

# Pathologies neuromusculaires dégénératives

C. Orssaud

Les pathologies neuromusculaires dégénératives incluent d'une part les troubles oculomoteurs liés à une dégénérescence cérébrale, au premier rang desquels il faut citer la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, et d'autre part ceux qui sont la conséquence d'une atteinte musculaire initiale.

## Dégénérescences cérébrales

Deux pathologies sont importantes par leur fréquence : les syndromes parkinsoniens et la maladie d'Alzheimer.

### ● Syndromes parkinsoniens

#### Maladie de Steele-Richardson-Olszewski ou paralysie supranucléaire progressive (PSP)

La PSP est une pathologie sporadique qui entre dans le cadre des tauopathies [1]. Elle est due à des mutations du gène *MAPT* (*microtubule-associated protein Tau*). À côté de la forme typique, il existe une hétérogénéité avec des variations cliniques [2].

La forme typique associe à un syndrome extrapyramidal, avec un ralentissement des mouvements apparaissant vers l'âge de 60 à 65 ans en moyenne, une paralysie supranucléaire de la verticalité du regard [2]. La rigidité axiale est précoce alors que le tremblement est peu important, ce qui la différencie de la maladie de Parkinson. Cette rigidité et l'akinésie sont responsables de troubles de l'équilibre sévères et de chutes fréquentes. L'atteinte oculomotrice est caractéristique et porte sur les mouvements verticaux, initialement vers le bas. Ces mouvements deviennent rares car difficiles à initier et d'amplitude limitée. L'évolution aboutit à une perte de tous les mouvements verticaux puis horizontaux. Il apparaît également une apraxie de l'ouverture palpébrale, des troubles du langage secondaires aux troubles moteurs ou dus à un tableau de démence progressive. Les traitements par la L-Dopa sont inefficaces, mais de nouveaux traitements sont à l'essai. L'évolution se fait vers le décès en quelques années [2].

#### Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est une pathologie neurodégénérative d'évolution lente. Elle est la conséquence

d'une perte progressive des neurones dopaminergiques, principalement de la substance noire ou locus niger, entrant dans la boucle striato-nigrique. Cette perte en dopamine est responsable des troubles de réalisation du mouvement. Cette diminution de la production de dopamine entraîne un déséquilibre entre les différents neurotransmetteurs contrôlant le mouvement et un excès de glutamate et d'acétylcholine. C'est cet excès en acétylcholine qui est responsable du tremblement et de la rigidité musculaire extrapyramidale. D'autres neurones dopaminergiques semblent être également concernés par cette disparition accélérée. Tel serait le cas des cellules amacrines dopaminergiques de la rétine [3]. Cette dégénérescence des neurones à dopamine s'associe à la présence de corps de Lewy qui sont retrouvés au niveau du locus niger ainsi que dans différentes autres régions cérébrales. Ces corps de Lewy correspondent à des accumulations pathogènes d'une protéine, l' $\alpha$ -synucléine, normalement présente dans le cerveau. Mais elle aurait une conformation anormale au cours de la MP.

Les causes de cette disparition ou du vieillissement précoce du locus niger restent mal comprises. En dehors des rares formes héréditaires dues à des mutations de l' $\alpha$ -synucléine, il n'est retrouvé qu'une susceptibilité génétique au déclenchement de cette MP. Plusieurs variants génétiques associés à la maladie ont été identifiés. Le rôle de facteurs de risque environnementaux est également évoqué.

Le diagnostic de MP est facile devant la présence de deux des trois signes cardinaux suivants : bradykinésie, tremblement de repos et raideur des membres. Habituellement, ceux-ci apparaissent un peu avant 60 ans. Il existe de rares formes retrouvées dès 50 ans. Mais les premières anomalies histologiques apparaissent 5 à 10 ans auparavant. La réponse au traitement permet de confirmer le diagnostic. À côté de ces trois signes, il existe d'autres troubles moteurs tels que des troubles de l'écriture ou de la marche aboutissant à des chutes. Les dyskinésies sont plutôt des atteintes iatrogènes. Il a également été décrit des troubles végétatifs ou psychiques, au premier rang desquels la dépression. Des hallucinations visuelles apparaissent tardivement [3]. À côté de ces troubles, il faut citer l'existence d'altérations de la vision dues au dysfonctionnement des réseaux dopaminergiques rétinien. Ces altérations portent sur l'acuité visuelle, le sens chromatique, la sensibilité aux

contrastes et la perception des mouvements. Le bilan électrophysiologique est altéré, de même que l'examen rétinien en OCT (*optical coherence tomography*) [3].

Il est admis qu'il n'y a pas de troubles cognitifs lors de cette affection. Néanmoins, plusieurs travaux sont en faveur de la présence de troubles de l'attention visuelle [4]. Les tâches d'exploration visuelle seraient perturbées. Cette atteinte peut être expliquée par un trouble de l'organisation et de la vitesse d'exécution des saccades. Cette atteinte attentionnelle visuelle se manifeste également par un plus grand nombre d'erreurs dans les tâches d'antisaccades [5]. L'existence de troubles de l'initiation des mouvements de poursuite reste controversée car l'âge en lui-même suffit à perturber le mouvement oculaire lent [6]. Il existe des substrats physiopathologiques à cette atteinte oculomotrice lors de la MP [7]. Les examens en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont confirmé une hypoactivation des champs oculomoteurs frontaux lors de l'initiation des saccades. De plus, différentes structures comme les colliculi interviennent dans ces mouvements en connexion avec les noyaux de la base.

#### ● **Maladie d'Alzheimer**

Le terme de maladie d'Alzheimer désigne un ensemble de démences touchant des patients de plus de 65 ans et caractérisées par une perte progressive des neurones hippocampiques et corticaux [8]. Cette maladie est due à une accumulation de plaques  $\beta$ -amyloïdes (ou plaques séniles) entre les neurones et de filaments appelée dégénérescence neurofibrillaire au sein des neurones dans lesquels entrent la protéine Tau [9]. Ces lésions aboutissent à la mort neuronale et expliquent la symptomatologie.

Cette perte neuronale entraîne une altération des fonctions cognitives : trouble de la mémoire du fait des anomalies hippocampiques, perturbation du raisonnement empêchant la réalisation de tâches complexes, altération du langage avec perte du mot évoluant vers des paraphrasies, une apraxie et une agnosie. Il s'y associe des troubles émotionnels (anxiété, dépression, irritabilité, etc.) et comportementaux (agitation, perte du sommeil notamment la nuit, agressivité).

La présence de troubles oculomoteurs est volontiers rapportée, mais ceux-ci semblent être en rapport avec des troubles attentionnels. Il est noté une diminution de l'amplitude des saccades permettant de sauter d'un mot à l'autre lors de la lecture [10]. La vitesse de celle-ci est donc ralentie puisqu'un patient atteint de maladie d'Alzheimer n'arrive pas à anticiper l'amplitude de la saccade suivante. La vitesse d'initiation des saccades est ralentie mais peut être améliorée par apprentissage [11]. Les tâches d'orientation du regard en fonction de la scène présentée sont moins bien réalisées par les sujets atteints de maladie d'Alzheimer que par les contrôles sains. L'enregistrement des mouvements oculomoteurs lors de la lecture pourrait permettre un diagnostic précoce de patients atteints de maladie d'Alzheimer [12].

#### ● **Apraxie oculomotrice congénitale (COMA)**

##### **Forme classique**

L'apraxie oculomotrice congénitale (ou *congenital ocular motor apraxia* [COMA]) ou anomalie d'initiation des saccades, est une pathologie neurodégénérative congénitale qui peut en imposer pour un strabisme lorsqu'elle est peu

marquée. Les patients atteints clignent pour perdre la fixation initiale, puis effectuent un brusque mouvement de la tête dirigé vers la cible périphérique visée mais la dépassant. Lors de ce mouvement céphalique rapide, les yeux effectuent un mouvement de contraversion du fait de la persistance du réflexe vestibulo-oculaire (phénomène des yeux de poupée). Ils vont donc pouvoir s'aligner sur la cible. Lorsque la fixation est assurée, la tête et les yeux reviennent en position primaire tout en continuant à fixer l'objet souhaité. Le mouvement céphalique ne serait pas uniquement un mécanisme de compensation mais constituerait une syncinésie oculocéphalique facilitant l'initiation des saccades. La COMA affecte les saccades horizontales avec une préservation plus ou moins nette des saccades verticales. Les autres mouvements oculomoteurs sont normaux. La COMA est isolée ou constitue un symptôme d'une pathologie telle que l'ataxie-télangiectasie (voir plus loin). Le pronostic oculomoteur de la COMA est médiocre. Les anomalies évoluent peu. Il peut exister un retard des acquisitions ou des troubles de l'élocution [13, 14]. Des anomalies neuroradiologiques ont été rapportées chez 60 à 75 % des patients [14, 15]. Il s'agit d'hypoplasies vermiennes isolée ou associées à des anomalies cérébelleuses responsables du signe de la « dent molaire », d'une dilatation du 4<sup>e</sup> ventricule ou d'une agénésie du corps calleux [14, 16, 17].

##### **Apraxie oculomotrice de Cogan**

Dans sa forme isolée, ou apraxie oculomotrice de Cogan, la COMA est idiopathique. Néanmoins, des formes héréditaires ont été rapportées [18, 19]. Les anomalies oculomotrices régressent avec le temps et ne sont plus cliniquement décelables en dehors des situations de stress.

##### **Forme symptomatique**

Les formes symptomatiques de COMA s'observent lors de pathologies aussi diverses que l'hypoplasie vermienne et le syndrome de Joubert, la maladie de Wilson, la maladie de Gaucher, l'ataxie-télangiectasie de Denise Louis-Barr et la chorée de Huntington.

### **Dégénérescences musculaires**

Cet ensemble inclut différentes formes de myotonies et de myopathies. Parmi ces dernières, les atteintes d'origine mitochondriale tiennent une place particulière du fait de leur symptomatologie affectant volontiers l'oculomotricité.

#### ● **Myopathies**

##### **Myopathies d'origine mitochondriale**

L'atteinte de la musculature oculaire extrinsèque constitue souvent la première manifestation des cytopathies mitochondriales. Elle est responsable d'un ptosis et/ou de parésies ou paralysies oculomotrices. La recherche d'anomalies de l'oxydoréduction ou d'anomalies histologiques sur une biopsie de muscle permet de confirmer le diagnostic. Les mutations génétiques peuvent intéresser le génome mitochondrial ainsi que le génome nucléaire. Il s'agit alors généralement de mutation portant sur des gènes impliqués dans la réplication ou la survie et la protection de l'ADN mitochondrial (ADNmt) [20, 21].

### Syndrome de Kearns-Sayre

Le syndrome de Kearns-Sayre (SKS), encore appelé « ophtalmoplégie-plus » ou « ophtalmoplégie chronique externe progressive avec myopathie », est caractérisé par une triade associant un âge de début avant 20 ans, une ophtalmoplégie externe, une rétinopathie pigmentaire poivre et sel [22, 23]. Il s'y associe des anomalies cardiaques ou neurologiques [24].

#### Âge d'apparition

L'âge d'apparition du SKS varie de 10 à 20 ans [24]. Il est en moyenne de 17 ans en Europe mais plus précoce en Asie [25]. Certains patients ont les premiers signes avant l'âge de 10 ans. À l'inverse, il existe des formes d'apparition tardive, après 35 ans, posant un problème nosologique, puisqu'un âge de début avant 20 ans constitue l'un des critères diagnostiques du SKS.

#### Anomalies cliniques

Les anomalies cliniques sont dominées par les atteintes oculomotrices. Les paralysies oculomotrices peuvent intéresser tous les muscles oculomoteurs extrinsèques. L'atteinte oculomotrice est le plus souvent bilatérale, mais peut rester longtemps unilatérale lors des formes débutantes. Le releveur de la paupière supérieure (RPS) est volontiers le premier muscle atteint, responsable d'un ptosis [26]. L'évolution du SKS est lente et il peut s'écouler plusieurs mois ou années entre l'atteinte de chaque muscle ou l'apparition des autres manifestations ophtalmologiques ou générales. Au stade ultime, les globes oculaires sont fixés en position primaire ou en hypotropie avec, néanmoins, la persistance de rares mouvements sur quelques degrés. Il existe également une perte complète de fonction du RPS, ainsi que des muscles de la face. Le ptosis ne peut plus alors être compensé par la contraction du muscle frontal. Le muscle orbiculaire est également intéressé, entraînant une lagophtalmie et un ectropion qui peut se compliquer de kératopathie d'exposition. Parallèlement à l'atteinte oculomotrice, le déficit musculaire gagne les muscles faciaux et pharyngés ainsi que les muscles squelettiques du tronc et des membres. Cette évolution est également très lente, et des anomalies de la phonation et de la déglutition ou une impotence motrice cervicale ne sont observées qu'au stade ultime de la maladie.

L'atteinte rétinienne fait partie de la triade définissant le SKS et en constitue parfois le premier signe [24]. Elle réalise une dégénérescence rétinienne caractéristique par son aspect dit « poivre et sel » prédominant au niveau maculaire associée à une atrophie péripapillaire [24]. Le retentissement visuel de cette rétinopathie reste longtemps minime sans baisse d'acuité visuelle importante jusqu'à un âge avancé, ni déficit campimétrique sévère.

Les manifestations cardiaques à type de trouble de la conduction auriculoventriculaire par anomalie du faisceau de His constituent une manifestation caractéristique mais grave du SKS. Cette atteinte cardiaque est volontiers tardive et débute par la survenue d'un bloc de branche incomplet qui évolue progressivement vers un bloc de branche complet [25]. Elle peut nécessiter la pose d'un pacemaker. D'autres anomalies cardiaques ont été rapportées, qu'il s'agisse de syndromes de Wolff-Parkinson-White ou de cardiomyopathies dilatées [24]. Ces atteintes cardiaques peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Les troubles neurologiques, à type d'ataxie cérébelleuse ou d'anomalies vestibulaires, sont rarement patents et se limitent à la présence d'une hyperprotéinorachie supérieure à 1 g/l. L'IRM retrouve souvent, lors des séquences T2, des hypersignaux de la substance blanche encéphalique, cérébelleuse, des noyaux gris de la base et du thalamus [25]. Il faut y associer les troubles de l'audition d'apparition retardée.

D'autres anomalies sont associées au SKS : un diabète dont la fréquence semble supérieure à ce qui était généralement admis, un œdème cornéen, peut-être secondaire à la kératite d'exposition, et un retard de croissance avec une petite taille à l'âge adulte.

#### Diagnostic

Le diagnostic est difficile et souvent retardé du fait du caractère non spécifique des troubles oculomoteurs initiaux [24]. Il est plus aisé devant l'évolution clinique. L'EMG et plus encore la biopsie musculaire permettent le diagnostic en mettant en évidence des « fibres rouges déchiquetées » (*ragged red fibers* [RRF]) parfois au-delà des territoires atteints. Ces anomalies non spécifiques traduisent la présence d'amas de mitochondries anormales en périphérie des fibres musculaires. À un stade évolué, les muscles paralysés deviennent des structures adipofibreuses. Enfin, la mise en évidence de larges délétions de l'ADNmt sur un fragment tissulaire ou par PCR (*polymerase chain reaction*) sur un prélèvement sanguin, peut orienter le diagnostic. Mais ces délétions ne sont pas pathognomoniques.

#### Traitement

Le traitement médical repose sur le co-enzyme Q10 et l'acide folique mais reste peu efficace [27]. La correction chirurgicale du ptosis est fondée sur une résection du RPS, ou sur une suspension de la paupière supérieure au muscle frontal. L'évolution de la maladie rend cette technique inefficace à moyen terme [26]. Le traitement chirurgical des troubles oculomoteurs est discuté car l'évolution se fait irrémédiablement vers une fixité des globes [28]. L'atteinte cardiaque peut nécessiter la pose d'un pace maker.

### Ophtalmoplégie chronique externe progressive (CPEO)

La CPEO (pour *chronic progressive external ophthalmoplegia*) désigne une myopathie progressive due à des mutations mitochondriales touchant un ou plusieurs muscles oculomoteurs externes et le RPS [23, 29, 30]. Elle peut être considérée comme une forme incomplète ou limitée de SKS. Les manifestations cardiaques, rétiniennes ou neurologiques sont absentes ou limitées [30].

Ses premières manifestations surviennent entre 10 et 20 ans. Mais l'âge de début peut être plus précoce ou, au contraire, retardé [28]. La CPEO peut débiter par un ptosis isolé pendant plusieurs mois ou par une ophtalmoplégie bilatérale et symétrique d'intensité variable, touchant n'importe lequel des différents muscles oculomoteurs striés. Celle-ci peut être isolée et il existe des formes initialement unilatérales initiales dont la bilatéralisation est retardée, parfois de plusieurs années [31]. L'apparition d'un strabisme divergent est également assez fréquente [28, 32]. L'évolution du CPEO est lente et un délai de plusieurs mois ou années peut être observé avant qu'un autre muscle oculomoteur ne soit

affecté. À un stade avancé, les mouvements des globes ont une amplitude limitée à quelques degrés. Les globes oculaires sont fixés en position primaire ou en hypotropie du fait d'une ophtalmoplégie complète. Il existe également une perte complète de fonction du RPS. Mais la gêne fonctionnelle due au ptosis est parfois compensée par la contraction du muscle frontal. Le diagnostic de CPEO est souvent difficile au stade initial, devant des manifestations peu spécifiques. Le bilan neuroradiologique reste souvent normal. Mais des anomalies non spécifiques ont été rapportées à type d'atrophie corticale ou d'anomalie de signal de la substance blanche et des ganglions de la base en séquence T2 [33]. L'extension du déficit limitée à la sphère oculomotrice striée oriente le diagnostic, qui repose principalement sur les données cliniques, l'EMG, l'histologie musculaire, y compris de muscles squelettiques, et la biologie moléculaire recherchant des délétions de l'ADNmt [32]. Néanmoins, à un stade avancé, la biopsie des muscles oculomoteurs ne retrouve que des structures adipofibreuses.

Il n'existe aucun traitement médical reconnu. Le traitement chirurgical ne vise généralement qu'à corriger le ptosis par une suspension de la paupière supérieure au muscle frontal et la déviation oculaire [28]. En revanche, il n'est pas possible de rendre leur mobilité aux globes oculaires. Du fait de l'ophtalmoplégie, il n'existe plus de phénomène de Charles Bell lors de l'occlusion palpébrale. Il est donc essentiel d'éviter une surcorrection chirurgicale du ptosis qui pourrait aboutir à une kératopathie d'exposition [34].

#### **Ophtalmoplégies externes progressives (PEO)**

Les PEO (pour *progressive external ophthalmoplegia*), décrites par Pépin en 1980, diffèrent des CPEO par leur présentation clinique et leur mode de transmission de type autosomique [35, 36]. Néanmoins, elles réalisent des myopathies mitochondriales, puisqu'au moins 4 gènes mutés sont impliqués dans la réplication ou la survie et la protection de l'ADNmt [37].

Classiquement, les PEO débutent entre 25 et 30 ans. Néanmoins, la forme PEOA3 débute plus précocement, vers 20 ans, et la forme PEOA4 surviendrait plus tardivement [35, 38]. Il apparaît un déficit musculaire intéressant les muscles oculomoteurs, y compris le RPS, les muscles pharyngés et la musculature proximale ainsi qu'une neuropathie périphérique. D'autres anomalies ont été rapportées : une cataracte précoce, parfois infantile, une surdité, des troubles neurologiques à type d'ataxie cérébelleuse, de neuropathie périphérique, de tremblement ou de syndrome extrapyramidal, une surdité, une dysmorphie, un retard mental, des troubles du rythme cardiaque ou un déficit endocrinien à type d'hypogonadisme [35, 39]. Le diagnostic repose sur la clinique et sur l'existence d'une acidose lactique et de RRF sur les biopsies musculaires.

#### **Syndrome de Leigh**

Le syndrome de Leigh est dû à différentes mutations de l'ADNmt ou de l'ADN autosomiques, intéressant des gènes impliqués dans l'assemblage de la sous-unité COX de la chaîne respiratoire. Histologiquement, il est retrouvé des lésions focales de démyélinisation, de gliose, de nécrose parfois spongiforme et des proliférations capillaires. C'est pourquoi ce syndrome est responsable d'un tableau neurologique dont les mani-

festations sont très proches de celles observées lors de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, mais débutant tôt, souvent dans les premières semaines de vie [23]. L'évolution habituelle est rapidement péjorative, aboutissant au décès en quelques mois [40]. Cependant, certaines formes à début tardif ou d'évolution lente sont compatibles avec une survie prolongée [41]. Les anomalies oculomotrices, d'apparition souvent précoce, sont fréquentes et peuvent dominer le tableau clinique, qu'il s'agisse d'anomalies réfractaires, d'ophtalmoplégies internucléaires, de strabisme, de paralysies horizontales du regard, de lenteur des saccades, ou de secousses nystagmiques des yeux et de la tête pouvant en imposer pour un spasme nutans [40]. Ces anomalies oculomotrices s'associent également à un tableau neurologique et général évocateur : vomissements diffus, perte de poids, anomalies respiratoires, cardiomyopathie, crises comitiales, troubles de la conscience, retard psychomoteur, ataxie cérébelleuse et syndrome pyramidal.

L'augmentation du rapport lactate/pyruvate dans le sang et le liquide céphalorachidien (LCR) avec un taux élevé d'acide lactique et du pyruvate n'est pas spécifique mais peut orienter le diagnostic devant le tableau clinique. Il en est de même des anomalies neuroradiologiques portant initialement sur la substance grise, notamment au niveau des ganglions de la base, des pédoncules cérébraux et de la région de l'aqueduc de Sylvius [42].

#### **MELAS (myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke like episodes)**

Le MELAS est responsable d'un tableau pouvant en imposer pour un CPEO [43]. Mais son âge d'apparition est plus précoce, habituellement entre 5 et 15 ans, parfois avant. Sa symptomatologie associe aux anomalies oculomotrices et/ou au ptosis des anomalies neurologiques sévères souvent au premier plan : céphalées, vomissements, crises comitiales et surtout accidents déficitaires pouvant faire évoquer des accidents cérébraux [44]. Ces derniers n'ont pas une origine vasculaire, mais réalisent des zones d'œdème dans la substance blanche, notamment dans les territoires pariéto-occipitaux. Leur évolution est d'abord favorable avec une récupération complète. Mais celle-ci est moins favorable au fur et à mesure que les accidents se répètent, avec apparition de déficits neurologiques (hémiparésies et/ou hémianopsie et d'une démence).

Le rapport lactate/pyruvate est altéré avec une acidose lactique dans le sang et le LCR; la biopsie musculaire retrouve des RRF. L'IRM objective un œdème de la substance blanche épargnant les régions périventriculaires évoluant vers une dégénérescence spongiforme ainsi que des anomalies des noyaux gris centraux, spécifiquement le pallidum et le thalamus, s'aggravant avec le temps.

#### **Myopathies d'origine nucléaire**

Deux pathologies, la myopathie de Duchenne et la dystrophie musculaire de Becker, ne diffèrent que par l'âge d'apparition des symptômes et l'espérance de vie. Ceux-ci sont plus précoces dans la myopathie de Duchenne dont l'évolution est péjorative avant l'âge de 20 ans. Ces myopathies, transmises selon un

mode récessif lié au chromosome X, sont dues à l'existence de mutations dans le gène *DMD*, situé en Xp21.2 et codant pour la dystrophine. Les mutations sont compatibles avec la synthèse d'une dystrophine anormale au cours de la myopathie de Becker, expliquant la moindre gravité du phénotype.

La myopathie de Duchenne apparaît précocement au cours de la vie, parfois avant l'âge de 3 ans. Le tissu musculaire squelettique est progressivement remplacé par du tissu adipeux expliquant la pseudo-hypertrophie musculaire et entraînant une impotence fonctionnelle avant l'âge de 10 ans. L'atteinte myocardique est constante et peut aboutir à une défaillance cardiaque, et une atteinte de la musculature lisse digestive a été rapportée. En revanche, l'atteinte oculomotrice est limitée à un ralentissement de la vitesse des saccades d'autant plus important que la cible à fixer est plus excentrée. Rappelons qu'il existe des anomalies électrorétinographiques à type de diminution d'amplitude des ondes b en conditions scotopiques sans altération de la fonction visuelle. La dégénérescence musculaire entraîne une élévation de la créatine kinase dans le sang. L'évolution aboutit au décès vers 20 ans, probablement du fait de troubles de la régulation potassique.

## ● Myotonies

### Dystrophies myotoniques

Les dystrophies myotoniques, dont la maladie de Steinert, donnent peu ou pas de retentissement oculomoteur. Il a été rapporté la présence d'un ptosis et des modifications de la vitesse des saccades. Mais ces atteintes sont souvent infracliniques. Cette pathologie est liée à l'augmentation du nombre de triplets de nucléotides CTG non transcrits dans le gène d'une protéine kinase spécifique.

### Myotonies congénitales

Ces myotonies peuvent aboutir à un phénomène myotonique au niveau des paupières. Celui-ci se traduit par une difficulté à la décontraction musculaire. Ces pathologies héréditaires rares apparaissent tôt au cours de la vie. Elles sont transmises selon un mode autosomique dominant (myotonie de Thomsen) ou récessif (myotonie de Becker) et entrent dans le cadre des canalopathies. Elles sont dues à des mutations du gène du canal chlore *CLCN1* aboutissant à une perte de fonction de ce canal, intervenant dans les mécanismes de repolarisation des cellules musculaires [45]. Ces mutations peuvent être recherchées pour confirmer le diagnostic. Celui-ci repose également sur l'EMG lors d'un test à l'effort et au froid. Le traitement repose sur l'utilisation de molécules bloquant le canal sodium telles que la carbamazépine ou la diphénylhydantoïne, ou à l'avenir sur des molécules interagissant sur la liaison actine-myosine [46].

### Points forts

Les pathologies neuromusculaires dégénératives s'observent lors de différentes dégénérescences cérébrales (Alzheimer, Parkinson, apraxie oculomotrice), mais aussi lors de myopathies volontiers mitochondriales (Kearns-Sayre, CPEO, MELAS).

## Références

- Kovacs GG. Molecular pathological classification of neurodegenerative diseases : turning towards precision medicine. *Int J Mol Sci* 2016; 17(2): pii : E189.
- Ling H. Clinical approach to progressive supranuclear palsy. *J Mov Dis* 2016; 9(1) : 3–13.
- Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, et al. The retina in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132(Pt 5) : 1128–45.
- Buhmann C, Kraft S, Hinkelmann K, et al. Visual attention and saccadic oculomotor control in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 2015; 73(5-6) : 283–93.
- Antoniades CA, Demeyere N, Kennard C, et al. Antisaccades and executive dysfunction in early drug-naive Parkinson's disease : The discovery study. *Mov Dis* 2015; 30(6) : 843–7.
- Fukushima K, Ito N, Barnes GR, et al. Impaired smooth-pursuit in Parkinson's disease : normal cue-information memory, but dysfunction of extra-retinal mechanisms for pursuit preparation and execution. *Physiol Reports* 2015; 3(3). pii : e12361.
- Diederich NJ, Stebbins G, Schiltz C, et al. Are patients with Parkinson's disease blind to blindsight? *Brain* 2014; 137(Pt 6) : 1838–49.
- Sarkar A, Irwin M, Singh A, et al. Alzheimer's disease : the silver tsunami of the 21st century. *Neural Regen Res* 2016; 11(5) : 693–7.
- O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annual Review of Neuroscience* 2011; 34 : 185–204.
- Fernandez G, Schumacher M, Castro L, et al. Patients with mild Alzheimer's disease produced shorter outgoing saccades when reading sentences. *Psych Res* 2015; 229(1-2) : 470–8.
- Crawford TJ, Devereaux A, Higham S, et al. The disengagement of visual attention in Alzheimer's disease : a longitudinal eye-tracking study. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2015; 7 : 118.
- Fernandez G, Castro LR, Schumacher M, et al. Diagnosis of mild Alzheimer disease through the analysis of eye movements during reading. *J Integr Neurosci* 2015; 14(1) : 121–33.
- Marr JE, Green SH, Willshaw HE. Neurodevelopmental implications of ocular motor apraxia. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47(12) : 815–9.
- Sargent MA, Poskitt KJ, Jan JE. Congenital ocular motor apraxia : imaging findings. *AJNR* 1997; 18(10) : 1915–22.
- Salman MS, Ikeda KM. The syndrome of infantile-onset saccade initiation delay. *Can J Neurol Sci* 2013; 40(2) : 235–40.
- Kondo A, Saito Y, Floricel F, et al. Congenital ocular motor apraxia : clinical and neuroradiological findings, and long-term intellectual prognosis. *Brain Dev* 2007; 29(7) : 431–8.
- Borchert MS, Sadun AA, Sommers JD, et al. Congenital ocular motor apraxia in twins. Findings with magnetic resonance imaging. *J Clin Neuro-Ophthalmol* 1987; 7(2) : 104–7.
- Hsu HN, Yang ML, Lai HC. Familial congenital ocular motor apraxia. *Chang Gung Med J* 2002; 25(6) : 411–4.
- Orssaud C, Ingster-Moati I, Roche O, et al. Familial congenital oculomotor apraxia : clinical and electro-oculographic features. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13(4) : 370–2.
- Longley MJ, Clark S, Yu Wai Man C, et al. Mutant *POLG2* disrupts DNA polymerase gamma subunits and causes progressive external ophthalmoplegia. *Am J Hum Gen* 2006; 78(6) : 1026–34.
- Lamantea E, Tiranti V, Bordoni A, et al. Mutations of mitochondrial DNA polymerase gammaA are a frequent cause of autosomal dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. *Ann Neurol* 2002; 52(2) : 211–9.
- Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10(2) : 118–26.
- Zhu C-C, Traboulsi EI, Parikh S. Ophthalmological findings in 74 patients with mitochondrial disease. *Ophthalmic Genet* 2017; 38(1) : 67–9.
- Khambatta S, Nguyen DL, Beckman TJ, et al. Kearns-Sayre syndrome : a case series of 35 adults and children. *In J Gen Med* 2014; 7 : 325–32.
- Yu M, Zhang Z, Wang QQ, et al. Clinical and brain magnetic resonance imaging features in a cohort of chinese patients with Kearns-Sayre syndrome. *Chin Med J* 2016; 129(12) : 1419–24.
- Weitgasser L, Wechselberger G, Ensat F, et al. Treatment of eyelid ptosis due to Kearns-Sayre syndrome using frontalis suspension. *Arch Plastic Surg* 2015; 42(2) : 214–7.
- Quijada-Fraile P, O'Callaghan M, Martin-Hernandez E, et al. Follow-up of folic acid supplementation for patients with cerebral folate deficiency and Kearns-Sayre syndrome. *Orphanet* 2014; 9 : 217.
- Sommer F, Foltzsch R, Pillunat LE, et al. Diagnostic and therapeutic problems in chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO). *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2003; 220(5) : 315–9.
- Laforet P, Eymard B, Danan C, et al. Progressive external ophthalmoplegia of mitochondrial origin : contribution of morphological and molecular studies. *Rev Neurol* 1997; 153(1) : 51–8.

30. Galetta F, Franzoni F, Mancuso M, et al. Cardiac involvement in chronic progressive external ophthalmoplegia. *J Neurol Sci* 2014; 345(1-2) : 189–92.
31. Bucelli RC, Lee MS, McClelland CM. Chronic progressive external ophthalmoplegia in the absence of ptosis. *J Neuroophthalmol* 2016; 36(3) : 270–4.
32. Wabbels B, Ali N, Kunz WS, et al. Chronic progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome : Interdisciplinary diagnosis and therapy. *Der Ophthalmologe* 2008; 105(6) : 550–6.
33. Lindner A, Georgiadis D, Hofmann E, et al. Ophthalmoplegia plus : clinical relevance of magnetic resonance tomography findings. *Eur J Med Res* 1997; 2(7) : 311–4.
34. Rajabi MT, Tabatabaie SZ, Rajabi MB, et al. Management of myogenic ptosis in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Iran J Neurol* 2014; 13(3) : 185–7.
35. Pepin B, Mikol J, Goldstein B, et al. Familial mitochondrial myopathy with cataract. *J Neurol Sci* 1980; 45(2-3) : 191–203.
36. Schoser BGH, Pongratz D. Extraocular mitochondrial myopathies and their differential diagnoses. *Strabismus* 2006; 14(2) : 107–13.
37. Spelbrink JN, Li FY, Tiranti V, et al. Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a phage T7 gene 4-like protein localized in mitochondria. *Nature Genetics* 2001; 28(3) : 223–31.
38. Suomalainen A, Majander A, Haltia M, et al. Multiple deletions of mitochondrial DNA in several tissues of a patient with severe retarded depression and familial progressive external ophthalmoplegia. *J Clin Invest* 1992; 90(1) : 61–6.
39. Zeviani M, Bresolin N, Gellera C, et al. Nucleus-driven multiple large-scale deletions of the human mitochondrial genome : a new autosomal dominant disease. *Am J Hum. Gen* 1990; 47(6) : 904–14.
40. Akebrand R, Andersson S, Seyedi Honarvar AK, et al. Ophthalmological characteristics in children with Leigh syndrome - A long-term follow-up. *Acta Ophthalmol* 2016; 94(6) : 609–17.
41. Aulbert W, Weigt-Usinger K, Thiels C, et al. Long survival in Leigh syndrome : new cases and review of literature. *Neuropediatrics* 2014; 45(6) : 346–53.
42. Bonfante E, Koenig MK, Adejumo RB, et al. The neuroimaging of Leigh syndrome : case series and review of the literature. *Pediatr Radiol* 2016; 46(4) : 443–51.
43. Hansrote S, Croul S, Selak M, et al. External ophthalmoplegia with severe progressive multiorgan involvement associated with the mtDNA A3243G mutation. *J Neurol Sci* 2002; 197(1-2) : 63–7.
44. Fang W, Huang CC, Lee CC, et al. Ophthalmologic manifestations in MELAS syndrome. *Arch Neurol* 1993; 50(9) : 977–80.
45. Lehmann-Horn F, Mailander V, Heine R, et al. Myotonia levior is a chloride channel disorder. *Hum Mol Gen* 1995; 4(8) : 1397–402.
46. Novak KR, Norman J, Mitchell JR, et al. Sodium channel slow inactivation as a therapeutic target for myotonia congenita. *Ann Neurol* 2015; 77(2) : 320–32.