

LA NEUROPATHIE AVEC HYPERSENSIBILITÉ HÉRÉDITAIRE À LA PRESSION OU NEUROPATHIE TOMACULAIRE

F. TINANT (1), B. ZEEVAERT (1), H. BENKIRANE (2), L. LAURENT (3), F. WANG (4)

RÉSUMÉ : La neuropathie avec hypersensibilité héréditaire à la pression se caractérise par des accès récurrents de paralysie indolore au niveau de divers nerfs susceptibles d'être comprimés. Cette affection reste sous-estimée car habituellement d'évolution bénigne et parfois méconnue du patient lui-même. Le diagnostic est évoqué par la clinique et les données électrophysiologiques (neuropathie périphérique avec démyélinisation prédominant aux sites de compression nerveuse) et confirmé par l'étude moléculaire démontrant généralement une délétion d'un des allèles codant pour la protéine PMP 22 au niveau du locus p11.2 du chromosome 17.

OBSERVATION CLINIQUE

Un patient âgé de 35 ans, consulte le service de Médecine Physique en 1999 en raison de douleurs de l'avant-pied gauche évoluant depuis plusieurs mois avec recrudescence nocturne. Juriste de formation, il pratique le vélo 3 fois par semaine. Il ne fume pas et ne boit pas d'alcool.

Antécédents personnels : apparemment sans particularité. Néanmoins sur interpellation, on note qu'à l'âge de 15 ans, le patient a présenté un épisode d'endormissement et d'insensibilité du pied droit associés à des difficultés pour jouer au football. Il se plaignait également très fréquemment de l'endormissement de l'auriculaire droit.

Antécédents héréditaires : son père, décédé d'un lymphome non hodgkinien à l'âge de 62 ans, présentait souvent des accès de pied tombant à droite avec difficultés à la marche.

L'examen clinique met en évidence des pieds creux du 3^{ème} degré à gauche, du 2^{ème} degré à droite avec une arche interne très creuse. Il existe une douleur au niveau du 2^{ème} espace interdigital du pied gauche laissant suspecter un syndrome de Morton. Cependant, l'examen podoscopique ainsi que l'anamnèse du blessé incitent le médecin spécialiste à demander un examen électroneuromyographique (ENMG) des membres inférieurs.

L'ENMG montre des signes évocateurs d'une polyneuropathie sensitivo-motrice avec démyélinisation modérée non homogène, prédominant aux sites habituels de compression nerveuse (nerf médian au poignet, nerf cubital au coude, nerf sciatique poplité externe à la tête du péroné et à la cheville).

(1) Résident-spécialiste, (2) Assistante, (3) Consultant, (4) Chef de Service associé, Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur et d'Electroneuromyographie.

PRESSURE PALSY OR TOMACULOUS NEUROPATHY

SUMMARY : Hereditary neuropathy liability to pressure palsies is characterized by recurring accesses of painless paralysis at the level of various nerves likely to be compressed. This affection remains underdiagnosed because of its usually benign course, sometimes without any symptom. The diagnosis is supported by clinical and electrophysiological data associated with, in the majority of patients, a deletion of one of the alleles coding for protein PMP 22 on the level of the locus 17p11.2.

KEYWORDS : Pressure palsies - Tomaculous neuropathy – Inherited autosomal dominant neuropathy

Ce tableau clinique et électrophysiologique évoque une neuropathie avec hypersensibilité héréditaire à la pression. Ce diagnostic est confirmé par l'*étude cytogénétique* démontrant que l'intéressé ne porte qu'une copie du locus D17S122 (situé en 17p11.2).

HISTORIQUE

La neuropathie avec hypersensibilité héréditaire à la pression, ou Hereditary Neuropathy Liability to Pressure Palsies (HNLPP) pour les anglo-saxons, est décrite initialement en 1947 par De Jong (1) qui avait observé une famille de cultivateurs de pommes de terre présentant une paralysie des releveurs du pied suite à une neuropathie du SPE favorisée par l'accroupissement prolongé. Staal et coll. en 1965 (2) décrivaient la même affection chez des planteurs de tulipes. Earl et coll. en 1964 (3) apporteront également leur contribution par la description d'observations similaires au sein d'une même famille sur plusieurs générations. Ces auteurs étudieront les altérations de la conduction nerveuse aux niveaux habituels de compression, non seulement chez les patients atteints, mais également chez les sujets asymptomatiques afin de détecter les porteurs sains de la délétion. A partir de 1975, plusieurs auteurs confirmèrent l'affection en rapportant quelques séries de patients avec étude clinique, électrophysiologique, voire histopathologique (4-6).

DÉFINITION

La neuropathie périphérique de type HNLPP constitue une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante caractérisée par des mononeuropathies récurrentes indolores au niveau de nerfs susceptibles de subir une compression prolongée.

Elle est associée à une délétion d'un des allèles au niveau du locus p11.2 du chromosome 17 qui code la synthèse de la protéine PMP 22 de la myéline périphérique (7-9).

On parle également de neuropathie tomaculaire par référence aux images histologiques en "saucisse" (*tomaculum* en latin) des fibres myélinisées.

Cette neuropathie reste probablement sous-estimée. En effet, un tiers des patients porteurs de la délétion sont asymptomatiques (10). L'évolution de l'affection typique est, par ailleurs, très fréquemment bénigne, n'amenant dès lors le patient que très rarement à consulter. Comme pour le cas clinique rapporté dans cet article, c'est souvent à la faveur d'un examen pour un autre motif de consultation, que l'affection est découverte.

Enfin, il existe de multiples formes atypiques qui peuvent être malencontreusement rattachées à d'autres entités neurologiques (ex. : polyradiculonévrite chronique, maladie de Charcot-Marie-Tooth).

MODE DE PRÉSENTATION TYPIQUE

L'affection est plus fréquemment diagnostiquée chez l'homme (1,3 homme/1 femme), vraisemblablement en raison d'une plus grande exposition aux microtraumatismes professionnels (6).

Premier symptôme

80 % des patients présentent leur premier accès de paralysie avant 30 ans (23 ans en moyenne) (6). Le début peut cependant être plus précoce; certains cas ont été décrits même à la naissance (11).

L'affection touche le plus fréquemment le nerf sciatique poplité externe (SPE), le plexus brachial, le nerf cubital, le nerf radial, le nerf médian. Plus rarement, peuvent être lésés les nerfs crâniens (facial ou trijumeau) (12), circonflexe, grand dentelé, interosseux antérieur. Dans 10 à 50 % des cas, l'affection se manifeste uniquement par des paresthésies isolées.

Il n'est pas rare que les paralysies surviennent après divers épisodes de paresthésies posturales récidivantes (10). Typiquement, dans 70 % des cas, la paralysie s'installe brutalement, de façon totalement indolore, soit le matin au réveil (plexus brachial, nerf radial), soit dans les suites du maintien prolongé d'une position d'accroupissement (nerf SPE), ou d'un appui persistant éventuellement peropératoire (nerf cubital). Habituellement, le patient peut préciser les posi-

tions au cours desquelles surviennent les paralysies. Parfois, le traumatisme étiologique apparaît minime, oublié par le patient ou encore absent (10). L'amaigrissement constitue également un facteur favorisant.

Evolution de l'affection.

La durée de l'épisode de parésie ou de paralysie est souvent courte (de quelques heures à quelques mois) et la récupération s'effectue en général complètement sans séquelle, à l'exception de 15 % des cas où l'on note la persistance d'une amyotrophie dans le territoire nerveux concerné (6).

Les patients avec une HNLPP présentent en moyenne 2 accès de paralysie (48% des cas ont plus de 2 épisodes) (10).

Signes cliniques associés.

Dans 12 à 21 % des cas, on retrouve une aréflexie globale et, plus fréquemment, une aréflexie achilléenne isolée (37 à 54 %) (6, 13). On relève des pieds creux dans 18 à 47 % des cas (5, 6, 13). Scolioses, pectus cavus et surdité sont également décrits (5,6).

FORMES CLINIQUES PARTICULIÈRES

Formes asymptomatiques

Formes révélées par l'ENMG, dont les anomalies sont aussi marquées que chez les sujets symptomatiques. Au sein des familles atteintes, le pourcentage des sujets asymptomatiques demeure élevé : entre 20 et 38 % selon les études (5, 6, 13).

Formes atypiques

- Association à des myoclonies et un syndrome des orteils sans repos (14);
- Atteinte proximale touchant le nerf spinal ou le nerf musculocutané (15);
- Forme polyneuropathique sans attaque paroxystique, pouvant en imposer pour une autre neuropathie héréditaire (maladie de Charcot-Marie-Tooth) ou acquise dysimmune (polyradiculonévrite chronique). Le diagnostic est parfois rectifié plusieurs années plus tard par une étude électrophysiologique, l'histopathologie ou par l'analyse moléculaire (16).

ASPECTS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES

Il s'agit d'anomalies électrophysiologiques diffuses, prédominant aux sites de compression chez tous les porteurs de la mutation, qu'ils soient symptomatiques ou non (3).

La première anomalie, disproportionnée par rapport aux plaintes, est l'allongement de la latence distale motrice et de la latence distale sensitive des deux nerfs médians (syndrome du canal carpien) (3).

Pour retenir le diagnostic d'HNLPP, il faut, outre un syndrome du canal carpien bilatéralement, au moins un ralentissement de la vitesse de conduction motrice du nerf cubital au coude, ou d'un des deux nerfs SPE à la tête du pérone, ou un allongement de la latence distale motrice du nerf SPE à la cheville (10).

On observe également une perte d'amplitude des potentiels évoqués sensitifs distaux (nerfs suraux et péroneiers superficiels), même en l'absence de plaintes sensitives (10).

Le bloc de conduction est rare (14 % sur le nerf cubital au coude, 12 % sur le nerf SPE à la tête du pérone) (6); mais il est habituel d'en retrouver chez les patients présentant une paralysie clinique.

ASPECT GÉNÉTIQUE

Cette affection se transmet sur un mode autosomique dominant à expression variable. Chance et coll. en 1993 (17) démontrent l'existence d'une délétion de grande taille (1,5 mB) au niveau de la partie distale du chromosome 17 au site 11.2, où se situe le gène codant pour la synthèse de la protéine PMP 22 de la myéline périphérique. Cette protéine paraît impliquée dans le contrôle de l'épaisseur et de la stabilité de la myéline (9).

Cette délétion trouve généralement son origine dans un phénomène de crossing-over méiotique déséquilibré et apparaît dans plus de 80 % des cas (18). Plus récemment, ont été mises en évidence des mutations ponctuelles du gène codant pour la protéine PMP 22 (19). Enfin, dans certaines familles présentant un phénotype HNLPP, aucune délétion ou mutation du gène codant pour la protéine PMP 22 n'est retrouvée (20).

Le diagnostic moléculaire remplace actuellement la biopsie nerveuse dans la mise au point diagnostique de ces patients.

ASPECTS NEUROPATHOLOGIQUES

Tomacules

Les aspects histologiques, notamment les images de renflement en "saucisse" de la gaine de myéline, ont été initialement décrits par Behse et coll. en 1972 (21) et dénommées ensuite "tomacula" par Madrid et Bradley en 1975 (22). Ces tomacules expriment une hyper-

myélinisation avec épaississements focalisés de la gaine de myéline au niveau des segments d'internodes des fibres nerveuses périphériques sensitives et motrices. Elles touchent 25 % des internodes et 12 à 65 % des fibres nerveuses dans les HNLPP (4). Elles ne sont pas spécifiques de l'affection puisque ces images se retrouvent également, avec une moindre fréquence (moins de 5 % des fibres) dans d'autres neuropathies (maladie de Charcot-Marie-Tooth, neuropathie induite par le cisplatine, neuropathie associée à une gammopathie monoclonale à IgM) (10, 23).

A l'inverse, l'aspect caractéristique de renflement myélinique n'est parfois pas retrouvé. Plusieurs cas de patients présentant une HNLPP sur le plan génétique sans tomacule à l'analyse histologique sont rapportés (24).

Caractéristiques des fibres myélinisées

La densité totale des fibres myélinisées est normale. Il existe cependant une perte prédominante des fibres de grand diamètre et une augmentation des fibres myélinisées de petit diamètre. La longueur et l'épaisseur des internodes sont irrégulières. Il n'y a pas de lésion axonale à l'exception d'aspect de striction dans la zone des épaississements (4, 21).

CONCLUSION

La neuropathie héréditaire par hypersensibilité à la pression est une affection connue depuis plusieurs décennies, mais elle reste largement sous-estimée. Elle s'exprime cliniquement par des déficits montronculaires, le plus souvent réversibles et indolores, touchant des nerfs susceptibles d'être comprimés au niveau de certains sites anatomiques particuliers. L'étude électrophysiologique caractéristique démontre une atteinte démyélinisante sensitivo-motrice prédominant aux sites habituels de compression nerveuse. L'étude histologique spécifique montre habituellement des renflements myéliniques (tomacules) traduisant un processus d'hyper-myélinisation par dérèglement du contrôle de l'épaisseur et de la stabilité de la myéline dans lequel la protéine PMP 22 paraît impliquée. Cette dernière codée au niveau du locus p11.2 du chromosome 17 est l'objet d'une délétion dans 80 % des cas. La réalisation d'une biopsie nerveuse ne paraît plus indispensable au diagnostic puisque l'examen électrophysiologique permet d'affirmer ou de faire soupçonner le diagnostic qui sera confirmé ensuite par la biologie moléculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. De Jong JGY.— Over families met hereditaire dispositie tot het optreden van neuritiden gecorreleerd met migraine. *Psychiat Neurol Bl*, 1947, **50**, 60-76.
2. Staal A, De Weerdt CJ, Went LN.— Hereditary compression syndrome of peripheral nerves. *Neurology*, 1965, **15**, 1008-1017.
3. Earl CJ, Fullerton PM, Wakefield GS, et al.— Hereditary neuropathy, with liability to pressure palsies. *Quart J Med*, 1964, **33**, 481-498.
4. Pelissier JF, Pouget J, De Victor B, et al.— Neuropathie tomaculaire - étude histopathologique et corrélations électrocliniques dans 10 cas. *Rev Neurol (Paris)*, 1987, **143**, 4, 263-278.
5. Verhagen W, Gabreëls-Festen AAWM, Van Wensen PJM, et al.— Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies : a clinical, electroneurophysiological and morphological study. *J Neurol Sci*, 1993, **116**, 176-184.
6. Mouton P, Tardieu S, Gouider R, et al.— Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. *Neurology*, 1999, **52**, 1440-1446.
7. Gouider R, Le Guern E, Gugenheim M, et al.— Clinical, electrophysiologic, and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion. *Neurology*, 1995, **45**, 2018-2023.
8. Pareyson D, Scaioli V, Taroni F, et al.— Phenotypic heterogeneity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome 17p11.2-12 deletion. *Neurology*, 1996, **46**, 1133-1137.
9. Sindou Ph, Vallat JM.— Les principales protéines de la myéline périphérique : leurs fonctions et leurs anomalies dans les neuropathies héréditaires. *Rev Neurol (Paris)*, 2000, **156**, 920-924.
10. Bouche P, Mouton Ph, Gouider R, et al.— Neuropathie héréditaire par hypersensibilité à la pression. *Rev Neurol (Paris)*, 2000, **156**, 915-919.
11. Gabreëls-Festen AAWM, Gabreëls FJM, Joosten EMG, et al.— Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood. *Neuropediatrics*, 1992, **23**, 138-143.
12. Drouet A, Guilloton L, Latour P, et al.— Paralysie faciale récidivante au cours d'une neuropathie héréditaire sensible à la pression. *Presse Méd*, 2000, **29**, 655.
13. Lenssen PPA, Gabreëls-Festen AAWM, Valentijn LJ, et al.— Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Phenotypic differences between patients with the common deletion and a PMP22 frame shift mutation. *Brain*, 1998, **121**, 1451-1458.
14. Shaibani A, Gooch C, Harati Y.— Moving toes and myoclonus associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP). *Muscle Nerve*, 1997, **20**, 881-883.
15. Felice KJ, Leicher CR, DiMario FJJr.— Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood. *Pediat Neurol*, 1999, **21**, 818-821.
16. Malandrini A, Guazzi GC, Federico A.— Sensory-motor chronic neuropathy in two siblings : atypical presentation of tomaculous neuropathy. *Clin Neuropathol*, 1992, **11**, 318-322.
17. Chance PF, Alderson MK, Leppig KA, et al.— DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell*, 1993, **72**, 143-151.
18. Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, et al.— Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet*, 1996, **4**, 25-33.
19. Nicholson GA, Valentijn LJ, Cherryson AK, et al.— A frame shift mutation in the PMP22 gene in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Nature Genet*, 1994, **6**, 263-266.
20. Mariman EC, Gabreëls-Festen AA, Van Beersum SE, et al.— Evidence for genetic heterogeneity underlying hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Hum Genet*, 1994, **93**, 151-156.
21. Behse F, Buchthal F, Carlsen F, et al.— Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies : electrophysiological and histopathological aspects. *Brain*, 1972, **95**, 777-794.
22. Madrid R, Bradley WG.— The pathology of neuropathies with focal thickening of the myelin sheath (tomaculous neuropathy). Studies on the formation of the abnormal myelin sheath. *J Neurol Sci*, 1975, **25**, 415-418.
23. Sander S, Ouvrier RA, McLeod JG, et al.— Clinical syndrome associated with tomacula or myelin swelling in sural nerve biopsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, **68**, 483-488.
24. Sessa M, Nemni R, Quattrini A, et al.— Atypical hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) : the value of direct DNA diagnosis. *J Med Genet*, 1997, **34**, 889-892.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr F. Tinant, Service de Médecine de l'Appareil locomoteur et d'Electroneuromyographie, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.