



SYNDROME CHOREO-ATHETOSIQUE REVELANT UNE MALADIE DE FAHR IDIOPATHIQUE AU CNHU-HKM DE COTONOU: A PROPOS D'UNE OBSERVATION ET REVUE DE LA LITTERATURE

CHOREO-ATHETOID SYNDROME REVEALING AN IDIOPATHIC FAHR'S DISEASE IN CNHU HKM OF COTONOU: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

GNONLONFOUN D¹, ADJEN C¹, OSSOU-NGUIET P.M², AGBETOU M¹, ZANNOU H¹, VODOUGNON C¹, CAMARA I.A¹, YORO I¹, HOUINATO D¹, AVODE D.G.¹

1: Clinique Universitaire de Neurologie du CNHU-HKM de Cotonou

2 : Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville

Correspondant : GNONLONFOUN Dieu donné, Clinique Universitaire de neurologie du CNHU-HKM de Cotonou, 03 BP 2828 Cotonou (BENIN). Email : dignon2002@yahoo.fr Tel : +22995059677

RESUME

La maladie de Fahr est caractérisée par la présence de calcifications intracérébrales localisées aux noyaux gris centraux et sans trouble du métabolisme phospho-calcique.

Les auteurs rapportent le cas d'une patiente de 77 ans qui présente des troubles neuropsychologiques, un syndrome démentiel et un syndrome choréo-athétosique avec à la tomographie cérébrale des calcifications des noyaux gris centraux. La normalité du bilan phosphocalcique a fait retenir le diagnostic de la maladie de FAHR.

Le polymorphisme clinique de la maladie rend compte de l'errance diagnostique. Il est utile d'y penser devant un syndrome choréo-athétosique afin de différencier la maladie du syndrome pour lequel le traitement étiologique permet d'améliorer l'état clinique des patients.

Mots clés : syndrome, maladie, FAHR, Cotonou

ABSTRACT

Fahr disease is characterized by the presence of intracerebral calcification localized to the basal ganglia and without disorder phospho-calcium metabolism. The authors report the case of a patient 77 years old presenting neuropsychological disorders, a dementia syndrome and choreo-athetoid cerebral computed tomography with calcifications of the basal ganglia. The normality of calcium and phosphate did to the diagnosis of Fahr's disease. The clinical variability of the disease accounts for the misdiagnosis. It is useful to think about before choreo-athetoid syndrome to differentiate the disease syndrome for which the etiological treatment improves the clinical status of patients.

Keys words: syndrome, disease, FAHR, Cotonou

OBSERVATION

Patiente A.C. âgée de 77 ans, droitrière, sage-femme à la retraite, sans antécédent particulier, admise le 25/01/10 pour trouble du comportement. L'histoire de la maladie révèle un début progressif remontant à 10 ans par l'apparition de mouvements anormaux des extrémités des membres et de la face, traités comme syndrome choréique par des neuroleptiques. L'évolution sous ce traitement a été initialement marquée par la régression des mouvements anormaux, puis la survenue cinq ans après de troubles mnésiques à type d'amnésie de faits récents, d'oubli à mesure, avec recrudescence des mouvements anormaux des extrémités des membres et de la face.

L'installation six semaines avant l'admission d'un trouble du comportement moteur à type d'automatisme ambulateur et d'une inversion

du rythme nyctéméral à type d'insomnie nocturne motive l'hospitalisation. Il n'y a pas de notion de troubles de la marche ni de troubles sphinctériens ni de crises comitiales.

L'examen physique à l'entrée permet de retrouver un assez bon état général, une température à 37°C, une pression artérielle à 120/60mmHg. Elle était consciente avec une réactivité moyenne. On notait une agitation psychomotrice, un mouvement anormal lent, continu, peu ample, à type de pronosupination associé à un geste paracinétique d'essuyage du visage, survenant au repos, aggravé par l'émotion et disparaissant au cours du sommeil ; une dyskinésie buccofaciale, arythmique, désordonnée modifiant la face ; des troubles des fonctions cognitives à type de désorientation temporo-spatiale, d'amnésie antéro-rétrograde, de pauvreté du langage écrit et

parlé, d'apraxie constructive et d'un Mini Mental Scale Evaluation (MMSE) quotté à 8/30.

Devant le syndrome choréo-athétosique, le syndrome démentiel et les troubles neuropsychologiques, une tomodensitométrie cérébrale sans et avec injection du produit de contraste a été réalisée et montrait une hyperdensité spontanée et symétrique, non rehaussée par l'injection de produit de contraste située au niveau des thalamus et des noyaux dentelés du cervelet faisant évoquer une calcification des noyaux gris centraux.

Un syndrome de FAHR ou une maladie de FAHR fut évoqué et le bilan a été complété par un bilan métabolique avec l'ionogramme sanguin et dosage de la calcémie (100mg/l), la phosphorémie (38mg/l) qui est normal ; un bilan thyroïdien avec dosage des TSH (1,29mU/ml), T3 (0,25ng/dl), T4 (0,84ng/dl) normal ; un bilan enzymologique qui révèle un taux de parathormone sanguine (57,1pg/ml), un taux de vitamine D sanguine (17,8ng/ml) normal ; l'échographie parathy-

roïdienne normale ; les tests génétiques n'ont pas pu être réalisés faute de plateau technique adéquat ; les sérologies rétrovirale et syphilitique à visée du terrain étaient négatives. L'arbre généalogique constitué ne révèle pas de malade dans la famille.

Devant la normalité du bilan phosphocalcique, le diagnostic de la maladie de FAHR idiopathique a été retenu. La patiente a été mise sous ginkobiloba 2 comprimés trois fois par jour ; halopéridol 10 gouttes trois fois par jour, Chlorpromazine 25mg, demi comprimé matin et soir ; Trihexyphénydyl 2mg, un comprimé matin et soir. L'évolution sous ce traitement a été marquée par la régression des mouvements anormaux et la régularisation du rythme nyctéméral.

A un an, les troubles neuropsychiatriques ont quasi disparus, le syndrome choréo-athétosique était très modéré mais le syndrome démentiel n'a pas sensiblement régressé avec un MMSE à 10/30. Le scanner cérébral de contrôle n'avait pas noté de changement.

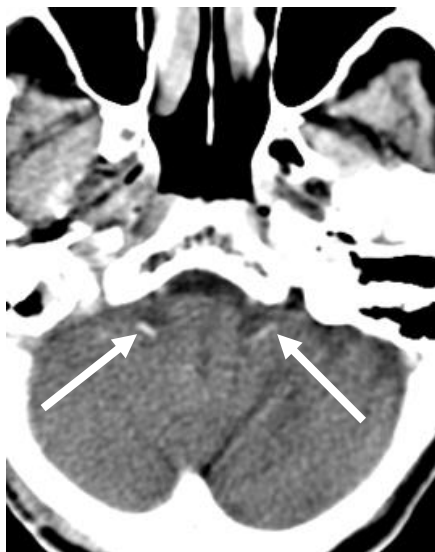


Figure n°1 : Calcification des noyaux dentelés du cervelet



Figure n°2 : Calcification bithalamique

DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

La maladie de FAHR a été décrite par Theodor FAHR en 1930 et regroupe une entité anatomo-clinique caractérisée par la présence de calcifications intracérébrales vasculaires et périvasculaires, bilatérales, symétriques, non artériosclérotiques, localisées aux noyaux gris centraux et sans trouble du métabolisme phospho-calcique [1, 2]. Elle est à distinguer du syndrome de FAHR qui associe le plus souvent aux calcifications des noyaux gris

centraux des troubles du métabolisme phosphocalcique principalement une hypoparathyroïdie [3, 4]. Le syndrome de FAHR peut parfois être découverte à l'occasion d'une méningite à pneumocoque [5] ou d'une pyodermite végétante dans 40% des cas [6].

Peu d'études de prévalence et de morbidité ont été réalisées sur le sujet dans le monde et particulièrement en Afrique. C'est une affec-

tion rare qui atteint environ 0,7% de la population générale [7]. Pour Barbançon, la maladie de FAHR est retrouvée dans les 2 sexes dans les mêmes proportions avec un âge de début de $34 \pm 3,6$ ans [8]. Ce qui n'est pas le cas de notre patiente chez qui le début de la maladie est tardif vers l'âge de 67 ans.

L'enquête familiale avec établissement de l'arbre généalogique est systématique afin de détecter les cas de la maladie chez les autres membres de la famille et aussi de confirmer l'origine héréditaire de l'affection. Les tests génétiques quant à eux permettent le diagnostic étiologique en montrant les anomalies du chromosome 14q : IBGC1.

Les mécanismes physiopathologiques de la maladie de FAHR soulèvent encore quelques points d'ombre. Elle est idiopathique et certains auteurs relèvent son origine génétique. L'une des principales étiologies du syndrome de FAHR est la pseudohypoparathyroïdie (PHP) qui témoigne d'une résistance à l'action de la parathormone (PTH).

C'est une affection génétique transmise sur un mode autosomique dominant en rapport avec le chromosome 14q [7]. D'autres auteurs soulignent qu'elle peut être génétique et transmissible sur un mode autosomique dominant, autosomique récessive, voire liée à l'X. Mais elle peut également être sporadique. Le mécanisme étiologique dans ce dernier cas est flou [9]. Des formes familiales de la maladie ont été décrites [10].

Par ailleurs, les mécanismes physiopathologiques incriminés dans la survenue de ces calcifications restent mal élucidés. Ils sont plurifactoriels, impliquant les propriétés vasculaires et métaboliques des noyaux gris centraux. Des phénomènes de stress oxydatif, de dysfonction mitochondriale, de toxicité de certains acides aminés, des anomalies de concentration du calcium, du fer intra et extracellulaires, ainsi que l'activité de la phosphatase alcaline endothéliale [11] sont également suspectés. Pour d'autres, il s'agit d'une exagération d'un processus normal de dépôts calciques ou ferreux au niveau des noyaux gris centraux et dentelés [12].

L'affection a une grande variabilité dans sa présentation clinique [2, 3, 4, 13] rendant difficile la suspicion diagnostique. Dans cette observation, la maladie de FARH n'a été suspectée qu'après la TDM cérébrale. La maladie peut être révélée par des troubles neuropsychologiques dans 45% des cas [14, 15, 16].

Elle peut également se révéler par des crises épileptiques partielles ou généralisées [14].

D'autres manifestations neurologiques sont possibles mais moins habituelles comme, un syndrome akinéto-hypertonique, un mouvement choréo-athétosique, une dysarthrie et une atteinte des nerfs crâniens [10, 17, 18]. Dans une série de 99 patients, 67 étaient symptomatiques, dont 55% présentaient des mouvements anormaux avec un parkinsonisme chez 57 %, une chorée chez 13 %, un tremblement chez 8 %, une dystonie chez 8 %, une athétose chez 5 % et des dyskinésies orofaciales chez 3 %. Les autres manifestations neurologiques étaient des troubles cognitifs, des signes cérébelleux, des troubles phasiques, des signes corticospinaux, des troubles de l'équilibre, des troubles sensitifs, des douleurs et des manifestations psychiatriques [19].

La maladie de FAHR peut aussi être totalement asymptomatique et découverte lors d'examen paracliniques parfois fortuites [7, 20]. Chez notre patiente, la maladie s'est révélée par des mouvements choréo-athétosiques, une akinésie et des troubles neuropsychologiques ce qui confirme son polymorphisme clinique.

Les examens paracliniques permettent essentiellement de différencier le syndrome de FAHR caractérisé par des troubles du métabolisme phospho-calcique, et la maladie de FAHR caractérisée par l'absence de ces troubles. La tomодensitométrie crâniocérébrale permet actuellement de reconnaître la maladie [21] sous forme de calcifications bilatérales et symétriques des noyaux gris centraux et des noyaux dentelés du cervelet [4, 9, 22]. La capsule interne est habituellement respectée [8].

Il peut s'agir parfois de volumineuses hyperdensités calciques spontanées bilatérales et symétriques des noyaux dentelés, de tous les noyaux gris centraux [5, 15], parfois du centre semi-ovale et de la substance blanche périventriculaire, sans effet de masse sur les structures adjacentes et sans prise de contraste des étages sus et sous-tentoriels [12].

Pour d'autres auteurs, ces calcifications cérébrales intéressent les petits vaisseaux des NGC tels que les noyaux caudés, lenticulaires, thalamiques et parfois les noyaux dentelés [3, 4, 23]. Les calcifications peuvent exceptionnellement intéresser la jonction substance blanche/substance grise avec parfois une asymétrie des ventricules latéraux, et chez l'enfant, elles représentent environ 15 % des calcifications intracérébrales pathologiques [7].

Les calcifications pallidales sont retrouvées chez environ 1% des calcifications cérébraux, de façon plus marquée chez la personne âgée, sans que cela soit accompagné de symptomatologie particulière. Néanmoins, il existe des calcifications plus importantes, au niveau striato-pallido-dentelé. L'intensité des signes n'est pas en rapport avec l'étendue des lésions scannographiques comme le témoigne le cas de notre patiente. En effet, les calcifications des noyaux gris centraux observées chez elles sont de taille réduite. Cependant, elles sont responsables depuis de nombreuses années d'une symptomatologie bruyante que constitue les mouvements choréo-athétosiques et le syndrome démentiel. Pour Fenelon et Flocard, les troubles neurologiques sont souvent discrets par rapport à l'étendue des lésions anatomoradiologiques [10]. L'imagerie par résonance magnétique reste d'intérêt limité et montre habituellement les calcifications en hyposignal sur les séquences pondérées T1 et T2 [22, 24, 25]. L'électroencéphalogramme lorsqu'il est réalisé, est souvent normal mais peut montrer un ralentissement et/ou des grapho-éléments de comitialité [10].

Dans la maladie de FAHR, l'échographie de la parathyroïde est normale comme chez notre patiente, contrairement au syndrome de FAHR. L'étude du métabolisme phosphocalcique avec dosage de la calcémie totale et ionisée, la calciurie, la phosphorémie, la phosphourie, la parathormone, la thyroestimuline ou TSH, la thyroxine libre ou FT4, la FT3, le dosage de la vitamine D sont systématiques. On

dose aussi l'albuminémie, les phosphatases alcalines, l'AMPc urinaire, la parathormone, et parfois les lactates et les pyruvates. Ce bilan parathyroïdien est normal dans le cas de la maladie de FAHR [12]. Le LCR est habituellement normal. Sur le plan anatomopathologique, ces calcifications cérébrales intéressent les petits vaisseaux des NGC.

Leur structure biochimique comprend une matrice organique faite de mucopolysaccharides et d'éléments minéraux tels le calcium, le phosphore, le fer, le magnésium et l'aluminium. Ces anomalies s'accompagnent d'une réaction gliale minime et d'une perte neuronale comme le démontrent de nombreux auteurs [3, 5, 11, 15].

Si dans le syndrome de FAHR, le traitement substitutif par calcithérapie associée à la vitaminothérapie D [26], assure une amélioration dans le cas d'une hypoparathyroïdie, aucun traitement étiologique n'a encore été proposé et expérimenté dans la maladie de FAHR [12].

Le traitement symptomatique par dopathérapie en cas de syndrome pyramidal akinéto-rigide ou par neuroleptique en cas de troubles psychotiques et de mouvements anormaux, ainsi qu'une rééducation motrice, améliore la qualité de vie. Dans le syndrome de FAHR, le traitement assure une disparition complète ou une amélioration notable de la symptomatologie neurologique ou neuropsychiatrique [5, 6, 7, 26], alors que l'évolution clinique de la maladie de FAHR reste défavorable avec une survie estimée entre 15 et 20 ans.

CONCLUSION

Cette observation dénote du polymorphisme clinique de la maladie de FAHR à l'origine de l'errance diagnostique. Il faut y penser devant l'association d'un syndrome choréo-athétosique, d'un syndrome démentiel et des troubles neuropsychiatriques, afin de réaliser une imagerie cérébrale et le bilan phosphocalcique. Ceci permettra de différencier un syndrome de FAHR pour lequel un traitement étiologique est disponible d'une maladie de FAHR pour laquelle un conseil génétique est utile.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Bequet D, Garcin J.M, Goasguen J, Gauher D. Maladie de Fahr. *Médecine et armées* 1987 ; 15(4) : 303-7.
- 2- Bobek J, Nowak M. Familial form of Fahr syndrome (report of two cases). *Neurol Neurochir Pol* 2000 ; 34(1): 167-75.
- 3-Manyam BV. What is and what is not "Fahr's disease" *Parkinsonism Relat D* 2005 ; 11 : 73-80.
- 4-Morgane L, Trimarchi F, Benvenga S. Fahr's disease. *Lancet* 2002 ; 359:759-762.
- 5-Sbai H, Smail L., Hamdani S., Essatara Y., Harrandou M., Khatouf M., Kanjaa N. Syndrome de Fahr découvert à la suite d'une méningite à pneumocoque. *La Revue de médecine interne* 2008 ; 29 : 412-414.
- 6-Khadir K, Moussaid L, El Ouazzani T. Syndrome de Fahr secondaire à une hypoparathyroïdie à révélation dermatologique. *Ann Dermatol Venereol* 2004 ; 131 : 979-83.
- 7-Sekkacha Y., Elqatnia M., Mounachb J., Ghafira D. Dysarthrie révélatrice d'un syndrome de Fahr. *Archives de Pédiatrie* 2011 ; 18 : 806-8.

- 8-Barbancon O, Petit G, Al Sattar A.** Dossier scannographique. *Feuillets de Radiologie* 1989 ; 29 (5) : 412-7.
- 9-Ceccaldi B, El Maghraoui A, Mayaudon, Dupuy O, Eulry F, Bauduceau B.** Syndrome de Fahr et hyperparathyroïdie. *Presse Med* 1999 ; 29 : 689p
- 10-Flocard F, Behr F, Chatelet P, Ribot C.** Quel est votre diagnostic? *Le Concours médical*. 1988 ; 110 (20) : 1721-4.
- 11-Casanova MF, Araquec JM.** Mineralization of the basal ganglia: implications for neuropsychiatry, pathology and neuroimaging. *Psychiatry Research* 2003 ; 121 : 59-87.
- 12-Doumbia M., Kouassi L., Kouame-Assouan A.-E., Douayoua-Sonan T.H., Boa-Yapo F.** Maladie de FAHR révélée par des troubles de la marche et de la parole. *Rev. Int. Sc. Méd.* 2006 ; 8 (2) : 32-35
- 13-Carolif F, Jammet P, Montauzan I.** Un cas de maladie de Fahr. *Sem. Hôp.Paris* 1984 ; 60 (23) : 1627-9.
- 14-Khammassi N, Chrifi J, Mohsen D, Abdelhedi H, Tougourti MN, Hamza M.** Syndrome de Fahr *Revue Neurologique* 2010 ; 166 : 446-450.
- 15-Chevalier D, Marie I, Tillon J.** Une cause de calcifications intracérébrales à ne pas méconnaître : le syndrome de Fahr. *Rev Med Interne* 2005 ; 26 : 668-77.
- 16-Cartier L, Passig C, Gormaz A, Lopez J.** Neuropsychological and neurophysiological features of Fahr's disease. *Rev Med Child* 2002 ; 130 (12) : 1383-90.
- 17-Rumbach L, Buffler M, Eber A, Dietemann JL, Collard M.** Maladie de Fahr et syndrome de Fahr : à propos de 10 observations. *J Med Strasb* 1984 ; 15 : 375-7.
- 18-El Maghraoui A, Birouk N, Zaim A, Slassi I, Yahyaoui M, Chkili T.** Syndrome de Fahr et dysparathyroïdie. Trois observations. *Presse Med* 1995 ; 24 : 1301-4.
- 19-Venegas P, Miranda M, Delgado C.** Bilateral striatopallidal- dentate calcification. *Rev Neurol* 2001; 33: 198- 200.
- 20-Larsen TA, Dunn HG, Jan JE, Calne DB.** Dystonia and calcification of the basal ganglia. *Neurology* 1985; 35: 533-537
- 21-Scotti G, Scialfa G, Tampieri D, Landoni L.** MR Imaging in Fahr disease. *J Comput Assist Tomogr* 1985 ; 9(4) : 790-2.
- 22-D'Anglejean J, Dormont D.** Calcifications idiopathiques des noyaux gris centraux (maladie de Fahr). Apport de l'IRM. *Presse Med* 1988 ; 17 : 1760p
- 23-Beall SS, Patten BM, Mallette L.** Abnormal systemic metabolism of iron, porphyrin and calcium in Fahr's syndrome. *Ann Neurol* 1989 ; 26 : 569-75.
- 24-Brannan TS, Burger AA, Chaudhary MY.** Bilateral basal ganglia calcifications visualised on CT scan. *J Neurol Neurosurg Psych* 1980 ; 43 : 403-6.
- 25-Faria AV, Pereira IC, Nanni L.** Computerized tomography findings in Fahr's syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2004 ; 62(3-B) : 789-92.
- 26-Rafaia b M.A., Oumaria S., Boulaajajc F.Z, Gyneranea M., El Moutawakkila B., Slassi I.** A Syndrome parkinsonien révélant un syndrome de Fahr NPG *Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 2010 ; 10 : 270-273.