Comment reconnaître sur le plan clinique et électrophysiologique une neuropathie héréditaire sans contexte familial ?

P. BOUCHE (*)

RÉSUMÉ : Il n'est pas rare qu'une neuropathie héréditaire se présente sous une forme sporadique. Le cas le plus fréquent est celui des polyneuropathies à présentation motrice pure ou à large prédominance motrice. Une neuropathie héréditaire de type Charcot-Marie-Tooth devra être évoqué si sont notés : scoliose et pieds creux, un déficit moteur distal avec amyotrophie en botte et en manchette, une discordance entre le degré de la gêne motrice d'une part et l'importance de l'amyotrophie ou de l'altération des tracés de détection d'autre part, une discordance entre l'altération marquée des potentiels sensitifs et la discrétion du déficit sensitif clinique et, dans les formes démyélinisantes, un ralentissement homogène de la conduction nerveuse entre segments distaux et proximaux (index de latence terminale normal), entre nerfs d'un même segment et entre axones d'un même nerf (absence de dispersion temporelle). Une neuropathie amyloïde doit être suspectée si la polyneuropathie est sensitivo-motrice, axonale, d'évolution subaiguë, avec signes de dysautonomie, mal perforant plantaire et/ou syndrome du canal carpien infra-clinique. Une neuropathie héréditaire par hypersensibilité à la pression s'exprime habituellement par un tableau de neuropathie multifocale avec ralentissement de la conduction nerveuse aux sites habituels de compression. Enfin, les polyneuropathies héréditaires sensitives pures sont très rares et posent rarement de problème diagnostique.

HOW TO CLINICALLY AND ELECTROPHYSIOLOGICALLY DIAGNOSE HEREDITARY POLYNEUROPATHIES WITHOUT A FAMILY HISTORY ?

SUMMARY : Sporadic cases of hereditary neuropathies are not uncommon. The most frequent clinical pictures are purely or predominantly motor neuropathies. A hereditary neuropathy of Charcot-Marie-Tooth should be suspected in the following situations: presence of scoliosis and pes cavus, distal weakness with forearm and leg distal muscle atrophy, discrepancy between relatively mild motor deficit and severe atrophy or markedly reduced spatial recruitment on needle EMG examination, severely altered sensory nerve action potentials with subtle sensory symptoms and, in the demyelinating type, homogenous slowing of nerve conduction in distal and proximal segments (normal terminal latency index), and between nerves of a same region or between axons of the same nerve (absence of temporal dispersion). Amyloid neuropathy should be considered in case of axonal sensori-motor polyneuropathy of subacute course, with autonomic dysfunction, plantar ulcers and/or subclinical carpal tunnel syndrome. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies usually gives a picture of multifocal neuropathy with nerve conduction slowing at usual compression sites. Finally, purely sensory hereditary neuropathies are rare and seldom cause diagnostic problems.

KEY WORDS : ***hereditary neuropathies - amyloid neuropathies - EMG - nerve conduction studies***

Le diagnostic d'une forme sporadique de neuropathie héréditaire est fréquent en pratique courante. Qu'il s'agisse de formes motrices, sensitives, sensitivo-motrices ou multifocales, l'usage est, par l'interrogatoire, de recueillir le maximum de données susceptibles d'étayer le diagnostic de neuropathie héréditaire. Cela est parfois aisé devant une histoire de neuropathie remontant à la petite enfance ou encore par la mise en évidence d'éléments du passé très évocateurs, mais quelque peu oubliés. Il faut en effet toujours interroger de façon précise et non générale, exemple : les performances physiques à l'école telles monter à la corde, sauter en hauteur. Ou encore l'existence de crampes fréquentes depuis de nombreuses années, ou encore une certaine facilité à faire des entorses de chevilles, tous éléments pouvant faire suspecter une histoire ancienne dans un contexte pourtant de neuropathie d'installation récente. Bien sûr, lorsqu'il y a doute, l'examen de membres de la famille peut se révéler décisif. C'est pourtant hors de ce contexte qu'il faut, par l'examen clinique et électroneuromyographique (ENMG), tenter d'obtenir le plus d'informations permettant d'évoquer le diagnostic de neuropathie héréditaire.

La situation paraît différente selon que l'on est en présence d'une neuropathie motrice ou à large prédominance motrice, d'une neuropathie sensitive pure, d'une neuropathie sensitivo-motrice ou encore d'une neuropathie multifocale. Nous ne traiterons pas ici du diagnostic des formes motrices pures entrant dans le cadre des amyotrophies spinales, à l'exception des cas de polyneuropathies d'origine spinale des affections de type Charcot-Marie-Tooth (CMT).

Le diagnostic génétique des affections héréditaires a fait ces dernières années de tels progrès qu'il est difficile, voire impossible, d'être à jour des différentes formes de neuropathies héréditaires. Il n'est pas une semaine sans une nouvelle contribution au corpus déjà très dense des neuropathies génétiques, notamment celles de type CMT, mais aussi des neuropathies amyloïdes (de nouvelles mutations de la transthyrétine sont publiées régulièrement) et de diverses neuropathies génétiques dues à des anomalies métaboliques. Il reste encore bien des gènes à découvrir et des mécanismes à élucider.

(*) Service de Neurophysiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Le rôle du clinicien électromyographiste, après une période de flottement, revient au premier plan. C'est à lui, s'aidant d'aspects cliniques et ENMG, qu'échoit la rude tâche de retenir, parmi les neuropathies héréditaires, celles qui justifient une étude génétique.

LES POLYNEUROPATHIES À PRÉSENTATION MOTRICE PURE OU À LARGE PRÉDOMINANCE MOTRICE

C'est une situation parmi les plus fréquentes, tout du moins celle où le diagnostic de neuropathie héréditaire se pose le plus souvent même devant des cas sporadiques (1)

ASPECTS CLINIQUES

L'installation rapide ou récente de symptômes et signes moteurs d'une neuropathie ne vont pas à l'encontre du diagnostic de neuropathie héréditaire.

La situation la plus fréquemment rencontrée est celle d'un déficit moteur distal des membres inférieurs. Le déficit et l'amyotrophie peuvent évoluer de pair, mais la discordance entre le degré de la gêne motrice et l'amyotrophie doit être prise en considération. Dans les neuropathies héréditaires type CMT, il existe souvent une remarquable tolérance et une très bonne adaptation au déficit moteur, contrairement aux neuropathies acquises où un déficit rapidement installé s'accompagne d'une gêne motrice correspondante. La topographie du déficit et surtout de l'amyotrophie est aussi source d'information. Dans les neuropathies type CMT, l'amyotrophie prend volontiers un aspect bien particulier d'atrophie en botte avec mollets de coq, et remontant au tiers inférieur de la cuisse. Il n'est pas rare dans les neuropathies type CMT que les patients ignorent qu'ils sont atteints d'une affection du système nerveux périphérique et mènent souvent une vie socio-professionnelle normale.

L'atteinte motrice des membres supérieurs est rare dans les neuropathies acquises, elle signe généralement l'existence d'une forme sévère. Dans les neuropathies type CMT, elle n'est pas rare, souvent bien tolérée et prenant l'aspect d'atrophie en manchette.

Dans ces formes motrices, le déficit sensitif est habituellement discret, voire absent.

Les réflexes tendineux sont abolis ou très faibles. Il n'est cependant pas exceptionnel d'observer la persistance de réflexes tendineux, parfois vifs, aux membres inférieurs dans le cas de neuropathies type CMT.

Enfin certains éléments sont évocateurs de neuropathie héréditaire type CMT tels : une scoliose, des pieds creux.

Il faudra chercher attentivement la présence d'hypertrophie nerveuse (en cas de neuropathie démyélinisante) et d'anomalies pupillaires.

ASPECTS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES

Ils sont d'une grande importance surtout dans les formes de neuropathies héréditaires où manquent les aspects cliniques habituels caractéristiques.

Étude de la conduction nerveuse motrice :

Schématiquement deux situations se présentent :

– Les vitesses de conduction nerveuse motrice sont très diminuées, en faveur d'une neuropathie démyélinisante. Plusieurs éléments sont très évocateurs d'une neuropathie héréditaire type CMT (2). Le ralentissement homogène de la conduction (ex : 20 m/s sur un nerf médian, idem sur l'autre et à peu près du même ordre sur les deux nerfs ulnaires), ralentissement identique en distal et proximal avec un allongement des latences distales motrices proportionnel au degré de ralentissement proximal (index de latence terminale identique à celui des sujets normaux). Il n'y a pas de bloc de conduction ni de dispersion temporelle. L'aspect du potentiel évoqué moteur distal est identique à celui obtenu chez un sujet normal, si ce n'est que l'amplitude est réduite en fonction de la perte axonale. Malgré l'absence fréquente d'atteinte des membres supérieurs, les vitesses de conduction sont réduites de façon marquée. Par ailleurs, il est souvent impossible d'obtenir une réponse aux membres inférieurs. Les nerfs sont souvent difficiles à stimuler, l'intensité et surtout la largeur du choc électrique doivent être largement augmentées. Enfin, il faut signaler de nouveau qu'il n'existe pas de corrélation entre le degré de déficit moteur et le ralentissement de la conduction nerveuse motrice.

La constatation de vitesses de conduction de l'ordre de 20m/s aux membres supérieurs est ainsi évocatrice de neuropathie de type CMT1 (tableau I). Des valeurs de vitesse inférieures peuvent faire évoquer plutôt une maladie de Dejerine Sottas ou des formes particulières de CMT1 ou des formes récessives (3).

– Les vitesses de conduction sont normales ou sub-normales. Cette situation est plus délicate. Il n'existe pas d'élément en faveur d'une neuropathie héréditaire. La perte axonale caractéristique de la neuropathie axonale ne diffère pas de celle observée dans les neuropathies acquises. Dans

Tableau I – Les neuropathies héréditaires type Charcot-Marie-Tooth (CMT)

	Gène	Locus	Age de début	Signes particuliers	VCM (m/s)	Commentaires
CMT1 : démyélinisant autosomique dominant - 15/100.000						
CMT1A	PMP22	17p11	1ère décade ou plus	FH, sporadique : 20%	15-30	70% des CMT1
CMT1B	P0	1q22	1ère décade, rare > 30 ans	FH, plus sévère	< 20	Nombreuses mutations
CMT1C	LITAF	16p13	2ème décade	FH	15-25	2 familles
CMT1D	EGR2	10q21	2ème décade	FH	25-40	
CMT1E	P0	1q22	Tardif	Surdité associée	Comme CMT1B?	
CMT1F	NFL	8p21	< 13 ans	FH, parfois sévère	15-38	
CMT2 : axonal autosomique dominant - 7/100.000						
CMT2A	KIF1B	1p36	Variable : 1 à 50	FH variable, formes tardives	> 38	Plusieurs mutations
CMT2B	RAB7	3q13	2-3ème décade	FH + acropathie ulcéro-mutilante	> 38	Quelques familles
CMT2C	-	12q23	<1ère décade	M Sup, diaphragme, cordes vocales	> 50	Quelques familles
CMT2D	GARS	7p14	15-30 ans	M Sup > M Inf	> 50	Quelques familles
CMT2E	NFL	8p21	2-3ème décade	FH, assez lent	> 40	1 famille russe
CMT2F	-	7q11	15-25 ans	FH, lent	> 40-50	1 famille russe
CMT2G	-	3q13	-	Forme proximale ?		
CMT2I	P0	1q22	30-70 ans	FH		
CMT2J	P0	1q22	30-70 ans	Pupilles + surdité	> 40	
CMT4 : démyélinisant récessif						
CMT4A	GDAP1	8q13	< 2 ans	FS	25-35	Familles tunisiennes
CMT4B	MTMR2	11q22.1	< 4 ans	FS	9-20	Italie, tomacula, myéline repliée
CMT4B2	MTMR13	11p15	1-2ème décade	Variable	15-30	Turquie, Tunisie, Japon ?, Maroc, tomacula
CMT4C	KIAA	5q23	1-10 ans	Scoliose précoce - Problème respiratoire - Lent	10-34	Algérie, Tunisie, Maroc, *outfolds*
CMT4D (Lom)	NDRG1	8q24	1-10 ans	M Sup - M Inf - Surdité	9-20	Gypsies
CMT4E	EGR2	10q21	< 1 an	Sévère, type Dejerine Sottas	< 10	
CMT4F	Periaxine	19q13	< 7 ans	FS type Dejerine Sottas, Ataxie	< 10 (souvent absent)	Plusieurs familles (Liban,…)
Axonale. CMT récessif. AR-CMT2						
AR-CMT2A	Lamine	1q21.2	2ème décade	FH avec atteinte proximale	> 40	Familles d'Afrique du Nord
AR-CMT2B	-	19q13.3	30-40 ans	M Sup - M inf	40-60	1 famille du Costa Rica
AR-CMT avec raucité de la voix	GDAP1	8q21.1	< 2 ans	Paralysie cordes vocales	40-50	Familles espagnoles

AR-CMT (CMT2C) avec signes pyramidaux	-	8q21.3	4-8 ans	Syndrome pyramidal	< 50	Familles tunisiennes
CMTX : forme sévère dominante						
CMTX1	Connexine 32 (> 240 mutations)	Xq13.1	mâle < 20 ans	Variable	Variable 20-50 parfois hétérogène	Axonal à démyélinisant
CMTX (??)	-	Xq24	< 5 ans	Retard mental, surdité	35-55	1 famille
CMTX2 récessif	-	-	1ère décade	-	-	-
Dejerine Sottas (CMT3 – HMSN III)						
DSS.A	PMP22, mutations	17	< 3 ans	FS, pupille, ataxie, scoliose	< 12	
DSS.B	P0, mutations	1q22		Id	< 12	
DSS.C	-	8q23		Id	< 12	1 famille Iowa
DSS (CMT4F)	Periaxine	19q13		Id	< 12	
DSS	EGR2	10q21		Id	< 12	
DSS (CMT1F)	NFL	8p21		Id	< 12	

FH : FORME HABITUELLE ; FS: FORME SÉVÈRE ; M INF : MEMBRE INFÉRIEUR ; M SUP : MEMBRE SUPÉRIEUR ; VCM : VITESSE DE CONDUCTION MOTRICE

TABLEAU II – NEUROPATHIES SENSITIVES ET AUTOSOMIQUES HÉRÉDITAIRES (HSAN)

	Hérédité	Gène	Locus	Age de début	Signes particuliers	Commentaires
HSAN I	AD	SPTLC1	9q22	2ème décade	Perte axone de petit diamètre acropathie ulcéro-mutilante	Forme la plus fréquente des HSAN
HSAN II	AR	-	-	Congénital, rares formes plus tardives	Perte des fibres de gros diamètre	Très rare
HSAN III (Riley-Day)	AR	IKBKAP	9q31	Congénital	Importants troubles dysautonomiques, perte axones moyen et petit diamètres	Touche les juifs askhénases
HSAN IV	AR	TRKA/NGF	1q21	Congénital	Perte des fibres de la douleur (C) anhidrose	
HSAN V	AR	-	-	Congénital	Insensibilité à la douleur	Potentiels sensitifs normaux

ces dernières, le déficit moteur est souvent plus directement proportionnel au degré de perte axonale et, ainsi, à la réduction de l'amplitude du potentiel évoqué moteur distal.

Il est des cas où les vitesses de conduction sont dites intermédiaires. Cela peut être observé dans certaines neuropathies type CMT (CMTX). Ou encore les vitesses de conduction ne sont pas réduites de façon homogène et il peut exister des aspects de dispersion temporelle, voire de bloc de conduction (CMTX).

Étude de la conduction sensitive

Elle présente aussi un grand intérêt. Dans de nombreux cas, les patients n'ont pas de plainte sensitive ou bien celle-ci est très discrète.

La discordance entre cette discrétion ou absence de troubles sensitifs et l'altération marquée des potentiels sensitifs est très évocatrice de neuropathie évoluant depuis de nombreuses années et ainsi de neuropathie héréditaire, surtout de type CMT.

Dans les formes de type CMT1, il est très fréquent de n'obtenir aucune réponse sensitive aux membres supérieurs comme aux membres inférieurs alors même que les patients n'ont aucun signe ou symptôme sensitif. Dans les neuropathies type CMT2, les potentiels sensitifs sont moins altérés, mais le contraste entre altération des sensitifs et aspect clinique reste franc. Cette constatation est ainsi de très grande valeur dans l'exploration d'une polyneuropathie, car il n'existe pas d'autre exemple de la sorte en pathologie nerveuse périphérique.

Examen électromyographique (EMG)

Il apporte aussi des éléments évocateurs. Dans les neuropathies acquises, surtout si elles sont d'installation récente, il existe généralement une bonne correspondance entre le déficit moteur et la constatation d'une perte en unités motrices ou encore de bloc de conduction. Un patient présentant un tracé simple accéléré dans les muscles jambiers antérieurs, présente généralement un déficit moteur franc des releveurs du pied. En revanche, il est habituel, dans les neuropathies héréditaires de type CMT, d'observer un contraste net entre le déficit moteur très modéré accompagné d'une très bonne tolérance à l'effort et les aspects de l'EMG à l'effort où l'on note souvent un tracé très pauvre. La réinnervation chronique entraîne alors des aspects particuliers faits de potentiels d'unité motrice géants, témoignant d'une bonne qualité de réinnervation.

Au repos, une autre caractéristique des neuropathies héréditaires de type CMT est la fréquence avec laquelle on observe un mélange d'activité de type dénervation (fibrillations et potentiels lents) et de salves pseudo-myotoniques témoignant généralement d'un processus neurogène chronique et ancien, sans pour autant que la neuropathie ait une allure évolutive marquée.

LES POLYNEUROPATHIES SENSITIVES PURES

Les neuropathies sensitives héréditaires sont très rares et il est très inhabituel d'être confronté en pratique courante à de tels problèmes diagnostiques (4).

ASPECTS CLINIQUES

Ils diffèrent selon les modalités sensitives intéressées. Dans les neuropathies avec maux perforants plantaires, les alternatives diagnostiques sont peu nombreuses. Dans les formes acquises, on retient essentiellement les neuropathies diabétiques, alcooliques et lépreuses. Sous nos climats, c'est bien évidemment les deux premières qui sont les plus fréquentes. Le mal perforant plantaire est généralement dû à une atteinte des fibres de petit diamètre ou amyéliniques. La forme la plus fréquente de neuropathie héréditaire sensitive est le type I (tableau II).

L'atteinte des fibres de plus gros diamètre et notamment des fibres proprioceptives entraîne une neuropathie ataxiante dont les formes héréditaires sont exceptionnelles (mitochondriopathie).

Quelle que soit la présentation clinique, il est utile de chercher des signes associés : moteurs, dysautonomiques ou extra neurologiques.

ASPECTS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES

La conduction motrice est habituellement normale et les potentiels sensitifs sont absents.

Il est utile d'étudier le système nerveux autonome : réflexe cutané sympathique (RCS), variations de l'espace R-R (neuropathies héréditaires avec signes dysautonomiques : amylose ou HSAN). Il est également utile de chercher un syndrome du canal carpien infra-clinique (amylose).

L'électromyogramme est généralement normal, sans grande particularité.

LES POLYNEUROPATHIES SENSITIVO-MOTRICES

Lorsque l'atteinte motrice et sensitive évoluent de façon concomitante, il peut encore s'agir de formes de type CMT, mais le diagnostic que l'on doit évoquer est celui de neuropathie amyloïde, surtout si l'installation des troubles est récente (1 à 3 ans). En effet, les formes tardives de neuropathie amyloïde héréditaire ne sont pas rares (5). Elles sont volontiers sporadiques et donc de diagnostic difficile.

ASPECTS CLINIQUES

La neuropathie évolue rapidement avec un déficit moteur distal des membres inférieurs, parfois proximal. Les troubles sensitifs sont toujours présents et très évocateurs s'il existe une dissociation avec prédominance des altérations des petites fibres et mal perforant plantaire.

L'atteinte clinique du système nerveux autonome est aussi un élément diagnostique majeur.

ASPECTS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES

Les vitesses de conduction motrice sont normales ou peu diminuées, selon l'intensité de la perte axonale. On note souvent un syndrome du canal carpien infra-clinique. Les potentiels sensitifs sont altérés.

L'électromyogramme confirme généralement l'intensité de l'atteinte axonale avec signes de dénervation active.

Enfin, il existe fréquemment des signes d'atteinte du système nerveux autonome (RCS et espace R-R).

LES NEUROPATHIES MULTIFOCALES

Elles se résument aux neuropathies héréditaires par hypersensibilité à la pression. Le diagnostic est généralement aisé dans les formes typiques. Dans les formes pauci symptomatiques ou encore dans les formes plus diffuses, l'examen ENMG apporte des éléments décisifs. Il montre d'importantes altérations multifocales de la conduction nerveuse motrice et sensitive, notamment dans des territoires cliniquement épargnés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boerkel CF, Takashima H, Garcia CA, et al. — Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies : mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol*, 2002, **51**, 190-201.
2. Lewis RA, Sumner AJ, Shy ME. — Electrophysiological features of inherited demyelinating neuropathies : a reappraisal in the era of molecular diagnosis. *Muscle Nerve*, 2000, **23**, 1472-1487.
3. Planté-Bordeneuve V, Said G. — Dejerine-Sottas disease and hereditary demyelinating polyneuropathy of infancy. *Muscle Nerve*, 2002, **26**, 608-621.
4. Nagasako EM, Oaklander AL, Dworkin RH. — Congenital insensitivity to pain : an update. *Pain*, 2003, **101**, 213-219.
5. Hund E, Linke RP, Willig F, et al. — Transthyretine-associated neuropathic amyoidosis. Pathogenesis and treatment. *Neurology*, 2001, **56**, 431-435.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Docteur Pierre Bouche, Département de Neurophysiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. E-mail : pierre.bouche@psl.ap-hop-paris.fr