriel-Montpied - 58, rue Montalembert - 63003 Clermont-Ferrand – France – E-mail : mfantini@chu-clermontferrand.fr

REVUE DE PRESSE

D. GAYRAUD

Brain dopamine-serotonin vesicular transport disease and its treatment

Les anomalies du métabolisme des monoamines comme la dopamine, la sérotonine et la norépinephrine impliquent pas moins de neuf enzymes et d'un transporteur. Nous connaissons à travers l'impact thérapeutique de la tétrabénazine, les rôles de ce transporteur appelé VMAT2, impliqué dans le transport vésiculaire pré synaptique des monoamines. Le déficit de chacun de ces neurotransmetteurs peut induire des symptômes spécifiques : pathologie du mouvement pour la dopamine (syndrome parkinsonien, dystonie et crises oculogyres), troubles du sommeil et psychiques pour la sérotonine et enfin troubles du système nerveux autonome pour la norépinephrine (hypersudation, instabilité thermique). Un déficit héréditaire de ce transporteur VMAT2 vient d'être décrit dans une famille d'Arabie Saoudite comportant les différents symptômes évoqués précédemment.

Les observations de 8 enfants issus d'une famille d'Arabie Saoudite avec une notion de consanguinité, ont été rapportées dans cet

article avec une transmission autosomique récessive, et les mêmes symptômes neurologiques. Les parents étaient indemnes de symptômes en dehors de troubles dépressifs. La patiente "index", fut examinée pour la première fois à l'âge de 16 ans ; les premiers symptômes remontaient à l'âge de quatre mois où l'on constatait une hypotonie, une difficulté de maintien postural de la tête, et des épisodes paroxystiques de crises oculogyres. Le développement avait été normal initialement, avec cependant une posture assise acquise tardivement à 30 mois et la marche à seulement 13 ans. A l'âge de 16 ans, elle présentait une asthénie avec sudation excessive, des troubles du sommeil, un certain degré d'hypotonie, une dysarthrie et une ataxie. L'examen neurologique retrouvait un ptôsis, une hypomimie et des dyskinésies faciales, une hypotonie axiale avec rigidité des extenseurs au niveau des membres. La démarche évoquait un syndrome parkinsonien. Les explorations électro-physiologiques ainsi que l'imagerie étaient normales. De même, les explorations métaboliques sanguines ne retrouvaient aucune anomalie. Une étude du liquide céphalo-rachidien ne retrouvait pas de perturbations au niveau du dosage des neurotransmetteurs monoaminergiques. En revanche, il existait des anomalies au niveau

des prélèvements urinaires : élévation des métabolites des monoamines (5 HIA, HVA et Dopamine). Devant ces anomalies, un essai de traitement par Levodopa-Carbidopa a été instauré, entraînant une aggravation immédiate sous la forme de mouvements anormaux choréiques et dystoniques, avec une régression à l'arrêt du traitement.

Une étude génétique était réalisée et retrouvait une anomalie au niveau du chromosome 10q (10q25.3-26.11). Une mutation ponctuelle consistant en une substitution de la leucine à la place de la proline en position 387 (exon 13) dans le gène SLC18A2 codant pour le récepteur VMAT2 fut détectée. Le gène SLC18A2 code pour la protéine appelée VMAT2, et localisée dans la membrane des vésicules synaptiques des monoamines. Le résidu de Proline en position 387 est proche d'un segment transmembranaire, et il est conservé de façon remarquable tout au long de l'évolution. Sa substitution par un autre acide aminé est donc considérée comme systématiquement délétère. Suite à cette mutation, il existe donc un déficit de relargage des monoamines dans les vésicules synaptiques et donc un déficit de neurotransmission de ces médiateurs (DA, NE, 5HT...). Une stimulation exogène par un agoniste des récepteurs dopaminergiques comme le pramipexole, a entraîné chez la patiente une nette amélioration des symptômes moteurs, contrairement à l'aggravation observée sous Levodopa.

Discussion :

La mutation du gène SLC18A2 codant pour la protéine VMAT2 décrite dans cet article a pour conséquence un déficit global de la neurotransmission des monoamines, avec un phénotype clinique touchant l'ensemble de leurs fonctions. Le déficit touchant la dopamine, et se manifestant par des mouvements anormaux et un syndrome

parkinsonien, est celui qui est le plus "visible". Ce phénotype clinique à des similarités avec ceux décrits dans certaines anomalies du métabolisme de la dopamine et en particulier le déficit en Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC), et une réponse aux agonistes dopaminergiques. Cependant, les principales différences par rapport à cette maladie métabolique étaient l'absence de réponse à un enzyme cofacteur de la vitamine B6 et l'absence d'aggravation vespérale.

Le test diagnostique standard, pour les patients suspects d'anomalies du métabolisme des monoamines, consiste en un dosage des différents métabolites dans le liquide céphalo-rachidien. En cas de déficit spécifique sur la chaîne enzymatique, un profil biologique particulier se dégage alors dans le liquide céphalo-rachidien. L'analyse urinaire n'est que peu utile dans ce cadre sauf pour la déficience en AADC, dans laquelle la 3 O-Methyl Dopa (3 OMD) et l'Acide Homovanillique (VMA) sont élevées. L'autre indication des dosages urinaires est représentée par les mutations du gène SLC18A2 codant pour la protéine VMAT2. Une confirmation par la génétique est nécessaire pour ces deux pathologies. Dans les anomalies du transporteur VMAT2, tous les métabolites des monoamines sont concernés par l'élévation enzymatique urinaire (DA, 5 HT et NA). Il existe donc dans le déficit type AADC et du transporteur VMAT2, une dissociation inverse entre les prélèvements urinaires pathologiques et la normalité du liquide céphalo-rachidien en ce qui concerne le dosage des monoamines.

Dans le cadre de la mutation du gène SLC18A2, il existe un déficit sévère du transport vésiculaire des monoamines (troubles de l'incorporation du transporteur dans la membrane vésiculaire et/ou perte de fonction), la proline jouant un rôle privilégié dans le maintien de la fonction. Une souris

knock-out pour le gène SLC18A2 présente un déficit de l'exocytose des monoamines, une réduction de ses mouvements, de son alimentation et un décès rapide en quelques jours. En revanche, si l'activité enzymatique résiduelle est d'au moins 5 %, l'animal peut vivre jusqu'à l'âge adulte avec un déficit neurologique plus minime. Ce déficit enzymatique peut être traité par une substitution exogène à base d'agonistes dopaminergiques comme dans cette observation avec le ramipexole. En revanche, l'utilisation de la L-dopa a été mal tolérée, entraînant des dyskinésies sévères (dystoniques et choréiques). L'utilité de la prise en charge thérapeutique est d'autant plus intéressante qu'elle est instaurée à une phase précoce.

De plus en plus de déficits spécifiques sont mis en évidence sur les différentes étapes de la chaîne enzymatique des monoamines avec la découverte récente d'un déficit isolé en Sepiapterine Reductase pouvant mimer une paralysie cérébrale infantile (Friedmann *et*

al. Ann Neurology 2012;71:520-30). Ces déficits sont d'autant plus intéressants à mettre en évidence qu'ils peuvent faire l'objet comme dans cette observation de traitements spécifiques et ciblés pour compenser les déficits observés.

Commentaires :

Cet article en décrivant une anomalie génétique très spécifique sur le transporteur des monoamines (VMAT2) permet de mieux appréhender ses fonctions, ainsi que d'apporter de nouvelles pistes thérapeutiques. Il met en lumière également un autre aspect de ce récepteur VMAT2, que nous avons appris à connaître par l'action spécifique de la Tétrabénazine, très utilisée par les spécialistes de la pathologie du mouvement. Elle permet également d'illustrer l'impact clinique des différents déficits sur les voies des monoamines (dopamine, sérotonine et noradrénaline).

Brain dopamine-serotonin vesicular transport disease and its treatment. Rilstone JJ, Alkater RA, Minassian BA. N Engl J Med 2013;368-543-50.

Peripheral alpha-synuclein and Parkinson's Disease

C. Warren Olanow, Dustin R. Wakeman et Jeffrey H. Kordower dans l'éditorial du numéro de Juillet 2014 de Movement Disorders, analyse la littérature récente ainsi que plusieurs articles de la même revue portant sur une thématique d'actualité : l'hypothèse de dépôts périphériques latents d'alpha synucléine pouvant rester asymptomatiques ou s'exprimant par des

symptômes banaux (constipation), et précédant de plusieurs années l'installation de la pathologie motrice "classique". De plus, ils explorent également la cascade des événements pouvant expliquer une modification de ces dépôts d'alpha synucléine pouvant se transformer en agrégats pathogènes, puis migrer de la périphérie vers le système nerveux central (pathologie "Prion like") avec des symptômes non moteurs au départ (olfaction, troubles du sommeil paradoxal, constipation), puis secondairement moteurs. Cette étape "périphérique" fait l'objet de

nombreuses recherches explorées dans cet éditorial.

L'alpha synucléine a été impliquée dans la pathogénie de la maladie de Parkinson sur la base d'observations de formes familiales de MP liées à des mutations de cette protéine. D'autre part, les duplications ou triplications de cette même protéine, ont entraîné le déclenchement de la maladie, suite à un gain de fonction. De plus, l'observation que des corps de Lewy étaient retrouvés dans des neurones dopaminergiques fraîchement implantés, dans le cadre de programmes de greffes, suggérait la possibilité que l'alpha synucléine pouvait être transmise, comme dans le cadre de pathologie à Prions (Olanov *et al.* 2009). De même, dans certains modèles animaux, l'alpha-synucléine *in situ* pouvait engendrer la production de corps de Lewy, suivie par une dégénérescence neuronale associée à des modifications motrices et comportementales (Olanov *et al.* 2013). Cette séquence pourrait commencer en périphérie en particulier au niveau du tube digestif de façon latente. Dans un second temps, celle-ci pourrait ensuite diffuser et progresser vers le système nerveux central (Braak *et al.* 2003). La compréhension de cette physiopathologie pourrait permettre une meilleure connaissance de la maladie et de définir de nouvelles cibles thérapeutiques en particulier de neuroprotection. Plusieurs études autopsiques de patients décédés de synucléopathies (MPI avancées et MCL) retrouvaient une pathologie touchant le système nerveux central, mais également une atteinte périphérique, en particulier de la paroi digestive (Beach *et al.* 2010 ; Shannon *et al.* (a) 2012 ; Braak *et al.* 2006). Des biopsies de colons ont par ailleurs démontré l'existence de dépôts d'alpha synucléine chez des sujets sains, sans aucun signe de la maladie, témoignant d'un stade prodromal

possible (Shannon *et al.* (b) 2012). Ces différentes pistes évoquées pourraient aller dans le sens de l'hypothèse de Braak (Braak *et al.* 2003) qui privilégie une diffusion progressive des lésions de la périphérie vers le SNC, de façon prédictive et séquentielle (Noyau dorsal du Vague puis Substance Noire par exemple de façon Caudo-Rostrale). Les terminaisons nerveuses des noyaux moteurs dorsaux à l'intérieur de la couche sous muqueuse gastro-intestinale pourraient être le siège d'une atteinte latente et précoce avec des dépôts d'alpha synucléine. Un événement toxique ou infectieux dans la lumière intestinale pourrait initier une cascade pathologique avec une accumulation et une agrégation d'alpha synucléine, et ensuite une propagation du système nerveux périphérique vers le système nerveux central. À ce stade précoce, des troubles moteurs intestinaux banaux, comme une constipation, pourraient être la seule manifestation de cette atteinte infra clinique.

L'article d'Iranzo (2014) décrivait l'observation privilégiée d'un patient présentant des troubles du sommeil paradoxal depuis environ 10 ans. À ces symptômes s'associaient des troubles olfactifs, une constipation et des troubles cognitifs légers, en l'absence de symptômes moteurs. L'imagerie dopaminergique (DAT-scan) retrouvait une dénervation discrète bilatérale. Le décès du patient indemne de sémiologie motrice, suite à une néoplasie pulmonaire, a permis une analyse autopsique qui retrouvait des dépôts diffus d'alpha-synucléine au niveau de la partie inférieure de l'œsophage, du colon, du bulbe olfactif, du tronc cérébral ainsi qu'au niveau du noyau basal de Meynert et de l'amygdale. L'ensemble de ces éléments faisait évoquer une maladie à un stade "préclinique" (pré moteur) avec une atteinte simultanée du SNP

et du SNC. Certains éléments présumés être des facteurs de risque, pourraient ne traduire que des manifestations précliniques en relation avec des dépôts périphériques (atteinte du colon pour la constipation par exemple).

L'article de Gelpy (2014) dans cette même revue, s'intéresse à la neuropathologie synucléaire centralisée et aux lésions de la chaîne ganglionnaire parasympathique. De plus, il existait un gradient "rostro-caudal" des dépôts d'alpha-synucléine ; en effet, les lésions de la chaîne ganglionnaire parasympathique étaient plus prononcées à l'étage dorsal qu'à l'étage lombaire. On retrouvait également les mêmes résultats au niveau des structures nerveuses du tube digestif, avec des lésions œsophagiennes et gastriques plus marquées que celles observées au niveau du colon. Il n'était pas retrouvé par ailleurs de dépôt d'alpha-synucléine chez les sujets contrôles au niveau du tube digestif. Il existait clairement un lien entre les dépôts périphériques d'alpha-synucléine et ceux observés au niveau du système nerveux central. Dans cette étude, les patients présentant des pathologies à un stade avancé, il était impossible de connaître la séquence chronologique des dépôts d'alpha-synucléine. Cependant, le gradient "rostro-caudal" des lésions pouvait accréditer l'hypothèse d'une transmission des lésions de la périphérie vers le système nerveux central. Il était également important de

55

différencier les dépôts d'alpha-synucléine normale de ceux pathologiques sous la forme d'agrégats, certaines techniques d'immuno-marquage permettant de les différencier (Thioflavine par exemple).

L'étude autopsique de Gray (2013) a chez des sujets sains le tissu gastro-intestinal pour dépister une atteinte infra clinique avec une

recherche de dépôts d'alpha-synucléine. Il a été retrouvé des dépôts pathologiques sous la forme d'agrégats d'alpha-synucléine dans plusieurs sites du tube digestif. Ces lésions se retrouvaient en particulier dans les lysosomes des axones siègeant dans la muqueuse de l'appendice vermiculaire. Cette structure étant innervée par le noyau dorsal moteur du vague, elle pourrait représenter un point de départ de la pathologie avec une transmission possible de l'alpha-synucléine vers le système nerveux central. Cette hypothèse séduisante a connu un intérêt croissant du fait de la découverte récente d'un transfert d'alpha-synucléine de neurones à neurones, démontré in vitro, sur des modèles de rongeurs transgéniques et également chez l'homme dans le cadre de transplantation de neurones embryonnaires colonisés par ces mêmes dépôts d'alpha-synucléine à partir des cellules hôtes. La localisation primaire des dépôts d'alpha-synucléine dans les lysosomes suggère une accumulation pathologique de cette protéine avec un défaut d'élimination par les processus enzymatiques normaux. Il reste à déterminer le ou les facteurs initiant le changement de conformation de l'alpha-synucléine et le mécanisme par lequel le processus pathologique diffuse vers le système nerveux central.

Derkinderen (2014) avançait une nouvelle hypothèse, concernant la localisation initiale des lésions du système nerveux au niveau du tube digestif. Il notait le risque réduit de développer une maladie de Parkinson en relation avec une consommation importante

de café et de tabac. Il suggérait le rôle de ces agents dans la modification de la flore intestinale et de son environnement microbien avec un effet anti-inflammatoire local. Ils pourraient ainsi avoir un rôle protecteur par ce biais en ayant un effet régulateur sur l'inflammation intestinale et enrayer la cascade conduisant à l'agrégation pathologique de l'alpha-synucléine. Des molécules protéiques comme les « peptidoglycans » pourraient jouer un rôle sur la flore microbienne intestinale et certains de leurs polymorphismes génétiques pourraient favoriser une augmentation du risque de développer une maladie de Parkinson (Goldman *et al.* 2014).

La plupart des modèles expérimentaux dans la maladie de Parkinson se concentrent avant tout sur les phénomènes moteurs de la maladie et pas sur les symptômes non moteurs. Un modèle animal s'intéressant aux symptômes et au stade pré moteur de la maladie pourrait être intéressant dans la compréhension du mécanisme des dépôts périphériques d'alpha-synucléine en particulier au niveau du tube digestif et de sa propagation vers le système nerveux central. Ceci permettrait de développer un bio marqueur "périphérique" de la maladie et de tester des traitements en phase précoce pour limiter voir stopper la propagation de celle-ci. Dans un modèle animal chez la souris, Kelly (2014) utilisait une endotoxine à type de lipopolysaccharide, entraînant une augmentation de la perméabilité au niveau de la paroi du colon et retrouvait une accumulation d'alpha-synucléine dans les plexus myentériques. Un transfert des dépôts d'alpha-synucléine "de cellule à cellule" n'était pas retrouvé dans ce modèle, mais la durée de l'observation était beaucoup trop courte pour mettre en évidence ce type de modifications. Les résultats portant sur des modèles animaux de souris transgéniques (Hallet *et al.* 2014)

confirmaient la surexpression de dépôts d'alpha-synucléine à la fois au niveau du côlon et du système nerveux central. Ces modèles pourraient permettre de mieux comprendre la propagation de ces dépôts et la séquence chronologique.

Conclusion :

Les études récentes apportent donc de nombreuses évidences sur l'accumulation de dépôts d'alpha-synucléine pathologique à la fois au niveau du système nerveux central, mais également en périphérie en particulier au niveau du tube digestif. Il existe également des arguments pour évoquer l'hypothèse de dépôts plus précoces et latents au niveau du tube digestif en particulier, véritable sentinelle de la pathologie, pouvant être activés à la faveur d'un événement pathologique, et se propager alors vers le système nerveux central. Cette hypothèse de travail reste encore à être validée par de nouvelles études à la fois chez l'animal et l'homme. Braak (2003) avait remarqué que dans les stades précoces de la maladie de Parkinson, le noyau dorsal du vague était une structure précocement atteinte ; il est intéressant de remarquer que la partie haute du tractus digestif est innervée par cette même structure, dont les terminaisons nerveuses siègent à quelques millimètres de la lumière du tube digestif, exposées par ce biais à différentes influences toxique, infectieuse ou inflammatoire siégeant dans le tube digestif. Une des hypothèses à un stade précoce de la maladie, serait l'existence de dépôts d'alpha-synucléine non pathogènes et latents pendant de nombreuses années au niveau du tube digestif. Cela a déjà été évoqué sur des prélèvements digestifs comme les biopsies coliques chez des sujets sains où des dépôts d'alpha-synucléine ont été retrouvés dans ce contexte. D'autres études rapportées dans cette revue, se sont intéressées au prélèvement de l'appendice

vermiculaire lors de pathologie digestive en l'absence de pathologie neurologique avec, là aussi, des prélèvements positifs qui retrouvaient des dépôts d'alpha-synucléine (Gray et al, 2013). Sous l'influence de facteurs infectieux ou inflammatoires, ces dépôts pourraient entraîner une activation de l'alpha-synucléine, avec un changement de conformation sous forme agrégée pathogène, et une transmission "caudo-rostrale" de ces dépôts d'alpha-synucléine dans le système nerveux central. Ulusoy (2013) décrivait dans un modèle animal, la possibilité de la transmission de l'alpha-synucléine humaine injectée en périphérie au niveau cervical, avec une propagation "caudo-rostrale", vers le noyau dorsal du vague. Ce type d'étude pourrait permettre de développer de nouvelles cibles thérapeutiques, en ciblant de façon élective le tube digestif ou d'autres structures périphériques, afin d'empêcher l'extension de la pathologie de la périphérie vers le système nerveux central. Par ailleurs, la découverte précoce de dépôts d'alpha-synucléine en périphérie par différents types de prélèvements (cutanés, colon, glandes salivaires), chez des sujets contrôles, indemnes d'affections neurologiques, avec un suivi longitudinal de ces patients, pourrait permettre de définir une population cible pour les traitements précoces (neuroprotecteurs) à un stade idéal pour ce type de traitement (longtemps avant l'installation des troubles moteurs).

Beach TG, Adler CH, Sue LI *et al.* Arizona Parkinson's Disease Consortium. Multi-organ distribution of phosphorylated alphasynuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010;119:689-702.

Braak H, Del Tredici K, Reub U *et al.* Staging of brain pathology related to

sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.

Braak H, de Vos RA, Bohl J *et al.* Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006;396:67-72.

Derkinderen P, Shannon K, Brundin P. Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:976-9.

Gelpi E, Navarro-Otano J, Tolosa E *et al.* Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Mov Disord* 2014;29:1010-8.

Goldman SM, Kamel F, Ross GW *et al.* Peptidoglycan recognition protein genes and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:1171-80.

Gray MT, Munoz DG, Gray DA *et al.* a-synuclein in the appendiceal mucosa of neurologically intact subjects. *Mov Disord* 2013;18.

Hallett PJ, McLean JR, Kartunen A, Langston JW, Isacson O. Alpha-synuclein overexpressing transgenic mice show internal organ pathology and autonomic deficits. *Neurobiol Dis* 2012;47:258-67.

Iranzo A, Gelpi E, Tolosa E *et al.* Neuropathology of prodromal Lewy body disease. *Mov Disord* 2014;29: 410-5.

Kelly LP, Carvey PM, Keshavarzian , *et al.* Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:999-1009.

Olanow CW, Prusiner SB. Is Parkinson's disease a prion disorder. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:12571-2.

Olanow CW, Brundin P. Alpha synuclein, prions and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:31-40.

Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB *et al.* Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease ? Evidence from 3 cases. *Mov Disord* 2012;27:716-9

58

Shannon KM, Keshavarzian A, Mutlu E *et al.* Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27:709-15.

Ulusoy A, Rusconi R, Perez-Revuelta BI *et al.* Caudo-rostral brain spreading of a synuclein through vagal connections. *EMBO Mol Med* 2013.

C. Warren Olanow <i>et al.</i> Peripheral alpha-synuclein and Parkinson's disease. <i>Mov Disord</i> 2014;29:963-6.

AGENDA

MERCREDI 11 FEVRIER 2015 (Paris)

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

- **19 h 00** : Présentation de bandes vidéo

JEUDI 02 AVRIL 2015 (MARSEILLE)

dans le cadre des JNLF 2015 - MARSEILLE
du 31 mars au 03 avril 2015
Marseille Chanot – Palais des Congrès et Palais des Evènements

- Réunion commune avec la Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française (SNCLF)
- Présentations vidéos

MERCREDI 07 OCTOBRE 2015 (Paris)

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

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

MERCREDI 02 DECEMBRE 2014 (Paris)

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

- **19 h 00** : Présentation de bandes vidéo