

Étude des modifications échographiques et de l'excitabilité nerveuse chez des patients atteints de la maladie de Charcot Marie Tooth (formes démyélinisantes)

Yann DAVID, Raluca BADEA, Nicolae GRECU, Mihai IONCEA, Sabrina SACCONI, Charles RAFFAELLI, François-Charles WANG, Michele CAVALLI, Luisa VILLA, Andra EZARU, Hacina CHORFA, Nicolas AZULAY, Angela PUMA

INTRODUCTION

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est la plus fréquente des neuropathies sensitivomotrices héréditaires : elle touche environ 1 personne sur 2 500 en France. Actuellement, plus de 100 gènes pouvant être impliqués dans le développement de la pathologie ont été identifiés¹. Il existe 3 formes de CMT définies en fonction de la vitesse de conduction motrice (VCM) à l'électroneuromyogramme (ENMG) : les formes démyélinisantes avec une VCM < 35 m/sec, les formes intermédiaires avec une VCM comprise entre 35 m/sec et 45 m/sec et les formes axonales avec une VCM > 45 m/sec². Chez des patients atteints de formes démyélinisantes de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT), nous avons voulu étudier les modifications de l'excitabilité nerveuse et les comparer aux données ENMG, au score de sévérité clinique CMTNS2 et aux données échographiques.

METHODOLOGIE

Nous avons inclus 15 contrôles sains et 13 patients (formes démyélinisantes de CMT confirmées génétiquement) parmi lesquels 10 ont une duplication du gène PMP22 (CMT1A), un a une mutation du gène SH3TC2 (CMT4C), un du gène GJB1 (CMTX1) et un du gène NEFL (CMT1F). Il n'existait pas de différence significative entre le groupe des témoins et le groupe des patients concernant l'âge, le genre, le poids ou la taille (tableau 1).

| Mesures | Contrôles | CMT | p |
|---------|---------------|---------------|------|
| Age | 41.93 ± 11.91 | 49.15 ± 18.20 | .219 |
| Genre | F: 10, M: 5 | F:5, M:8 | .266 |
| Poids | 70.13 ± 11.56 | 65.08 ± 11.04 | .249 |
| Taille | 168.27 ± 7.94 | 168.77 ± 8.65 | .874 |

Tableau 1. Facteurs démographiques

| | Score 1 | Score 2 | Score 3 | Score 4 | Valeurs normales* |
|-----------|---------|---------|---------|---------|--------------------|
| LMD (ms) | 30-50 | 50-70 | ≥ 70% | NA | NM ≤ 4 NU ≤ 3,5 |
| VCM (m/s) | = 30 | 30-50 | ≥ 50% | NA | > 45 |
| PGAM (mV) | ≤ 50 | 50-70 | ≥ 70% | NR | NM > 6 NU > 7 |
| BC | ≥ 50% | NA | NA | NA | NA |

Tableau 2. Score ENMG

* Valeurs utilisées dans notre laboratoire

NM = nerf médian ; NU = nerf ulnaire ; LMD = latence motrice distale ; VCM = Vitesse de Conduction Motrice ; PGAM = Potentiel Global d'Action Musculaire ; BC = bloc de conduction ; ms = millisecondes ; m/s = mètre/seconde ; mV = millivolts ; NA = Non Applicable ; NR = Non Retrouvé

Figure 1. Différents sites de stimulation et/ou de recueil concernant le nerf médian (en bleu) et le nerf ulnaire (en rouge) A : pour l'iMax ; B : pour l'ENMG ; C : pour l'échographie

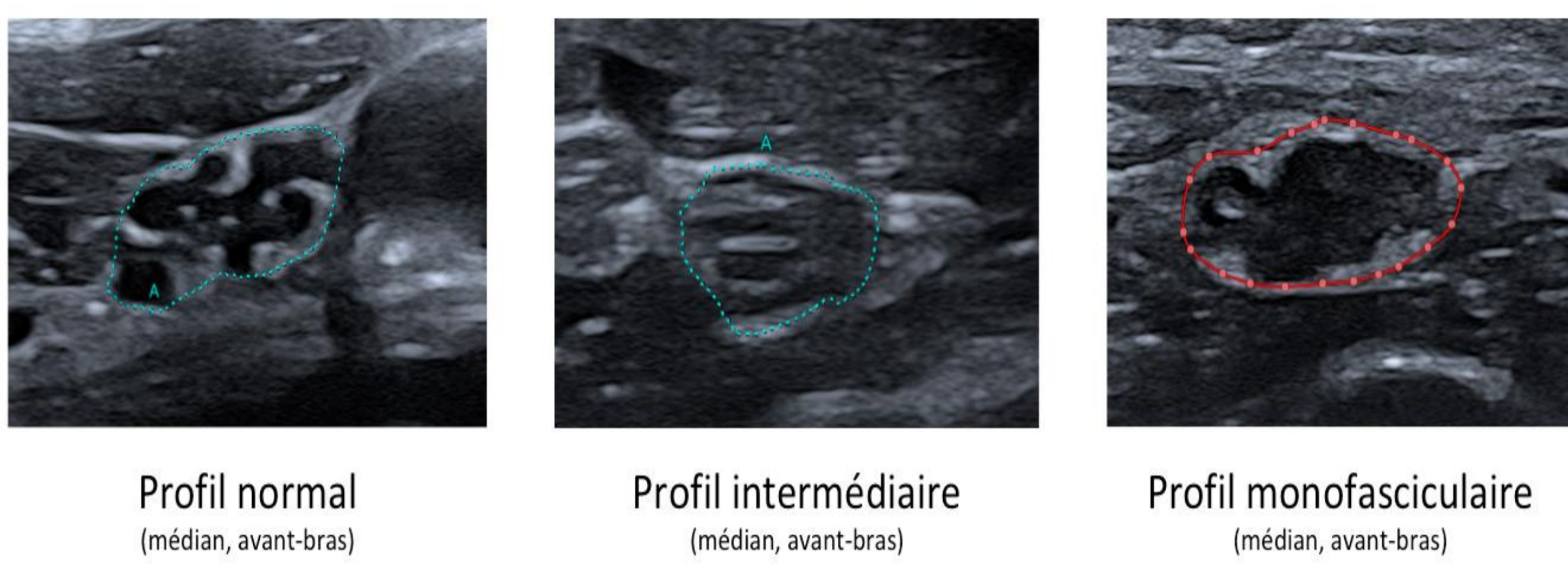
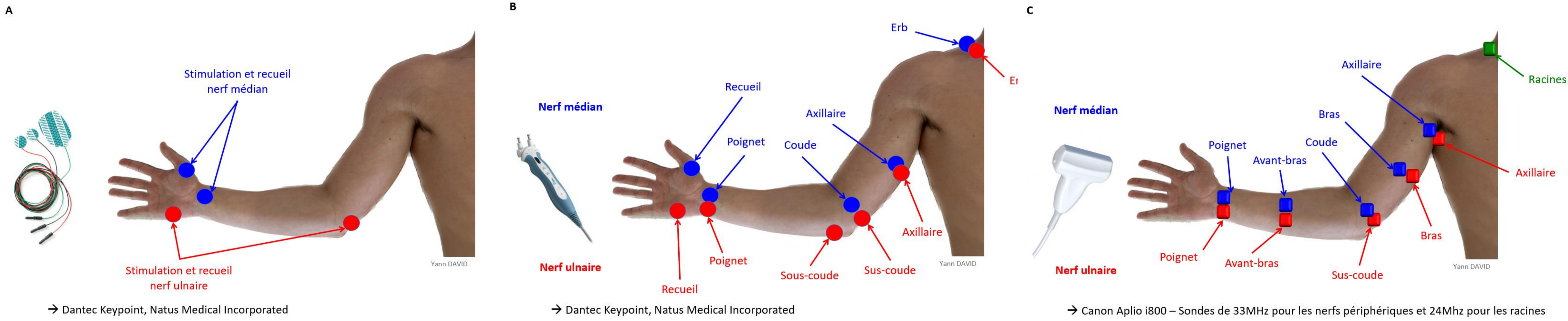


Figure 2. Profils définis dans l'étude afin de classer les nerfs selon leur structure interne. Dans les profils « intermédiaire » et « monofasciculaire », les fascicules sont moins bien individualisés et le nerf perd son aspect classique dit « en nid d'abeilles ».

→ Chaque sujet de l'étude a eu une mesure de l'excitabilité nerveuse avec un appareil d'ENMG classique : nous nous sommes intéressés à l'intensité électrique minimale permettant d'obtenir la réponse maximale = iMax. (Figure 1)

→ Chaque sujet de l'étude a eu une analyse ENMG des nerfs moteurs médian et ulnaire de manière bilatérale. Pour chaque nerf et chaque côté, un score a été calculé (tableau 2) permettant de concentrer le nombre de données pour un même nerf et donc de simplifier les comparaisons. Celui-ci tenait compte de la latence distale motrice, de la vitesse motrice, de l'amplitude du potentiel moteur et de la présence ou non de blocs de conduction sur tout le trajet du nerf exploré. (Figure 1)

→ Chaque sujet de l'étude a eu une échographie de nerfs avec une sonde haute résolution (33MHz pour les nerfs périphériques et 24Mhz pour les racines) : nous avons analysé l'aire de section transversale (CSA) du nerf en plusieurs sites (Figure 1), la présence ou non d'une vascularisation et la structure du nerf (profil normal, intermédiaire ou monofasciculaire) (Figure 2).

RESULTATS

Chez les patients CMT, on retrouve des seuils de stimulation significativement plus importants pour obtenir la réponse motrice maximale, comparativement aux sujets sains. Ceci témoigne de l'hypoexcitabilité du nerf. (Figure 3)

Nous nous sommes intéressés à la corrélation qui pouvait exister entre le score EMG et l'iMax et nous avons retrouvé une corrélation significative entre ces deux éléments et ce, quel que soit le nerf (médian ou ulnaire) et quel que soit le côté (droit ou gauche).

En revanche, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'association significative entre l'iMax et le score clinique CMTNS2.

L'association entre l'iMax et l'aire de section transversale du nerf est significative (p < 0,05) dans quasiment tous les sites dans lesquels l'aire de section transversale a été mesurée : plus le nerf est augmenté en taille, plus l'iMax augmente.

Quand on s'intéresse maintenant à l'aspect échographique des nerfs, on retrouve un nerf augmenté de taille chez les patients CMT. Cette différence est significative et ce, quel que soit le site.

Les profils « intermédiaire » et « monofasciculaire » sont retrouvés en proportion significativement plus importante chez les patients CMT comparativement aux témoins dans quasiment tous les sites. (Figure 4)

Enfin, on retrouve chez les patients CMT une proportion significativement plus importante de nerfs avec hypervascularisation du périméurium voire du périméurium et de l'endoneurium. Cette différence est significative et ce, quel que soit le nerf et le côté.

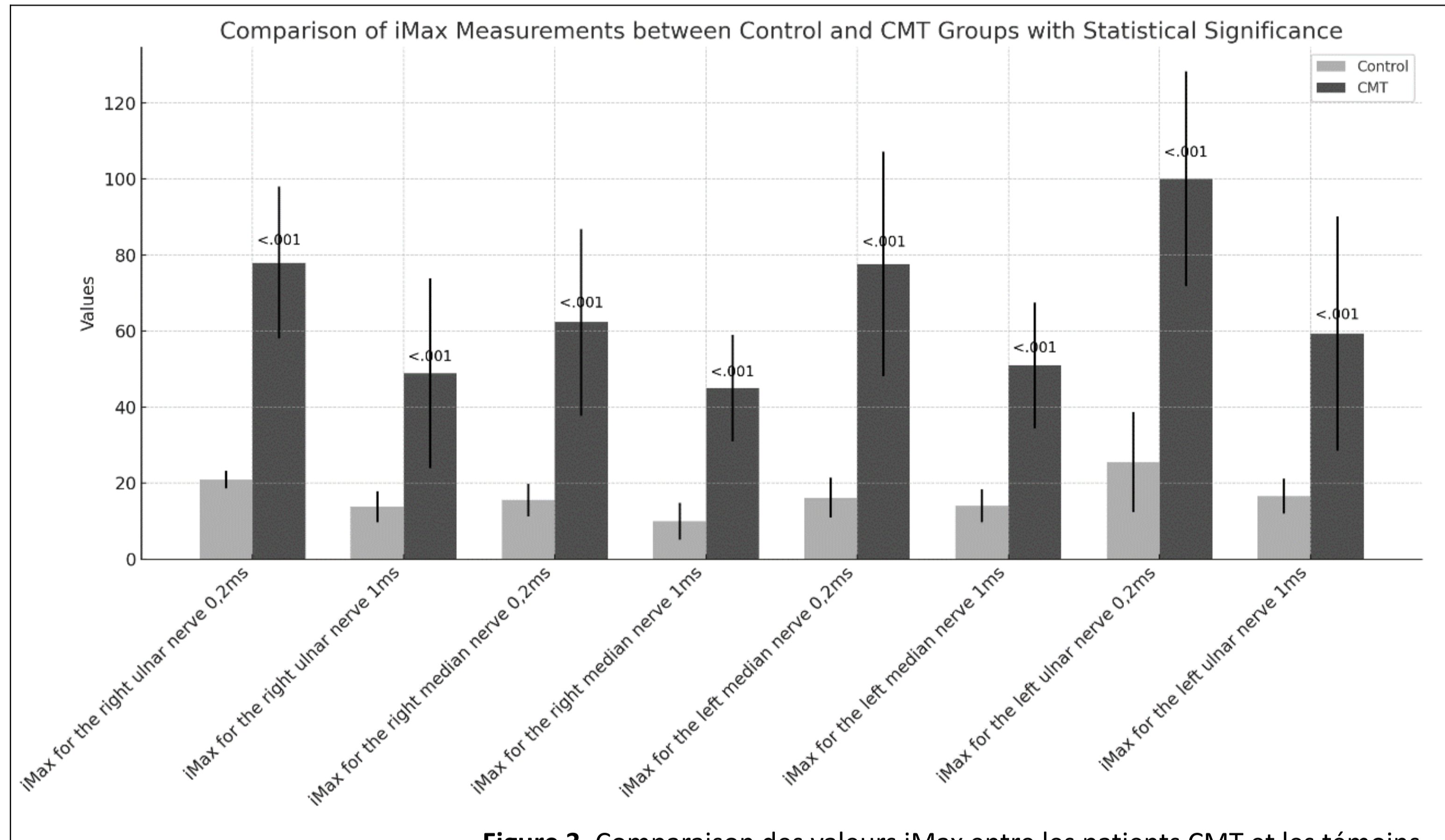


Figure 3. Comparaison des valeurs iMax entre les patients CMT et les témoins. Chaque barre représente la tendance centrale (médiane ou moyenne) des mesures pour les groupes contrôles et CMT. Les traits noirs indiquent la dispersion (la moitié de l'intervalle interquartile ou l'écart type). Les valeurs p sont toutes < à 0,001 et indiquent des différences hautement statistiquement significatives entre les groupes témoins et malades pour chaque mesure.

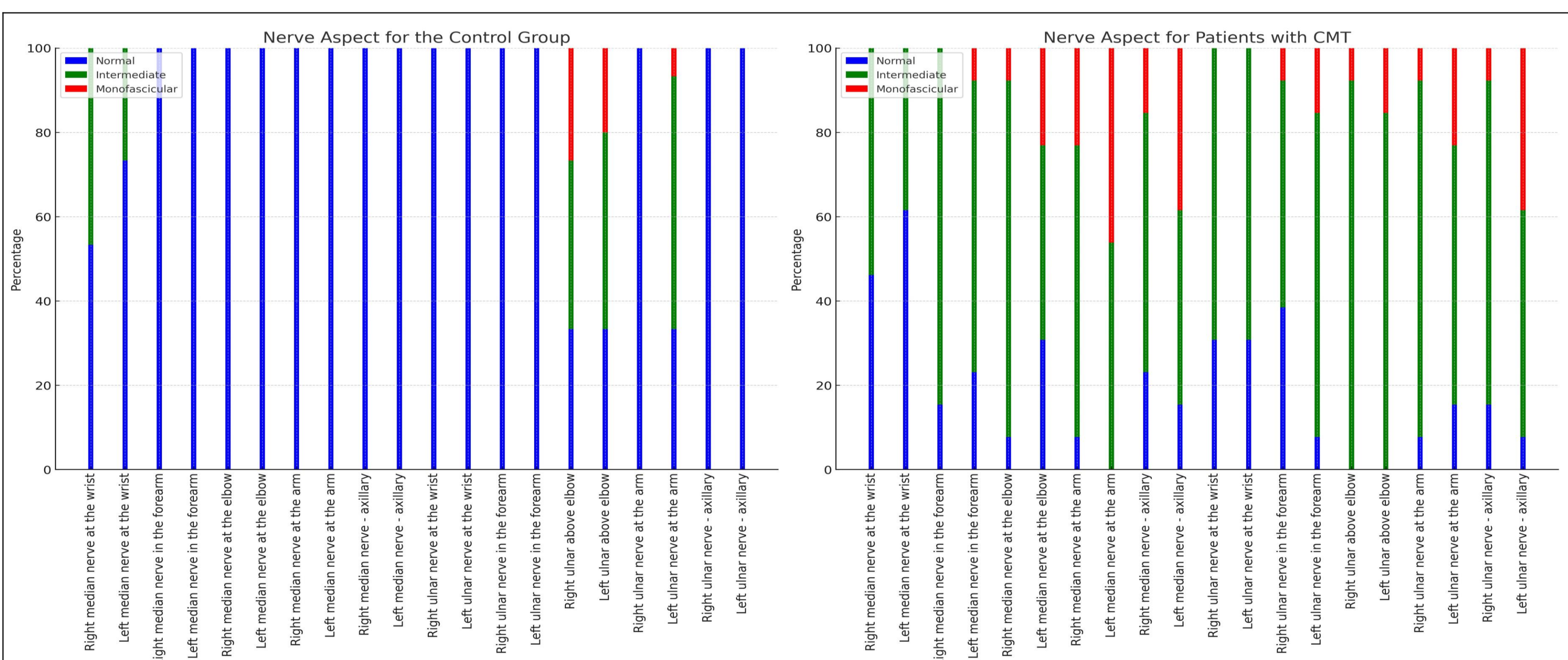


Figure 4. Répartition des aspects nerveux chez les sujets témoins et les patients atteints de CMT suivant les différents sites anatomiques étudiés.

CONCLUSION

L'iMax est augmenté de manière significative chez les patients CMT comparativement aux témoins. On observe également une corrélation entre l'iMax et le score ENMG, témoignant de l'association entre démyélinisation et modifications de l'excitabilité nerveuse. Toutefois, il n'existe pas d'association significative dans notre étude entre l'iMax et le score clinique CMTNS2. Ces modifications de l'excitabilité nerveuse sont à rapprocher des modifications structurelles du nerf observées à l'échographie. En effet, on observe une corrélation entre l'iMax et l'aire de section transversale du nerf. Enfin, on remarque que le nerf n'est pas seulement augmenté de taille mais que son aspect est modifié et sa vascularisation augmentée. A notre connaissance, c'est d'ailleurs la première fois que cette augmentation de la vascularisation est mise en évidence dans le cadre des neuropathies héréditaires.

SOURCES

- Barreto, L. C. L. S. et al. Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology* **46**, 157–165 (2016).
- El-Abassi, R., England, J. D. & Carter, G. T. Charcot-Marie-Tooth disease: an overview of genotypes, phenotypes, and clinical management strategies. *PM R* **6**, 342–355 (2014).
- Nodera, H. Nerve excitability properties in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* **127**, 203–211 (2004).
- Tyberghein, M. et al. iMAX: A new tool for assessment of motor axon excitability. A multicenter prospective study. *Clin. Neurophysiol.* **133**, 20–28 (2022).
- Devaux, J. J. & Scherer, S. S. Altered Ion Channels in an Animal Model of Charcot-Marie-Tooth Disease Type IA. *J. Neurosci.* **25**, 1470–1480 (2005).

DISCUSSION

L'iMax est statistiquement plus élevé chez les patients dans notre étude et ce, quel que soit le nerf, quel que soit le côté et quel que soit la durée de stimulation (0,2ms ou 1ms). Cette hypoexcitabilité du nerf chez les patients CMT avait déjà été décrite dans la littérature^{3,4}.

Les modifications électrophysiologiques chez les patients atteints de la maladie de CMT sont à mettre en lumière avec les changements dans la répartition des canaux ioniques : les canaux potassiques rapides (kv1.1 et kv1.2), normalement présents dans le juxtapanneau, sont retrouvés en grande proportion dans le panneau chez les patients CMT1a. Ces mêmes canaux sont exposés du fait de la démyélinisation, ce qui conduit à leur activation^{3,5}.

On retrouve dans notre étude une association significative entre ces modifications dans l'excitabilité nerveuse et les modifications ENMG, ce qui confirme l'association entre excitabilité nerveuse et démyélinisation.

Pourtant, on ne retrouve pas d'association significative avec le score clinique CMTNS2.

On remarquera que l'équipe de Wang ne retrouve pas de différence significative en terme d'excitabilité entre les sujets sains et les patients avec atteinte axonale⁴. Ceci suggère que l'hypoexcitabilité est plus vraisemblablement liée à la démyélinisation et pas nécessairement à la perte axonale, observée dans les atteintes plus sévères.

Ces modifications de l'excitabilité nerveuse s'associent à une augmentation de la taille du nerf (déjà décrite dans la littérature) mais également à des modifications internes du nerf.

En effet, les profils pathologiques (intermédiaire et monofasciculaire) sont retrouvés en proportion significativement plus importante parmi les patients CMT dans quasiment tous les sites.

La vascularisation est, elle aussi, augmentée de manière significative chez les patients. A notre connaissance, c'est la 1^{ère} fois qu'est décrite l'hypervascularisation chez des patients atteints de neuropathies héréditaires, peut-être du fait de la puissance de la sonde utilisée en terme de fréquence. Cette dernière pourrait être secondaire à une prolifération capillaire compensatrice, elle-même conséquence de l'œdème intraneuronal et de l'hypoxie qu'il induit. La présence de l'œdème et l'hypervascularisation secondaire soutiennent l'hypothèse que le nerf est inflammatoire chez nos patients CMT.