

ATAXIE SPINOCÉRÉBELLEUSE ET POLYNEUROPATHIE AXONALE CAUSÉES PAR UNE MUTATION DU GÈNE MME : CAS CLINIQUE

R. COLLIN, FC. WANG

Département de neurophysiologie clinique, CHU de Liège, Belgique

INTRODUCTION

Une **neuropathie périphérique** est parfois associée à une **ataxie spinocérébelleuse (SCA)**. Elle peut être axonale et/ou démyélinisante selon le sous-type de SCA (1).

Nous rapportons le cas d'une **patiente de 56 ans** qui présente une **ataxie** à la marche et des **douleurs neuropathiques** des membres inférieurs. Cliniquement, on recense aux membres inférieurs : des **pieds creux**, une **amyotrophie** et une **hypoesthésie distale**, une **aréflexie**. On note la présence d'un **pectus carinatum**. Elle développe trois ans plus tard des saccades hypométriques et une dysarthrie, évocatrices d'un **syndrome cérébelleux**. Six autres membres de sa famille présentent une neuropathie périphérique, associée à un syndrome cérébelleux et un pectus carinatum.

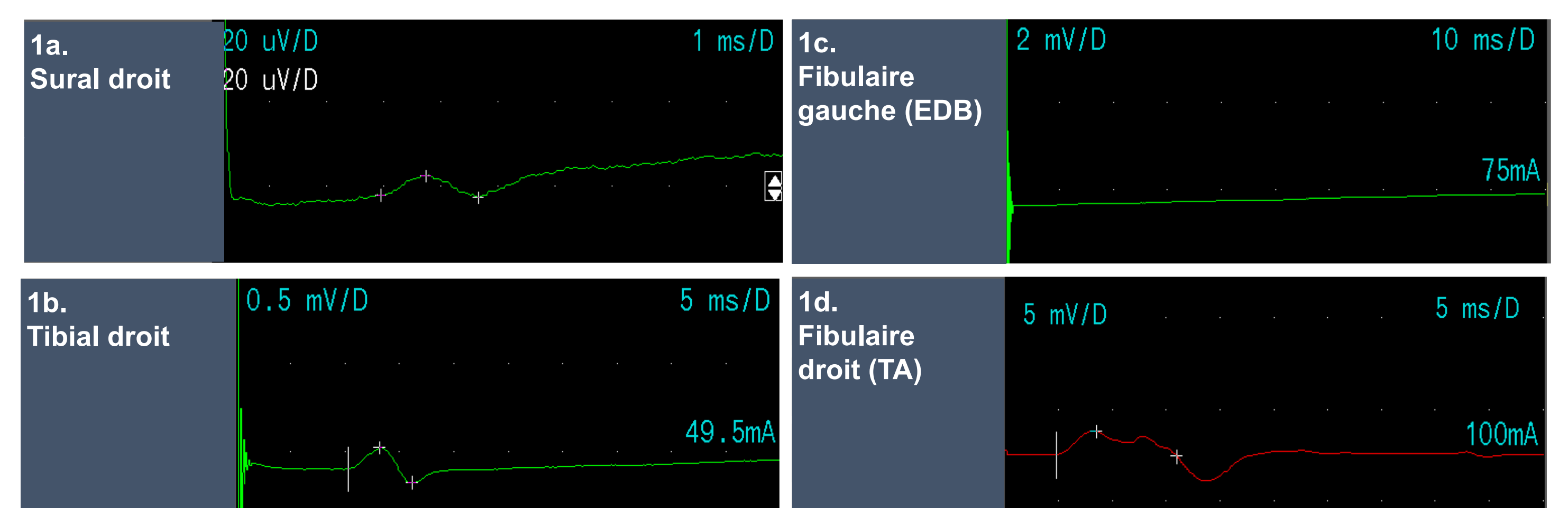
METHODES

La mise au point diagnostique comprend plusieurs électroneuromyogrammes (ENMG), des potentiels évoqués sensitifs (PES), une imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire (RMN) et une étude génétique chez le proband et 27 membres de sa famille.

RESULTATS

Les **ENMG** itératifs objectivent une **polyneuropathie (PNP) axonale, sensitivo-motrice, à prédominance motrice, d'allure subaiguë, progressive** sur plusieurs années (Fig. 1 et Fig. 2). En effet, la perte axonale **prédomine sur le versant moteur distalement** : tibial et fibulaire-EDB > fibulaire-TA > médian (Fig 1b,c,d). Les EMG montrent des **tracés neurogènes subaigus** plaidant en faveur d'une perte axonale progressive. Les **PES** témoignent d'une **atteinte sensitive**, surtout aux membres inférieurs. La **RMN** cérébrale montre une **atrophie cérébelleuse**. Enfin, l'**étude génétique** familiale permet la mise en évidence d'une **mutation du gène MME** qui code pour une protéine membranaire, la **neprilysine (NEP)**.

Neurographie motrice		A (mV)	LD (ms)	VC (m/s)	F (ms)
Médian droit	1999	7.9	3.7		25.3
	2001	7.3	3.5		25.5
	2003	8.3	3.7	48	29.0
Tibial droit	1999	0.4	6.5		
	2001	0.1	13.3		
	2003	0.1	10.3		
Fibulaire gauche (EDB)	1999	0.7	6.8		
	2001	0.2	5.5		
	2003	0	0		
Fibulaire droit (TA)	1999	3.1	3.5		
	2001	2.2	3.3		
	2003	1.4	3.3		
Neurographie sensitive		A (mV)	LD (ms)	VC (m/s)	
Radial droit	1999	13	2.6	57	
	2001	/			
	2003	/			
Fibulaire superficiel droit	1999	6.4	2.9	46	
	2001	5		50	
	2003	3.5		40	
Sural droit	1999	5.5	4.6	39	
	2001	/			
	2003	5		48	



▲ **Fig. 1 : ENMG de 2003** : sural droit (1a), tibial droit (1b), fibulaire gauche (EDB) (1c), fibulaire droit (TA) (1d). EDB = muscle extensor digitorum brevis; TA = muscle tibialis anterior.

◀ **Fig. 2 : Résumé des valeurs ENMG : atteinte axonale, prédominant sur le plan moteur, d'évolution progressive.** A = amplitude; LD = latence distale; VC = vitesse de conduction; F = ondes F.

▶ **Fig. 3 : IRM cérébrale** : atrophie cérébelleuse



DISCUSSION

La NEP est une **métalloendopeptidase membranaire** exprimée notamment dans les systèmes nerveux périphérique et central. Elle a pour but de dégrader les **protéines bêta-amyloïdes (Aβ)**. Toutefois le mécanisme physiopathologique exacte causé par la perte de fonction de cette protéine n'est pas connu puisqu'il n'y a aucune accumulation de dépôts amyloïdes retrouvés sur les différentes biopsies (2). Cette **mutation** familiale du gène MME est une **substitution d'une base** guanine par une base adénine sur le **chromosome 3q25.2**, ce qui induit un **remplacement d'un acide aminé** cystéine par un acide aminé tyrosine en position 143 (**p.C143Y**) (1). La conséquence est une **rupture d'un pont disulfure** au sein de la protéine (1).

CONCLUSION

1. Le **gène MME** code pour la **NEP** qui est une des principales enzymes qui dégradent les protéines bêta-amyloïdes (Aβ).
2. La **mutation p.C143Y** du gène **MME**, transmise selon le **mode autosomique dominant**, est responsable d'un phénotype d'ataxie spinocérébelleuse, nommée **SCA43** (1). Elle est **associée à une PNP axonale sensitivo-motrice, prédominant sur le versant moteur, à début tardif**.
3. Pour **d'autres mutations du gène MME**, deux études rapportent une **PNP axonale, à début tardif**, sans atteinte cérébelleuse (CMT2), et parfois un tableau de neuropathie motrice héréditaire (HMN), voire de sclérose latérale amyotrophique (SLA) (2-4).

REFERENCES

1. Depondt C. et al.; MME mutation in dominant spinocerebellar ataxia with neuropathy; *Neurol Genet.* 2016; 2(5), e94.
2. Pareyson D. et al.; New developments in Charcot-Marie-Tooth neuropathy and related diseases; *Curr Opin Neurol.* 2017; 30(5):471-480.
3. Higuchi Y. et al.; Mutations in MME Cause an Autosomal-Recessive Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2; *Ann Neurol.* 2016; 79(4):659-72.
4. Auer-Grumbach M. et al.; Rare Variants in MME, Encoding Metalloprotease Neprilysin, Are Linked to Late-Onset Autosomal-Dominant Axonal Polyneuropathies; *Am J Hum Genet.* 2016; 99(3):607-623.