

Rare mais importante: la dystonie dopa-sensible ou syndrome de Segawa (DYT5)

Jürg Lütschg, Chantal Zaugg, Ralph Hassink
C.D.N. de la fondation Wildermeth, Bienne

CMT

Les dystonies sont définies comme des troubles de la motricité lors desquels surviennent des contractions musculaires involontaires, continues ou intermittentes, qui entraînent des mouvements répétitifs anormaux, accompagnés d'une contorsion des extrémités (généralement des pieds) et une posture épisodiquement anormale. Au repos, les enfants peuvent être hypotoniques, une augmentation du tonus ne survient que lors des mouvements. Les dystonies peuvent se manifester sous forme de dystonies hypertoniques accompagnées de raideur accrue, de dystonies présentant des mouvements répétés incontrôlables ou d'une association des deux. Ces mouvements peuvent être très lents et vermiculaires ou très rapides et répétitifs, semblables à un tremblement.

Les dystonies sont classées en dystonies primaires (par ex. DYT 1–11 génétique [1]) et secondaires. Ces dernières sont observées dans les situations suivantes:

- Lésions structurales (par ex. parésie cérébrale, ictère nucléaire, encéphalite, traumatisme crânio-cérébral, tumeurs ou accident vasculaire cérébral)
- Maladies héréditaires dégénératives (par ex. maladie de Huntington, syndrome de Rett)
- Troubles métaboliques (par ex. acidurie glutarique de types 1 et 2, troubles mitochondriaux, maladie de Niemann-Pick de type C, maladie de Wilson, carence en vitamine E, homocystinurie, acidurie méthylmalonique)
- Effets indésirables de médicaments ou en présence de toxines (neuroleptiques, inhibiteurs des canaux calciques, stimulants, certains antiépileptiques, thallium, empoisonnement au monoxyde de carbone, piqûre de guêpe)
- Troubles paroxystiques (par ex. choréoathétose paroxystique kinésigénique ou non kinésigénique, hémiplégie alternante, torticolis paroxystique).


Si le trouble responsable ne peut pas être soigné, le traitement de la dystonie est souvent difficile. Il convient ici de présenter la dystonie dopa-sensible, certes rare mais facile à traiter, qui a été décrite pour la première en 1976 par Segawa [2].




Jürg Lütschg

Aspect clinique de la dystonie dopa-sensible

Les symptômes cliniques varient fortement selon l'âge. Les premiers symptômes se manifestent en moyenne à l'âge de 6 ans (>90% entre 1 et 12 ans). Il existe toutefois des patients ne présentant une dystonie qu'à l'âge adulte. Chez les enfants, il survient souvent en premier une dystonie d'attitude au niveau des extrémités inférieu-

res, généralement sous forme de pied bot varus équin intermittent et des troubles de la démarche qui y sont liés. La dystonie d'action apparaît plus tard, vers l'âge de 8 ans (le plus souvent rétrocolis provoqué par un mouvement ou crises oculogyres). De plus, un tremblement d'attitude est souvent observé, mais pas de tremblement de repos. En cas de début à l'âge adulte, les premiers symptômes sont généralement un tremblement des mains et une démarche raide. La *variabilité diurne de la dystonie et du tremblement* est un signe diagnostique essentiel: les symptômes sont nettement plus prononcés le soir et guère visibles le matin. Chez les adultes, cette fluctuation des symptômes est seulement minimale, voire même absente. Dans l'ensemble, les symptômes de la dystonie augmentent jusqu'à l'âge de 20 ans. Au-delà, aucune progression n'est plus constatée. Lorsque la dystonie se manifeste déjà à l'âge préscolaire, un ralentissement de la croissance apparaît. A la puberté, les patients montrent un retard de croissance de $-2SD$. L'initiation du traitement par la L-dopa avant l'âge de 10 ans permet de rattraper le retard de croissance [3]. L'examen neurologique met en évidence des réflexes très vifs, accompagnés d'une tendance à une hypertonie rigide, avec une forte variation possible du tonus. En outre, un tremblement d'attitude est observé (8–10 Hz), mais pas de tremblement de repos. Les symptômes cliniques sont souvent asymétriques. Une déviation dystonique du gros orteil vers le haut est souvent interprétée de manière erronée comme un signe de Babinski positif. Il est indiqué que la prévalence de la dystonie présentant une variabilité diurne est de 1:500 000. Comme il résulte de l'arbre généalogique représenté à la figure 1 , chez de nombreux patients, le diagnostic n'est établi que plusieurs années après l'apparition des symptômes cliniques, voire même pas du tout. Ainsi, la prévalence devrait en réalité être nettement plus élevée.

Analyses biologiques et imagerie

Le diagnostic peut être établi au vu de taux réduits d'acide homovanillique (HVA), de biophtéine et néoptérine (20–29% de la normale) dans le liquide cébrospinal (fig. 2 ). Chez les porteurs asymptomatiques, les taux de ces métabolites sont réduits à 30–50% de la valeur normale. Par ailleurs, l'activité de GCH1 au niveau des cellules sanguines mononucléaires est réduite à <20% de la normale chez les patients et à 30–40% de la normale chez les porteurs asymptomatiques. Toutes les autres analyses biologiques et imageries sont normales [4].

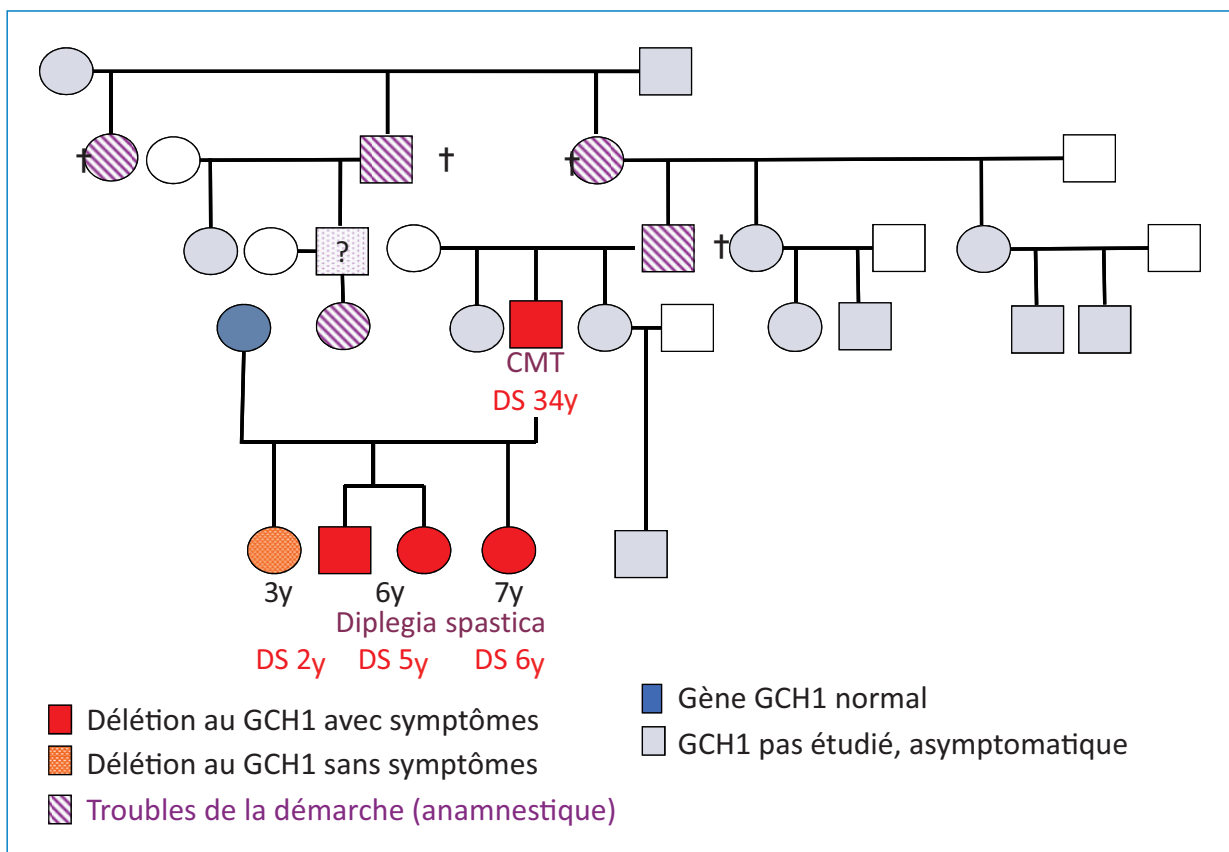


Figure 1

Arbre généalogique d'une famille présentant une dystonie avec variabilité diurne (syndrome de Segawa). Les membres concernés (en rouge) montrent, sur le plan génétique-moléculaire, une délétion hétérozygote au niveau du gène GCH1.

DS: âge au moment de l'établissement du diagnostic; violet: autre diagnostic avant celui de la dystonie de Segawa, membre de la famille présentant des malformations des pieds et des difficultés à la marche; asymptomatiques: probablement porteurs de la délétion hétérozygote.

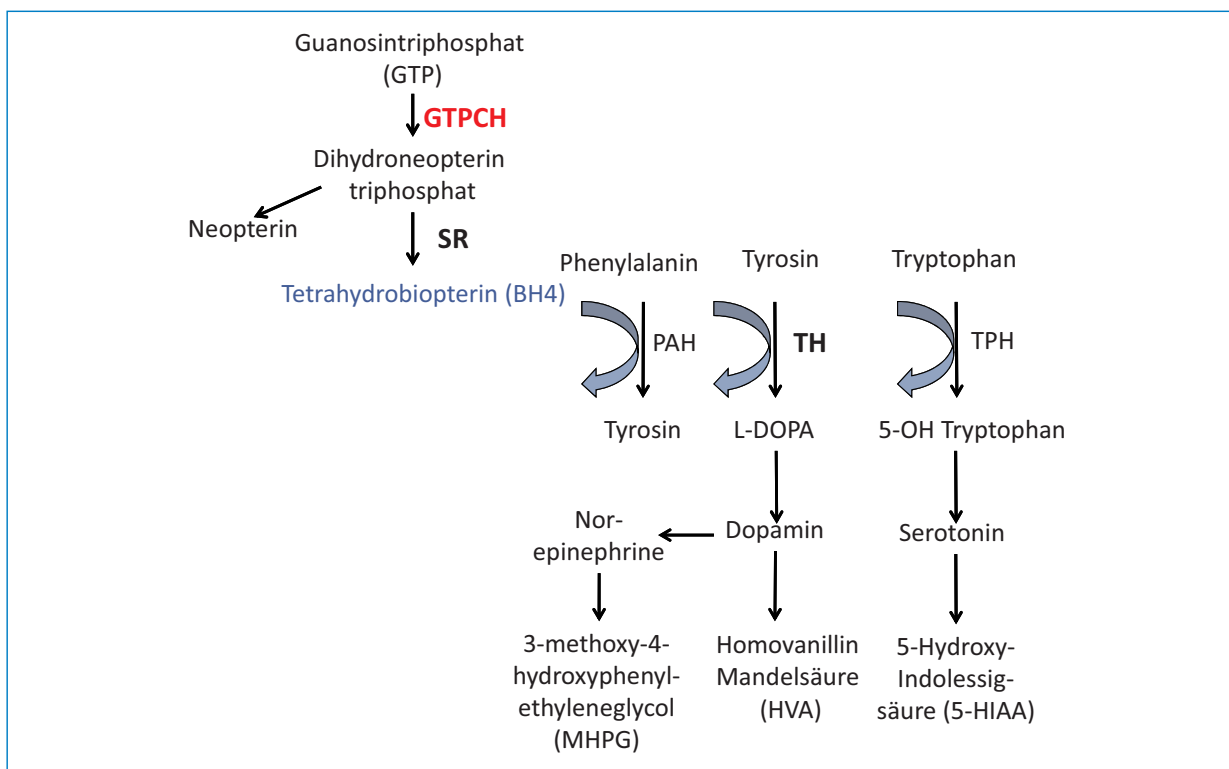


Figure 2

Étapes métaboliques de la synthèse dopaminergique et sérotoninergique.

GTPCH: guanosine triphosphate cyclohydrolase; SR: sépiaptérine réductase; TH: tyrosine hydroxylase.

Sur le plan génétique moléculaire, différentes mutations au niveau du gène GCH1 sur le chromosome 14q22.1–q22.2 peuvent être observées en cas de forme dominante, bien qu'au sein d'une famille, la même mutation est mise en évidence chez les membres symptomatiques et asymptomatiques. Des mutations présentant des variantes séquentielles (petite délétion/insertion intragénique, mutations faux sens, non-sens ou au niveau d'un site d'épissage) sont observées chez environ 60–70% des patients, des délétions d'exons ou de gènes entiers chez près de 10% [3]. Dans de rares cas, des mutations autosomiques récessives de GCH1 (mutations ponctuelles homozygotes ou hétérozygotes mixtes) sont également constatées. Pour cette forme récessive, les symptômes surviennent plus tôt que dans le cas de la forme dominante, et les patients présentent également souvent un handicap mental [5]. Une autre forme autosomique récessive du syndrome de Segawa est causée par des mutations (généralement mutations ponctuelles homozygotes) au niveau du gène de la tyrosine hydroxylase sur le chromosome 11p15.5 [6]. Pour cette forme, le liquide cérébro-spinal révèle des taux de 3-méthoxyphenyléthylène glycol (MPHG) et de HVA fortement réduits (fig. 2).

Diagnostic différentiel

Etant donné que la symptomatique de la dystonie de Segawa est très variable d'un patient à l'autre, nombre d'entre eux sont traités de manière inadéquate en raison d'une erreur de diagnostic. Du fait de l'augmentation du tonus au niveau des jambes, le diagnostic d'un trouble moteur cérébral (PC, le plus souvent diplégie spastique) est tout d'abord établi [7]. Toutefois, les symptômes de la CP ne présentent pas de variabilité diurne. La paraplégie spastique héréditaire, la neurodégénération associée aux pantothénates kinases et la maladie de Wilson représentent d'autres diagnostics différentiels. En raison des augmentations brusques du tonus, une épilepsie non traitable et, du fait de la malformation du pied, une neuropathie de Charcot-Marie-Tooth ont été considérées. Toutefois, cette dernière présente des réflexes tendineux affaiblis ou absents, contrairement à la dystonie de Segawa.

Traitement

La L-dopa représente le traitement de choix. Le dosage est de 20 mg/kg/jour pour la L-dopa sans inhibiteur de la décarboxylase ou de 4–5 mg/kg/jour pour la L-dopa avec inhibiteur de la décarboxylase. Le médicament

doit être administré à une faible dose initiale, qui sera augmentée lentement, car certains patients peuvent développer des mouvements choréiformes en cas d'augmentation trop rapide. Sous ce traitement, les symptômes disparaissent chez >90% des patients. Une réponse insuffisante est parfois constatée chez des patients atteints de dystonie d'action. Le cas échéant, le rétrocolis d'action ou les crises oculogyres peuvent être accentués [3]. Sous anticholinergiques, la dystonie s'améliore également, mais pas le tremblement. Chez les patients présentant une carence en tyrosine hydroxylase, qui ne répondent pas bien à la L-dopa, une administration complémentaire de sélegiline peut entraîner une amélioration significative [8].

Résumé

Les dystonies dopa-sensibles sont des maladies rares, mais généralement faciles à traiter. Chez les enfants, des malformations des pieds et des troubles de la marche, le plus souvent accentués le soir ou après une activité physique, attirent initialement l'attention. Pour les cas autosomiques dominants, le diagnostic peut être établi au vu de valeurs réduites de HVA, de néoptérine ou de bioptérine dans le liquide cérébro-spinal ou, sur le plan moléculaire-génétique, au vu de mutations dans le gène GCH1. Etant donné que la plupart des patients deviennent asymptomatiques sous traitement par la L-dopa, une étiologie diagnostique rapide est essentielle.

Correspondance:

Prof. Jürg Lütschg
Neuropediatrics UKBB
Im Kirschgarten 5
CH-4102 Binningen
[juerg.luetschg\[at\]unibas.ch](mailto:juerg.luetschg[at]unibas.ch)

Références

- 1 Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol.* 2006;5:780–90.
- 2 Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol.* 1976;14:215–33.
- 3 Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain & Development.* 2011;33:195–201.
- 4 Longo N. Disorders of biopterin metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:333–42.
- 5 Horvath GA, Stockert-Ipsiroglu G, Slvarinova-Zivkovic R, et al. Autosomal recessive GTP1 cyclohydrolase deficiency without Hyperphenylalaninemia. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2008;94:127–31.
- 6 Dionisi-Vici C, Hoffmann GF, Leuzzi V, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency with severe clinical course. *J Pediatr.* 2000;136:560–2.
- 7 Jan MMS. Misdiagnosis in Children with Dopa-responsive Dystonia. *Pediatric Neurology.* 2004;31:298–303.
- 8 Yosunkaya E, Karaca E, Seven M, Yüksel A. Marked improvement in Segawa Syndrome after L-Dopa and Selegiline Treatment. *Pediatr Neurol.* 2010;42:348–50.