

Le diagnostic des maladies rares du mouvement en 2026

Phénotypage, génomique, neuroimagerie : un triptyque

Frédérique DEPIERREUX^{1,2}, MD, PhD, David AKTAN^{1,2}, MD ; Charlotte Mouraux, MD^{1,3}

1. GIGA – CRC in vivo imaging unit, Rare Movement Disorders (RMD) Research Group, University of Liege, Liege, Belgium
2. Movement Disorders Unit, Neurology Department, University Hospital of Liege, Liege, Belgium
3. Genetic Department, University Hospital of Liege, Liege, Belgium

Identifiants ORCID

Frédérique Depierreux: 0000-0001-7949-8611
David Aktan: 0009-0006-6948-9133
Charlotte : 0000-0001-9569-9229

Corresponding author:

Pr Frédérique DEPIERREUX
Département de Neurologie
CHU de Liège
Avenue Hippocrate – B35
4000 Liège
Belgique

Déclarations (si nécessaire)

Financial disclosure: For each author,

FD received funds from the Belgian Fund for Scientific Research (F.R.S-FNRS).

FD is also member of adboards for Merz, Teva and Ipsen companies.

DA has no financial conflicts of interest to disclose.

CM received funds from the Belgian Fund for Scientific Research (F.R.S-FNRS).

Funding sources: *No funding was received to assist with the preparation of this manuscript.*

Patients consent for publication: *Available*

Résumé

Le diagnostic des maladies rares du mouvement demeure un défi majeur en neurologie, en raison de la diversité phénotypique et de l'hétérogénéité génétique de ces affections. Les avancées récentes en séquençage haut débit permettent d'identifier de nouveaux variants responsables, tandis que l'IRM de haute résolution (7T) affine l'analyse des anomalies cérébrales structurales associées. La combinaison d'un phénotypage clinique rigoureux, d'outils génétiques de dernière génération et d'une imagerie cérébrale innovante redéfinit aujourd'hui la démarche diagnostique, ouvrant la voie à une prise en charge plus ciblée et plus précoce de ces pathologies.

Mots clés : Mouvements anormaux rares – analyses génétiques – neuroimagerie

Abstract

The diagnosis of rare movement disorders remains a major challenge in neurology due to their phenotypic diversity and genetic heterogeneity. Recent advances in high-throughput sequencing make it possible to identify new causative variants, while high-resolution MRI (7T) refine the analysis of associated brain abnormalities. The combination of rigorous clinical phenotyping, state-of-the-art genetic tools, and innovative brain imaging is currently redefining the diagnostic approach, paving the way for earlier and better targeted management of these disorders.

Keywords: Rare Movement Disorders – genetic investigations – neuroimaging

Introduction

Les maladies rares du mouvement représentent toujours, en 2025, un défi clinique majeur. Leur diversité et leur complexité retardent souvent le diagnostic et donc la prise en charge. Pourtant, trois axes convergent à l'heure actuelle pour éclairer ces affections neurologiques : la sémologie fine, indispensable pour définir la phénoménologie ; la génétique, qui permet d'identifier des signatures moléculaires spécifiques, et la neuroimagerie – en particulier l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale – offrant un accès unique à certains processus lésionnels *in vivo*. Ce triptyque offre une approche qui dépasse la simple définition d'un phénotype spécifique et éclaire sur les mécanismes physiopathologiques à l'œuvre.

L'étude de ces maladies se situe en outre à la croisée de plusieurs disciplines - neuropédiatrie, neurologie, génétique humaine, radiologie, ORL – et crée ainsi un terrain fertile pour les collaborations pluridisciplinaires, où chaque spécialité nourrit et enrichit les autres.

États des lieux

Les maladies rares du mouvement correspondent à un groupe d'affections neurologiques caractérisées par des mouvements anormaux, parfois excessifs (affections « hyperkinétiques »), ou au contraire par un défaut de mouvement (affections « hypokinétiques »). Cette dernière catégorie est bien sûr dominée par la maladie de Parkinson, fréquente affection dégénérative, mais il existe également des formes juvéniles rares, d'origine génétiques. Les mouvements anormaux hyperkinétiques comprennent des manifestations variées, telles que les dystonies, chorées, ballismes, myoclonies, tics, stéréotypies, etc (1) (tableau 1). L'ensemble de ces maladies présente un dénominateur commun : une altération de l'intégrité du circuit des noyaux gris de la base (2,3) (noyau caudé, putamen, globe pâle, substance noire, noyau sous-thalamique) (Figure 1).

Tableau 1 – définitions des termes employés en Mouvements Anormaux dans cet article

Sous-type de mouvement anormal	Définition
Dystonie	Mouvement anormal caractérisé par une contraction musculaire soutenue ou intermittente entraînant des mouvements et/ou postures anormaux souvent répétitifs. Les mouvements dystoniques sont typiquement stéréotypés et se présentent sous forme d'une torsion et peuvent être trémulants. La dystonie est souvent déclenchée ou aggravée par l'action volontaire. Il existe des formes <i>focales</i> et <i>généralisées</i> .
Chorée	Séquence continue de mouvements anormaux involontaires, se produisant au hasard (imprévisible), souvent discrets
Ballisme	Mouvements anormaux involontaires, de grande amplitude, se produisant typiquement proximale, selon une sorte de balancement
Athétose	Appartient au spectre de la dystonie ; mouvements anormaux lents, reptatoires, continus et involontaires. Ils impliquent plus volontiers les extrémités.
Myoclonies	Séquences de secousses répétées, souvent non rythmiques, brèves, liées à la contraction/relaxation soudaine et involontaire d'un ou plusieurs muscles.
Tremblement	Mouvement anormal oscillatoire, rythmique autour d'un point fixe, d'un axe ou d'un plan.
Tics	Mouvements (ou vocalisations) involontaires, soudains, rapides, abruptes, répétitifs, non rythmiques. La notion de sensation prémonitoire est caractéristique.
Séréotypies	Mouvements involontaires, stéréotypés, rythmiques, répétitifs. Il s'agit de mouvements simples qui peuvent être volontairement supprimés.
Dyskinésies kinésigéniques et non-kinésigéniques	Episodes récurrents et transitoires de mouvements involontaires (dystonie, chorée, combinaison) déclenchés par l'initiation d'un mouvement volontaire ou un stimulus moteur soudain (=kinésigénique) ou bien spontanés/précipités par des facteurs non-moteurs (non kinésigéniques), sans altération de l'état de conscience.
Autres termes employés dans cet article	
Dyspraxie	Trouble de l'acquisition et de l'exécution de tâches motrices coordonnées interférant avec les activités quotidiennes et non expliqué par un déficit intellectuel ou une autre pathologie neurologique.
Dysarthrie	Ensemble des troubles de l'articulation verbale liés à des altérations des voies motrices responsables des activités buccophonatoires.
Infirmité motrice cérébrale	Ensemble de troubles permanents du mouvement et de la posture, dus à une lésion ou anomalie du cerveau en développement survenue en période prénatale ou périnatale, non progressive mais responsable de limitations fonctionnelles de sévérité variable. Il existe des formes spastiques, dystoniques, et mixtes.

L'atteinte des noyaux gris reconnaît des étiologies aussi diverses que variées : génétique, dégénérative, infectieuse, vasculaire, toxique, iatrogène, immuno-inflammatoire, etc. Ces trente dernières années ont été témoins d'un essor considérable de la neurogénétique (4), avec l'identification de variants génétiques responsables de maladies décrites depuis plus d'un siècle, parfois considérées fonctionnelles. On peut citer à titre d'exemple la dystonie d'Oppenheim, décrite en 1911 (5), attribuée à un variant du gène *TOR1A*, identifié en 1997 (6), la maladie de Huntington, décrite sur le plan clinique en 1872 (7,8), liée à une expansion de triplets CAG dans le gène *HTT*, mise en évidence en 1993 (9), ou encore la maladie de Wilson, rapportée

par Samuel Alexander Kinnier Wilson en 1912 (10), causée par des mutations du gène de l'*ATP7B* (11). Ces découvertes illustrent combien la génétique a profondément renouvelé notre compréhension de ces affections et nos capacités diagnostiques modernes.

Au CHU de Liège, au sein de la Clinique des Mouvements Anormaux, une cohorte de 487 patients atteints de maladies hyperkinétiques est régulièrement suivie. Elle se compose de 211 hommes (43,3 %) et 276 femmes (56,7 %), soit un sex-ratio (F/H) de 1,3. L'âge moyen des patients est de 49,05 ans (écart-type : 24,16), avec une étendue allant de 2 à 95 ans. Parmi eux, 162 sont des jeunes patients (0-16 ans) (34,5 %). La Figure 2 expose la répartition des différents sous-types de mouvements anormaux rencontrés chez les patients adultes et enfants (0-16 ans), avec une majorité d'affections du spectre dystonique (74% et 51.8% respectivement). Les tics représentent le second groupe de mouvements anormaux les plus fréquents chez l'enfant, alors qu'il s'agit des myoclonies dans le groupe adulte. La Figure 3 représente, pour chaque sous-type de mouvement anormal hyperkinétique dominant, la répartition des diagnostics génétiques confirmés de ceux dont l'origine est acquise ou encore à déterminer.

Aspects phénoménologiques

Une première étape incontournable dans l'étude des mouvements anormaux demeure la définition rigoureuse de leur phénoménologie. Sans cette étape sémiologique fondamentale, le raisonnement diagnostique manque de cohérence et les apports ultérieurs de l'imagerie, et en particulier de la génétique (notamment pour l'interprétation de variants mis en évidence à l'aide de panels étendus) s'en trouvent fragilisés.

Cette exigence n'est pas nouvelle : dès la fin du XIX^e siècle, des cliniciens comme Gilles de la Tourette (syndrome éponyme, 1885), Henri Meige (dystonie faciale, 1910) ou encore Kinnear Wilson (maladie hépato-lenticulaire, 1912) avaient déjà formulé des descriptions d'une précision remarquable. Ces travaux demeurent étonnamment actuels et continuent de nourrir nos classifications contemporaines.

Toutefois, certaines définitions et relectures sémiologiques récentes ont contribué à redessiner le paysage des mouvements anormaux, affinant certaines catégories (dystonie et athétose faisant désormais partie d'un même spectre, par exemple) (12) ou en distinguant des entités jusqu'alors confondues (tremblement essentiel et tremblement dystonique (13), définition des myoclonies selon leur origine (14,15), etc.).

Ces redéfinitions sémiologiques – et la place qui leur est accordée dans le diagnostic de certaines affections comme le syndrome de Tourette notamment (16) – ne font que renforcer l'importance de la première étape du raisonnement diagnostique : le recueil minutieux des signes et symptômes au cours de l'examen neurologique. Cet exercice exige un apprentissage spécifique, dès la formation du neurologue, qui s'acquiert avec le temps et l'expérience. Il s'agit aussi d'une tâche souvent pluridisciplinaire : l'étude électrophysiologique des mouvements anormaux (poly-électromyogramme) peut être nécessaire pour l'étude des tremblements, myoclonies et phénomènes dystoniques complexes (17), tandis que d'autres situations requièrent le concours de spécialistes en ORL, qu'il s'agisse d'étudier les myoclonies du voile, les dysphonies spasmodiques ou les dystonies oro-mandibulaires (18) par exemple. L'étude des dysarthries en compagnie de logopèdes et phoniâtres permet également d'affiner le diagnostic différentiel, en particulier des syndromes bulbaires et pseudo-bulbaires.

D'autre part, même si la révision de certaines définitions apparaît fastidieuse, elle peut s'avérer cruciale pour distinguer d'authentiques mouvements anormaux d'autres pathologies dont la physiopathologie est tout à fait distincte, impliquant dès lors d'autres investigations, et *mutatis mutandis*. L'on songe en particulier à l'abondance actuelle des diagnostics de « dyspraxies » chez l'enfant, maintes fois erronés, qui correspondent en réalité à des affections sévères et graves une fois le mouvement correctement étiqueté : dans notre expérience, certains cas de dystonie de type 6 (DYT-THAP1), dystonie de type 11 (DYT-SGCE) ou encore de maladie de Sandhof (gangliosidose à GM2) ont été parfois considérés « dyspraxiques » de nombreuses années (19).

Certains signes neurologiques ou extra-neurologiques méritent également d'être relevés par un examen clinique complet et apportent un éclairage solutionnant certains cas complexes, comme les signes d'atteinte hépatique (20) (maladies métaboliques et de surcharge, etc.), une macrocéphalie (21) (variant *RAB39B* des parkinsonismes juvéniles) ou la présence de télangiectasies (22,23) (ataxie-télangiectasie). L'analyse soigneuse des traits dysmorphiques est également un élément central pour le « *reverse phenotyping* » permettant l'interprétation de certains variants retrouvés à l'analyse génétique (24).

Aspects génétiques

Le diagnostic des mouvements anormaux héréditaires a été révolutionné par l'avancée des techniques génétiques, en particulier par le « séquençage de seconde génération » (ou « *next generation sequencing* », NGS) qui permet de séquencer des centaines de gènes en parallèle, menant ainsi au séquençage de l'exome complet (ensemble des gènes codants pour des protéines) ou même du génome complet (ensemble de l'ADN d'un individu) (25). Malgré cette évolution, le gène causal reste indéterminé chez plus de la moitié, voire deux tiers, des patients atteints d'un trouble du mouvement d'origine génétique (26,27). Le diagnostic génétique des mouvements anormaux représente par ailleurs un véritable défi en raison notamment d'une grande hétérogénéité phénotypique et génotypique. En effet, les patients présentent fréquemment une combinaison de mouvements anormaux et des centaines de gènes peuvent y être associés (28).

La première étape est de déterminer quand suspecter une origine génétique à un trouble du mouvement. De manière générale, le tableau phénoménologique associé à une atteinte génétique sera plus complexe et plus précoce, les formes généralisées étant plus fréquentes que les formes focales, et l'association d'autres troubles neurologiques ou extra-neurologiques est également plus souvent observée (29). L'absence d'antécédents familiaux ne constitue pas un critère d'exclusion ; en effet, une histoire familiale est retrouvée seulement dans un tiers des dystonies monogéniques (30). Le décours de la maladie est souvent lentement progressif, sauf en ce qui concerne les mouvements anormaux paroxystiques, comme les dyskinésies kinésigéniques et non kinésigéniques, ou certaines maladies métaboliques qui peuvent se présenter de façon subaiguë ou aiguë (31). Enfin, une situation particulière concerne le diagnostic de paralysie cérébrale (ou insuffisance motrice cérébrale (IMC)) de forme dystonique, qui doit toujours être remis en question, surtout si l'évènement néonatal n'est pas documenté et en l'absence de lésion à l'IRM cérébrale. En effet, jusqu'à deux tiers des IMC avec dystonie se révèlent *in fine* d'origine génétique (32).

Ensuite, face à une suspicion de mouvements anormaux héréditaires, différentes techniques de diagnostic génétique sont disponibles et offrent un rendement variable (Figure 4). Les méthodes les plus utilisées à l'heure actuelle sont l'analyse d'un panel de gènes associés aux mouvements anormaux et l'analyse de l'exome, qui présentent un rendement de 15-20% (27) et de 25-35% (33–37) respectivement. Les premières études sur le séquençage du génome estiment son efficacité à 36% seulement, dans le contexte des maladies du mouvement (26,38). Toutes ces techniques sont basées sur le séquençage court fragment (« *short-read sequencing* », SRS) qui consiste à couper l'ADN du patient en fragments de 100 à 150 bp (paires de bases) avant de le séquencer (39). Cette étape est à l'origine des principales limitations et faiblesses du SRS, en particulier la détection des larges délétions ou duplications (« *copy number variation* », CNV) et des expansions de triplets. Pourtant, les CNV (40,41) et les expansions de triplets (42) représentent une cause non négligeable de mouvements anormaux héréditaires. Pour contourner cette limite, le séquençage « long fragment » (« *long-read sequencing* », LRS) ne scinde pas l'ADN en courts fragments, permettant donc la détection de larges réarrangements chromosomiques et des expansions. Son intérêt dans les mouvements anormaux n'a jamais été exploré, or cette technique apparaît déjà prometteuse dans les maladies neurodégénératives (43–45). Chez l'enfant (patients de 0-16 ans), le rendement diagnostique de ces tests est plus élevé, et les analyses chromosomiques quantitatives tel que l'aCGH (« *array comparative genomic hybridization* ») montrent un rendement de 8 à 28% si les mouvements anormaux sont associés à une déficience intellectuelle ou à de l'autisme (46). Cette observation est également vraie en ce qui concerne les panels, le rendement diagnostique étant supérieur à 30% pour les patients de 0 à 16 ans (47). Cependant, certains

patients dont l'affection apparaît pendant l'enfance ne sont pas identifiés et restent sans diagnostic pendant plusieurs années (24).

Afin d'améliorer le diagnostic génétique des mouvements anormaux, nous avons débuté une étude en octobre 2023, l'étude « MDWGS » (pour « *Movement Disorders whole genome sequencing* »), approuvée par le comité d'éthique du CHU de Liège (référence 2022/209) (Figure 4). Les patients adultes et les enfants de 0 à 16 ans sont recrutés au sein de la Clinique des Mouvements Anormaux du CHU de Liège. Les échantillons d'ADN sont traités par la plateforme du GIGA ULiège en collaboration avec le département de génétique du CHU de Liège selon le système de qualité de l'Unilab du CHU de Liège. Le processus diagnostique inclut trois étapes. La première consiste en la réalisation d'un panel de gènes associés aux mouvements anormaux (panel « MOV » de Liège, comprenant 426 gènes et créé au sein de notre laboratoire) par séquençage de l'exome, et filtrage bio-informatique des variants des gènes associés aux mouvements anormaux. La deuxième étape, en l'absence de résultat à cette première étape, consiste en une analyse de l'exome entier. La troisième étape consiste en l'analyse du génome entier, soit par une méthode de séquençage « court fragment, » soit par une méthode de « long fragment » sur le PromethION d'Oxford Nanopore°. Les variants pathogènes (classe V) et probablement pathogènes (classe IV) selon la classification ACMG (48) sont considérés comme concluants et rendus au patient. Les nouveaux variants pathogènes, les variants de signification incertaine (classe III) et les nouveaux gènes sont investigués par différentes techniques (recherche dans la littérature, recherche d'un variant sur l'autre allèle, corrélation génotype/phénotype, ségrégation familiale, etc.). Pour les nouveaux gènes, des études fonctionnelles sont réalisées telles qu'une confirmation biochimique (Pr Boemer, service de biochimie génétique, CHU Liège), une étude de l'ARN (Dr Sc Artesi GIGA RND team) ou une étude électrophysiologique sur modèle *in vitro* (Pr Seutin et Pr Nguyen, GIGA Neurosciences ULiège). Les patients pour lesquels aucun diagnostic génétique n'a pu être établi au terme du processus sont suivis et une réanalyse des données est prévue à distance (Figure 4).

L'objectif de cette étude est d'élaborer une stratégie effective en termes de diagnostic génétique des mouvements anormaux en comparant le rendement des différentes techniques (panel de gène, séquençage de l'exome complet, du génome complet et séquençage long fragment). Les explorations fonctionnelles des nouveaux gènes permettent également d'élargir les connaissances et la liste des gènes associés aux mouvements anormaux. Après deux ans d'inclusion, 197 patients ont été recrutés (115 femmes, 82 hommes, âge moyen de 51 ans [4-88]). L'analyse du panel est finalisée pour 185 patients et 12 patients ont bénéficié de l'analyse de l'exome après un panel négatif. Un diagnostic a été établi pour 31 patients (24 avec le panel et 7 avec l'exome). Ces résultats correspondent à un rendement de 14% pour le panel, allant jusqu'à 27% dans la population des patients âgés de 0 à 16 ans, résultats similaires à ceux rapportés dans la littérature (27,47) (Figure 5). Concernant l'analyse de l'exome, elle a permis sept diagnostics supplémentaires et la découverte de deux nouveaux gènes potentiellement associés aux mouvements anormaux en cours d'études complémentaires (analyse de ségrégation, création de plasmides, etc.)(49). De nouveaux variants ont également été découverts avec notamment la mise en évidence d'une délétion entière du gène *THAP1* causant la dystonie de type 6 (DYT-THAP1)(50). Seuls des variants ponctuels au sein de ce gène avaient été décrits jusqu'à présent. Nos collaborations réunissant neurologues spécialistes du mouvement, neurogénéticiens et neuropédiatres ont également mené à la description du premier cas d'ataxie associée à une double mutation dans les gènes *CACNA1A* et *ATP1A2* (51).

Aspects iconographiques

A l'heure actuelle, la plupart des affections hyperkinétiques ne disposent d'aucun biomarqueur diagnostique spécifique. C'est le cas notamment des dystonies, où les séquences d'IRM cérébrale conventionnelles (telles que les séquences de diffusion, pondérées en T1, T2-FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*), susceptibilité magnétique et angiographiques) ne révèlent généralement pas de profil distinctif permettant de distinguer notamment les formes génétiques des formes toxiques. Seules de rares formes lésionnelles peuvent être décelées actuellement sur la base de l'imagerie de routine clinique, et dont la détection est guidée par les

éléments anamnestiques. Dans ce contexte, les examens d'imagerie cérébrale ne sont généralement pas recommandés en première ligne (52–54).

Cependant, l'IRM cérébrale à très haut champ, et en particulier les séquences quantitatives, pourrait optimiser la précision diagnostique, lorsqu'elle est combinée à la clinique et à d'autres données, notamment génétiques, selon le contexte. Par opposition à l'IRM conventionnelle, l'IRM quantitative permet de définir, pour chaque voxel étudié, le temps de relaxation (R_1 , R_2 , R_2^* ,...), la densité de protons, les propriétés magnétiques locales des tissus ou encore le transfert de magnétisation (55,56). Ces propriétés magnétiques intrinsèques peuvent être corrélées à la composition moléculaire des tissus, comme par exemple la myéline, dont la richesse en macromolécules influence divers paramètres étudiables (MT , R_1 ,...). Par ailleurs, la teneur en fer affecte essentiellement le R_2^* , qui correspond à la relaxation transversale efficace, ainsi que la susceptibilité magnétique (57). Ainsi, une approche multiparamétrique permettrait de mettre en évidence des modifications microstructurelles au sein de tissus pathologiques. C'est le cas notamment de certaines dystonies cervicales, où une majoration des dépôts de fer a été mise en évidence au sein des globes pâles de certains patients (58).

Par ailleurs, la résolution spatiale de l'IRM quantitative est plus élevée, inframillimétrique, ce qui amène à considérer l'étude de structures telles que la substance noire réticulaire ou encore le noyau sous-thalamique, qui sont impliqués dans la pathogénie de certains mouvements anormaux (59).

Diverses études ont été réalisées en IRM quantitative, notamment au sein de notre centre de recherche, portant sur la maladie de Parkinson, avec un accent particulier sur la corrélation entre les données d'imagerie et la physiopathologie sous-jacente (60,61). En effet, les données acquises en IRM 3 Tesla ont notamment montré une augmentation du signal R_2^* au sein de la partie latérale de la substance noire et son lien avec la dégénérescence de la maladie. Par ailleurs, l'étude de séquences « neuromélanine » a permis de visualiser la dépigmentation de la substance noire, à nouveau corrélée au processus pathologique à l'œuvre dans la maladie de Parkinson (60).

L'utilisation d'un champ magnétique de puissance supérieure – en l'occurrence l'IRM 7 Tesla – dans l'étude de mouvements anormaux tels que les dystonies, permettrait d'une part de révéler des anomalies quantitatives reflétant les processus lésionnels sous-jacents, et d'autre part d'étudier des structures de très petite taille.

C'est dans ce cadre que nous avons initié, en juin 2025, une étude complémentaire, également approuvée par le comité d'éthique du CHU de Liège (référence 2024/131), visant à comparer les données quantitatives acquises en IRM cérébrale 7T entre des sujets sains et des patients atteints de dystonie focale. L'analyse portera spécifiquement sur des régions cérébrales impliquée dans cette pathologie, telles que le globe pâle interne (GPI). La Figure 6 illustre par quelques exemples l'emploi de ces nouvelles séquences, qui sont interprétables après analyse quantitative à l'aide de logiciels spécifiques. Les valeurs quantitatives calculées au sein de certaines régions d'intérêt (par exemple, le striatum) peuvent ensuite être comparées entre le groupe des sujets atteints et le groupe des sujets sains.

Malheureusement, diverses limitations existent. Les affections hyperkinétiques représentent un groupe très hétérogène de maladies, tant dans leur présentation clinique que par leurs étiologies. Il s'agit, pour la plupart, de maladies rares, limitant ainsi fortement la taille des échantillons dans les études cliniques. Par ailleurs, des artéfacts de mouvement – inhérents à ces affections – sont susceptibles d'affecter la qualité et l'analyse des données acquises.

Afin de contourner certaines contraintes techniques liées à l'IRM cérébrale mentionnées ci-dessus – en particulier les artéfacts cinétiques – mais également la gestion des coûts, des contre-indications ferromagnétiques, et des aspects liés au confort du patient, l'utilisation de l'échographie transcrânienne pourrait représenter une alternative intéressante. Son efficacité a été établie dans la maladie de Parkinson, notamment par la planimétrie de la substance noire, mais pourrait également être explorée pour des affections hyperkinétiques (62–64). En particulier, des anomalies telles qu'une hyperéchogénicité de la partie médiale du *pallidum* ont été décrites dans certaines formes de dystonies focales, et peuvent potentiellement

être corrélées à certains mécanismes physiopathologiques, tels qu'une accumulation locale de fer (65,66). L'utilisation de l'échographie est également appliquée à l'étude de la dystonie focale dans la cohorte de patients et sujets sains appariés au sein de notre étude.

Le concept d'utilité clinique

Pourquoi s'acharner à diagnostiquer ? Il ne s'agit ni d'une question purement rhétorique, ni d'un vain exercice intellectuel.

L'amélioration des tests génétiques correspond *in fine* à un bel exemple de recherche translationnelle car il y a un véritable impact clinique de nos recherches menées au laboratoire de génétique.

A l'heure actuelle, les résultats obtenus par le biais des techniques génétiques modernes peuvent mener à la mise en place de traitements spécifiques, susceptibles d'améliorer la qualité de vie du patient, voire de traiter l'ensemble des symptômes (par exemple, un déficit en pyruvate déshydrogénase (*PDHX*) responsable de phénomènes dystoniques paroxystiques et d'une ataxie, traitable par l'adoption d'un régime cétogène). D'autres diagnostics peuvent mener à la mise en place de thérapeutiques supportives, telles que la toxine botulique dans les dystonies focales (par exemple, pour corriger les postures dystoniques des membres dans la DYT-ATP1A3 (67)), ou encore la mise en place d'une neurostimulation profonde (« DBS » au sein du globe pâle interne, par exemple pour traiter les manifestations d'une DYT-THAP1)(50) dans le cas de dystonies généralisées. Certaines maladies métaboliques sont maintenant traitables (en particulier touchant la synthèse des catécholamines, comme le déficit en tyrosine hydroxylase. Certains patients peuvent également être enrôlés dans des études cliniques internationales pour le traitement de maladies rares.

L'obtention d'un résultat génétique permet aussi un conseil génétique (information d'un individu sur le risque de transmission et les techniques pour éventuellement l'éviter, tels que les diagnostics pré-implantatoire et pré-conceptionnel) (68).

Enfin, l'établissement d'un diagnostic en tant que tel est une fin en soi pour le malade qui a erré de spécialiste en spécialiste et ne bénéficie pas toujours – en l'absence de diagnostic définitif – des reconnaissances appropriées par la sécurité sociale notamment ou de remboursement de certaines molécules coûteuses.

Conclusion

Au cours des trois dernières décennies, les progrès des techniques diagnostiques, en particulier dans le domaine de la génétique, ont profondément transformé l'approche des maladies rares du mouvement. Ces outils permettent d'identifier des affections longtemps restées inexplicables et ouvrent parfois la voie à des options thérapeutiques ciblées. Toutefois, leur coût, leur disponibilité inégale et le délai nécessaire à l'obtention d'un diagnostic rappellent que cette démarche, bien que justifiée par les perspectives de traitement, demeure parfois longue et décevante pour les patients et leurs familles.

La mise en place de centres de référence apparaît ainsi incontournable. Elle garantit non seulement l'accès à une expertise technique et scientifique de pointe, mais aussi à une prise en charge pluridisciplinaire intégrée, associant notamment neurologues spécialisés en mouvements anormaux, généticiens, neuroradiologues, neuropédiatres ou encore spécialistes en ORL. Cette organisation constitue aujourd'hui la condition essentielle pour transformer les avancées technologiques en bénéfices concrets pour les patients atteints de maladies rares.

Références

1. Sanger TD, Chen D, Fehlings DL, Hallett M, Lang AE, Mink JW, et al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. *Movement Disorders*. 2010;25(11):1538–49.
2. Fahn S. Classification of movement disorders. *Movement Disorders*. 2011;26(6):947–57.
3. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. *Principles and Practice of Movement Disorders*, second edition. Elsevier S. 2011.
4. Shambetova C, Klein C. Genetic testing for non-parkinsonian movement disorders: Navigating the diagnostic maze. Vol. 121, *Parkinsonism and Related Disorders*. Elsevier Ltd; 2024.
5. Klein C, Fahn S. Translation of Oppenheim’s 1911 paper on dystonia. Vol. 28, *Movement Disorders*. 2013. p. 851–62.
6. Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, Bressman SB, Kramer PL, Shalish C, et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet*. 1997 Sep;17(1):40–8.
7. Wade WF. Clinical Lecture on Chorea and its Treatment. *BMJ*. 1872 Dec 28;2(626):712–712.
8. Franklin GL, Teive HAG, Meira AT, Nepomuceno AMT, Tabrizi SJ. “On Chorea”: 150 Years of the Beginning of Hope. *Movement Disorders*. 2022 Nov 10;37(11):2194–6.
9. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington’s disease chromosomes. The Huntington’s Disease Collaborative Research Group. *Cell*. 1993 Mar 26;72(6):971–83.
10. Walshe JM. Wilson’s disease: Yesterday, today, and tomorrow. *Movement Disorders*. 1988 Jan 12;3(1):10–29.
11. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet*. 1993 Dec 1;5(4):327–37.
12. Albanese A, Bhatia KP, Fung VSC, Hallett M, Jankovic J, Klein C, et al. Definition and Classification of Dystonia. *Movement Disorders*. 2025 May 6;
13. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement Disorders*. 2018;33(1):75–87.
14. Latorre A, van der Veen S, Pena A, Truong D, Erro R, Frucht S, et al. IAPRD new consensus classification of myoclonus. *Parkinsonism Relat Disord*. 2025 Mar;132:107216.
15. Mahajan A, Espay AJ. Myoclonus classification revisited: Introducing the biaxial model. *Parkinsonism Relat Disord*. 2025 Mar;132:107296.
16. Müller-Vahl KR, Szejko N, Verdellen C, Roessner V, Hoekstra PJ, Hartmann A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders: summary statement. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Mar 10;31(3):377–82.
17. Latorre A, Ganos C, Hamada M, Phielipp N, Rocchi L, Merchant S, et al. Diagnostic Utility of Clinical Neurophysiology in Jerky Movement Disorders: A Review from the MDS Clinical Neurophysiology Study Group. *Mov Disord Clin Pract*. 2025 Mar;12(3):272–84.
18. Britton D, Alty JE, Mannion CJ. Oromandibular dystonia: a diagnosis not to miss. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020 Jun;58(5):520–4.

19. Zadikoff C, Lang AE. Apraxia in movement disorders. *Brain*. 2005 Jul 1;128(7):1480–97.
20. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson’s disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*. 2015 Jan;14(1):103–13.
21. Mackels L, Moïse M, Depierreux F. Multimodal imaging of a patient with RAB39B mutation. *Neuroradiology*. 2022 Mar 27;64(3):621–5.
22. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Dec 25;11(1):159.
23. Barrea C, Depierreux F, Servais L. Odalisque’s Position as a Geste Antagoniste in a Variant Phenotype of Ataxia-Telangiectasia. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;6(5):413–4.
24. Mouraux C, Depierreux F. Late Diagnosis of 18p Syndrome with Movement Disorders by Whole Exome Sequencing Read-Depth Based Algorithm. *Mov Disord Clin Pract*. 2023 Oct 25;10(10):1557–8.
25. Olgiaiti S, Quadri M, Bonifati V. Genetics of movement disorders in the next-generation sequencing era. Vol. 31, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2016. p. 458–70.
26. Wirth T, Kumar KR, Zech M. Long-Read Sequencing: The Third Generation of Diagnostic Testing for Dystonia. Vol. 40, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc; 2025. p. 1009–19.
27. Gorcenco S, Ilinca A, Almasoudi W, Kafantari E, Lindgren AG, Puschmann A. New generation genetic testing entering the clinic. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Apr 1;73:72–84.
28. Lange LM, Gonzalez-Latapi P, Rajalingam R, Tijssen MAJ, Ebrahimi-Fakhari D, Gabbert C, et al. Nomenclature of Genetic Movement Disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force – An Update. *Movement Disorders*. 2022;37(5):905–35.
29. Zech M, Jech R, Boesch S, Škorvák M, Weber S, Wagner M, et al. Monogenic variants in dystonia: an exome-wide sequencing study. *Lancet Neurol*. 2020 Nov;19(11):908–18.
30. Thomsen M, Lange LM, Zech M, Lohmann K. Genetics and Pathogenesis of Dystonia. *Annu Rev Pathol*. 2024 Jan 24;19:99–131.
31. Brandsma R, van Egmond ME, Tijssen MAJ, Groningen Movement Disorder Expertise Centre. Diagnostic approach to paediatric movement disorders: a clinical practice guide. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Mar;63(3):252–8.
32. Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, Sue CM. Genetic mimics of cerebral palsy. *Movement Disorders*. 2019 May 26;34(5):625–36.
33. Ahn JH, Kim AR, Park WY, Cho JW, Park J, Youn J. Whole exome sequencing and clinical investigation of young onset dystonia: What can we learn? *Parkinsonism Relat Disord*. 2023 Oct;115:105814.
34. Atasu B, Simón-Sánchez J, Hanagasi H, Bilgic B, Hauser AK, Guven G, et al. Dissecting genetic architecture of rare dystonia: genetic, molecular and clinical insights. *J Med Genet*. 2024 Apr 19;61(5):443–51.
35. Fellner A, Wali GM, Mahant N, Grosz BR, Ellis M, Narayanan RK, et al. Genome sequencing reanalysis increases the diagnostic yield in dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2024 Jul;124:107010.

36. Millar Verneti P, Yanzi MAR, Rossi M, Merello M. Genetic Diagnosis in Movement Disorders. Use of Whole-Exome Sequencing in Clinical Practice. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2022 Apr 20;12(1).
37. Zech M, Dzinovic I, Skorvanek M, Harrer P, Necpal J, Kopajtich R, et al. Combined genomics and proteomics unveils elusive variants and vast aetiologic heterogeneity in dystonia. *Brain*. 2025 Aug 1;148(8):2827–46.
38. Wojcik MH, Lemire G, Berger E, Zaki MS, Wissmann M, Win W, et al. Genome Sequencing for Diagnosing Rare Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2024 Jun 6;390(21):1985–97.
39. Foo JN, Liu JJ, Tan EK. Whole-genome and whole-exome sequencing in neurological diseases. *Nat Rev Neurol*. 2012 Sep;8(9):508–17.
40. Dale RC, Grattan-Smith P, Nicholson M, Peters GB. Microdeletions detected using chromosome microarray in children with suspected genetic movement disorders: a single-centre study. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Jul;54(7):618–23.
41. Misra S, Peters G, Barnes E, Ardern-Holmes S, Webster R, Troedson C, et al. Yield of comparative genomic hybridization microarray in pediatric neurology practice. *Neurol Genet*. 2019 Dec;5(6).
42. Depienne C, Mandel JL. 30 years of repeat expansion disorders: What have we learned and what are the remaining challenges? *The American Journal of Human Genetics*. 2021 May;108(5):764–85.
43. Miller DE, Sulovari A, Wang T, Loucks H, Hoekzema K, Munson KM, et al. Targeted long-read sequencing identifies missing disease-causing variation. *The American Journal of Human Genetics*. 2021 Aug;108(8):1436–49.
44. Su Y, Fan L, Shi C, Wang T, Zheng H, Luo H, et al. Deciphering Neurodegenerative Diseases Using Long-Read Sequencing. *Neurology*. 2021 Aug 31;97(9):423–33.
45. Wirth T, Kumar KR, Zech M. Long-Read Sequencing: The Third Generation of Diagnostic Testing for Dystonia. *Movement Disorders*. 2025 Jun 23;40(6):1009–19.
46. Soliani L, Alcalá San Martín A, Balsells S, Hernando-Davalillo C, Ortigoza-Escobar JD. Chromosome Microarray Analysis for the Investigation of Deletions in Pediatric Movement Disorders: A Systematic Review of the Literature. *Mov Disord Clin Pract*. 2023;10(4):547–57.
47. Graziola F, Garone G, Stregapede F, Bosco L, Vigeveno F, Curatolo P, et al. Diagnostic Yield of a Targeted Next-Generation Sequencing Gene Panel for Pediatric-Onset Movement Disorders: A 3-Year Cohort Study. *Front Genet*. 2019;10:1026.
48. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405–24.
49. Mouraux C, Fouquet C, Durkin K, Dideberg V, Bulk S, Aktan D, et al. Homozygous Pathogenic MYH3 Variants Associated With Arthrogryposis and Lingual Dystonia. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2025 Oct 27;15:53.
50. Mouraux C, Aktan D, Depierreux F. Deletion of the THAP1 Gene Is Responsible for Typical DYT-THAP1. *Mov Disord Clin Pract*. 2025;(January):2024–6.
51. Mouraux C, Alkan S, Caberg JH, Depierreux F. Association between CACNA1A and ATP1A2 Variants are Responsible for Severe Neurodevelopmental Disorder. *Neuropediatrics*. 2024;2.

52. Simonyan K. Neuroimaging Applications in Dystonia. *Int Rev Neurobiol.* 2018;143:1–30.
53. Corp DT, Greenwood C, Morrison-Ham J, Pullinen J, McDowall G, Younger E, et al. Clinical and Structural Findings in Patients With Lesion-Induced Dystonia: Descriptive and Quantitative Analysis of Published Cases. *Neurology.* 2022;10.1212/WNL.0000000000201042.
54. MacIver CL, Tax CMW, Jones DK, Peall KJ. Structural magnetic resonance imaging in dystonia: A systematic review of methodological approaches and findings. *Eur J Neurol.* 2022;29(11):3418–48.
55. Weiskopf N, Suckling J, Williams G, Correia MM, Inkster B, Tait R, et al. Quantitative multi-parameter mapping of R1, PD*, MT, and R2* at 3T: a multi-center validation. *Front Neurosci.* 2013;7.
56. Stüber C, Morawski M, Schäfer A, Labadie C, Wähnert M, Leuze C, et al. Myelin and iron concentration in the human brain: a quantitative study of MRI contrast. *Neuroimage.* 2014 Jun;93 Pt 1:95–106.
57. Hametner S, Endmayr V, Deistung A, Palmrich P, Prihoda M, Haimburger E, et al. The influence of brain iron and myelin on magnetic susceptibility and effective transverse relaxation - A biochemical and histological validation study. *Neuroimage.* 2018 Oct;179:117–33.
58. Aschermann Z, Perlaki G, Orsi G, Nagy SA, Horvath A, Bone B, et al. Quantitative assessment of brain iron by R_2^* relaxometry in patients with cervical dystonia. *Movement Disorders.* 2015 Sep 30;30(10):1422–6.
59. Massey LA, Yousry TA. Anatomy of the Substantia Nigra and Subthalamic Nucleus on MR Imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010 Feb;20(1):7–27.
60. Depierreux, Frédérique; Parmentier, Eric; Mackels, Laurane; Baquero Duarte, Katherine; Deguelde, Christian; Baletau, Evelyne; Salmon, Eric; Philips, Christophe; Bahri, Mohamed Ali; Maquet, Pierre; Garraux Gaëtan. Parkinson's disease multimodal imaging: F-DOPA PET, neuromelanin-sensitive and quantitative iron-sensitive MRI. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021;
61. Depierreux F, Parmentier E, Baquero K, Baletau E, Phillips C, Maquet P, et al. Validation of new brain MRI biomarkers in Parkinson's Disease: the use of quantitative multi-parameter mapping. *Front Neurosci [Internet].* 2018;12(Conference Abstract: Belgian Brain Congress 2018 — Belgian Brain Council):2007–10. Available from: http://www.frontiersin.org/Community/AbstractDetails.aspx?ABS_Doi=10.3389%2Fconf.fnins.2018.95.00028
62. Shafieesabet A, Fereshtehnejad SM, Shafieesabet A, Delbari A, Baradaran HR, Postuma RB, et al. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Sep;42:1–11.
63. Berg D, Behnke S, Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: updated recommendations. *Ultraschall Med.* 2006 Feb;27(1):12–9.
64. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol.* 2007 Jan;33(1):15–25.
65. Gaenslen A. Transcranial sonography in dystonia. *Int Rev Neurobiol.* 2010;90:179–87.
66. Yilmaz R, Berg D. Transcranial B-Mode Sonography in Movement Disorders. In 2018. p. 179–212.
67. Depierreux F, Parmentier É, Hardy PY, Leroy P, Maquet P. Successful treatment of hand dystonia with botulinum toxin in a DYT12 patient. *Toxicon.* 2021;190S1(Toxicon-supplement issue: Toxins 2021 virtual conference):s16.

68. Yeow D, Rudaks LI, Siow SF, Davis RL, Kumar KR. Genetic Testing of Movements Disorders: A Review of Clinical Utility. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2024;14:2.

ACCEPTED

Figure 1 : Schématisation des noyaux gris centraux représentés sur une coupe coronale de l'encéphale, et comprenant le noyau caudé, le putamen, le globe pâle (partie interne et partie externe). Le *locus niger* n'est pas représenté sur la figure. Ce schéma a été créé à l'aide du logiciel BioRender.com (2024).

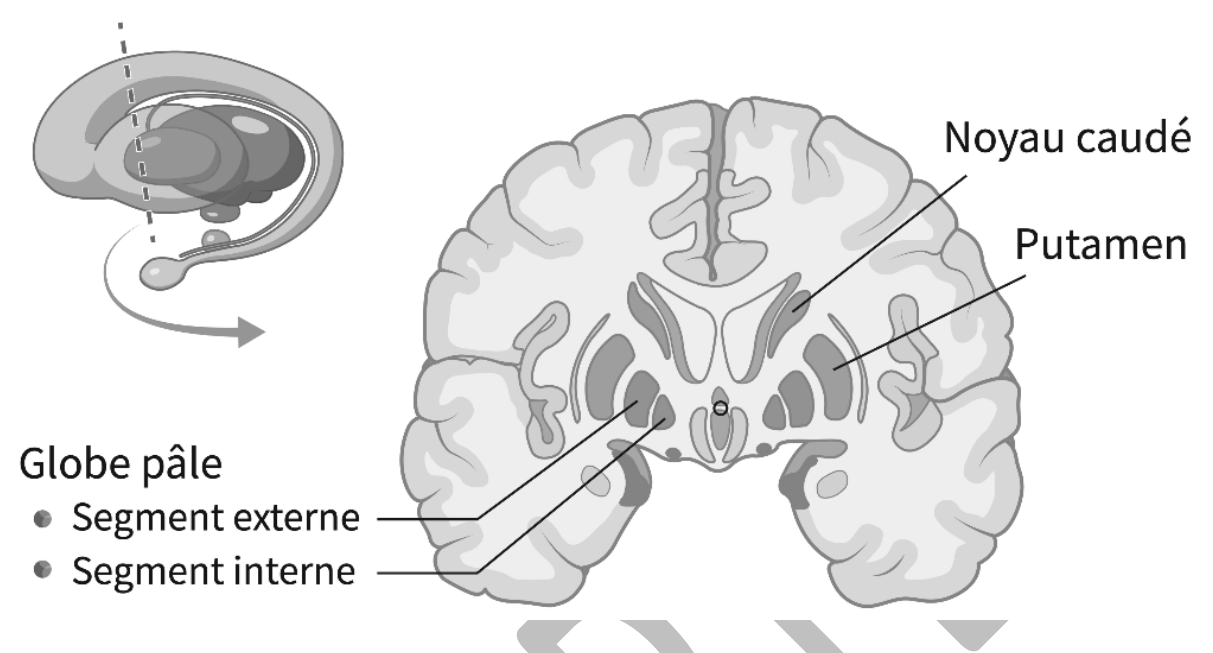


Figure 2 : Répartition des différents phénotypes hyperkinétiques prédominants sur une cohorte de 488 patients suivis en consultation de Mouvements Anormaux (CHU de Liège) durant 2 ans, selon l'âge de l'apparition des symptômes. Les patients dont l'âge est compris entre 0 et 16 ans y est représentée de manière indépendante.

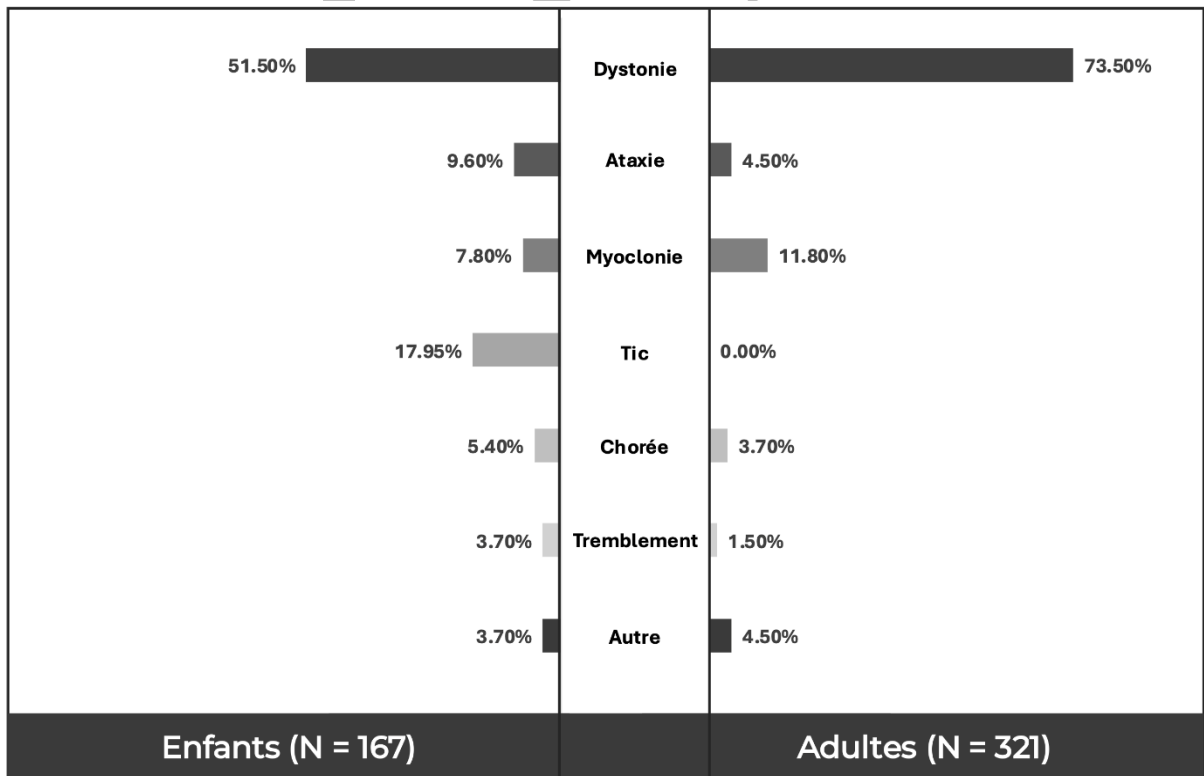


Figure 3 : Répartition des cas génétiques (16,6% sur une cohorte de 488 patients) chez les patients suivis en consultation de Mouvements Anormaux au CHU de Liège. La fraction correspondant aux patients pour lesquels l'âge d'apparition des symptômes remonte avant l'âge de 16 ans y est distinguée (74% des cas génétiques). Les analyses génétiques ayant conduit au diagnostic incluent panels NGS (mouvements anormaux, développementaux, ataxie), séquençages Sanger, CGH-array, recherches d'expansions (HTT, SCA fréquents, etc).

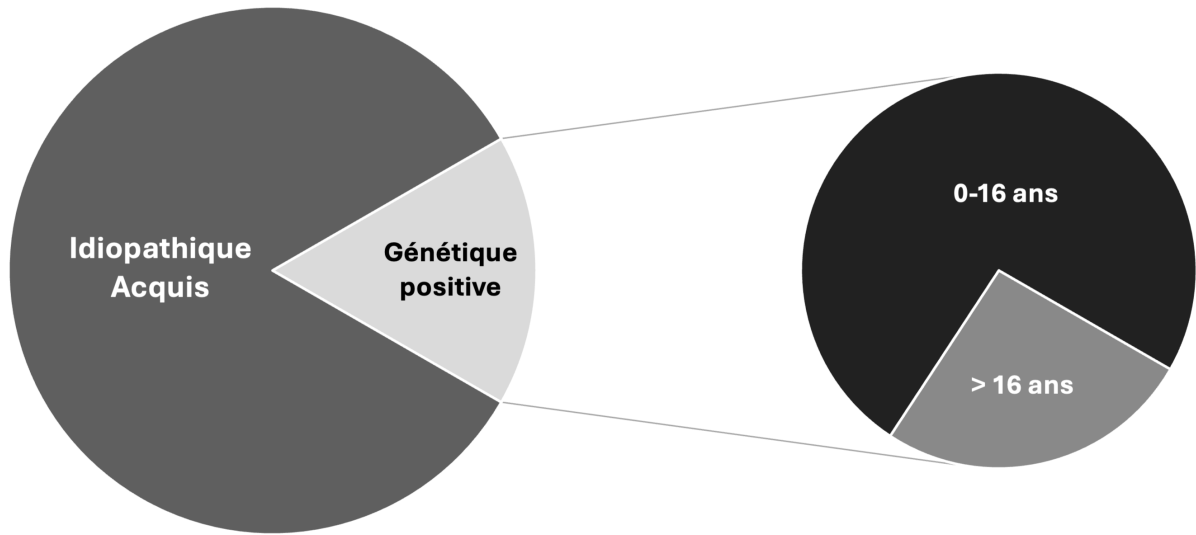


Figure 4 : Organigramme de l'étude « MDWGS » (« *Movement Disorders whole genome sequencing* »). L'étude comprend trois étapes : 1– le recrutement de patients présentant des mouvements anormaux d'origine probablement génétique ; 2 – le génotypage complet par séquençage d'un panel de gènes, de l'exome et du génome ; 3 – l'exploration des nouveaux gènes et nouveaux variants.

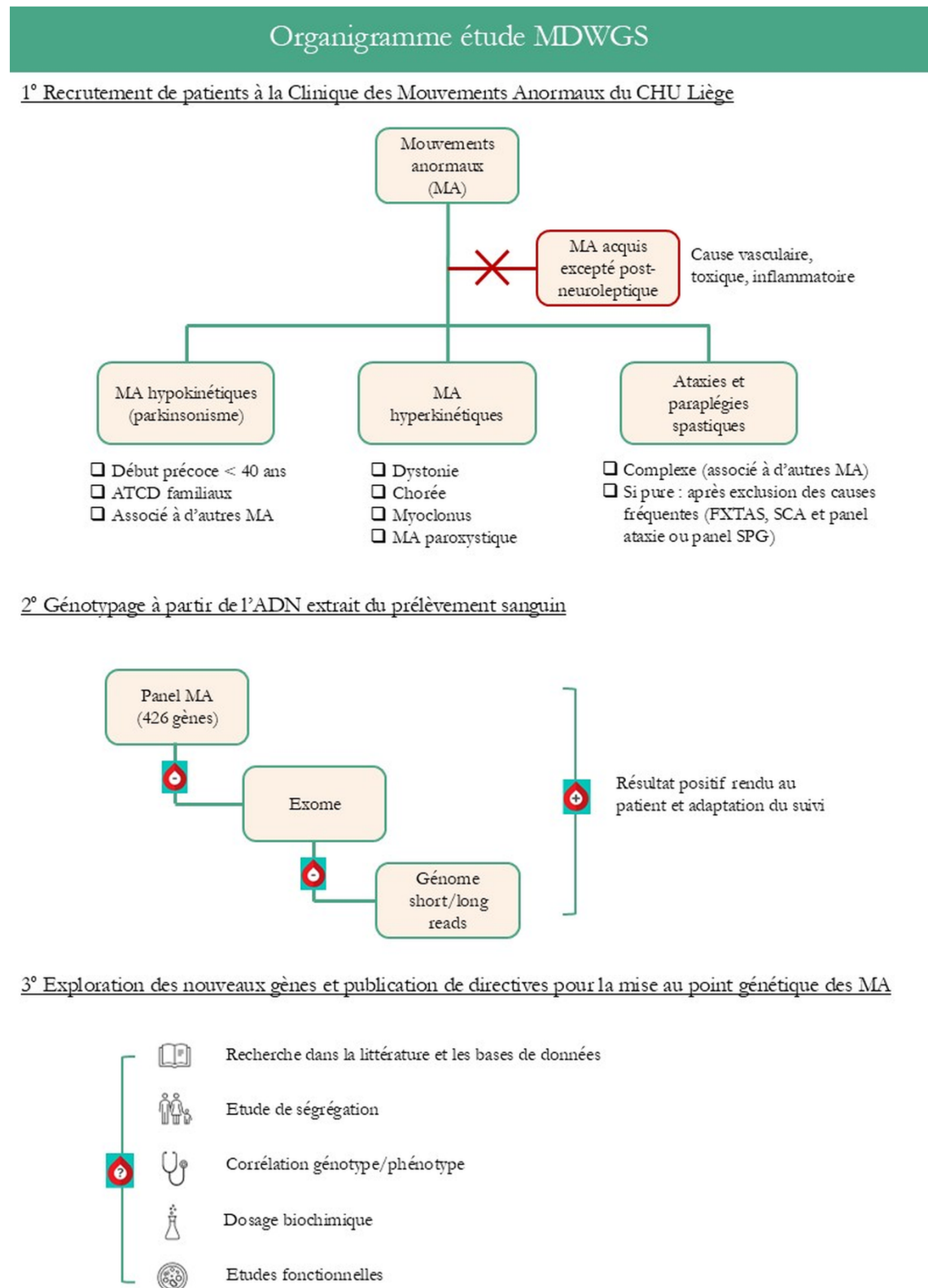


Figure 5 : Analyse comparative des rendements diagnostiques des différentes techniques génétiques dans les mouvements anormaux. Les médianes des rendements (nombres d'individus avec diagnostic/nombre d'individus testés) décrits dans la littérature sont représentés en ordonnée, la barre d'erreur représente l'écart type. Il n'y a pas de données pour l'aCGH dans la population adulte, ni pour le WGS chez l'enfant. Le panel de l'étude « MDWGS » de Liège présente un rendement comparable à la littérature avec un taux de 11% de diagnostic chez l'adulte et 27% chez l'enfant. La liste des principaux gènes identifiés par ce panel est représentée à gauche du graphique.

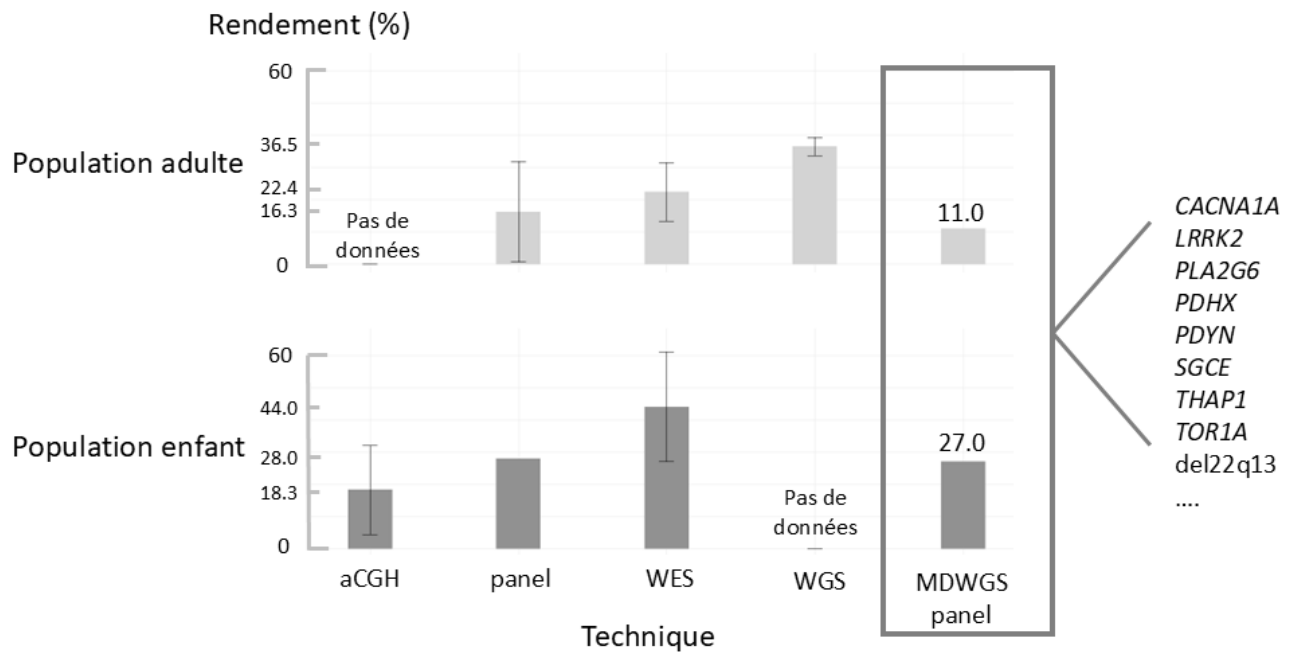


Figure 6 : Exemple d'IRM multi-paramétrique à très haut champ (7 Tesla), chez une patiente de 50 ans présentant une dystonie focale cervicale. Cette figure illustre la résolution élevée des images. Il n'y a pas de lésion visible, mais l'analyse a posteriori des cartes paramétriques fournit des valeurs quantitatives dans des régions d'intérêt spécifiques (e.g. substance noire, globe pâle interne, etc.) que l'on peut ensuite comparer entre le groupe de sujets malades et de sujets sains.

(A) Séquence *Echo-Planar* 3D pondérée en T1 (Ep3d_T1w), coupe axiale à hauteur des noyaux gris centraux.

(B) Vue sagittale médiane obtenue avec la même séquence (Ep3d_T1w).

(C) Séquence MPRAGE 3D pondérée en T1, coupe axiale au niveau des noyaux gris centraux.

(D) Séquence *Echo-Planar* 3D pondérée en transfert de magnétisation (MTw), coupe sagittale médiane.

(E) Coupe axiale passant par le mésencéphale, obtenue avec la séquence MTw.

