



**HAL**  
open science

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

Yann David

► **To cite this version:**

Yann David. Étude des modifications échographiques et de l'excitabilité nerveuse chez des patients atteints de la maladie de Charcot Marie Tooth (formes démyélinisantes). Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04240479

**HAL Id: dumas-04240479**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04240479>**

Submitted on 13 Oct 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ  
**CÔTE D'AZUR**

**FACULTÉ  
DE MÉDECINE**

Thèse d'exercice en Médecine  
Pour obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Médecine  
Spécialité Neurologie

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

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de Médecine de Nice  
le vendredi 13 octobre 2023, par

**Yann DAVID**  
Né le 7 février 1996

Devant le jury composé de :

- |  |                     |
|--|---------------------|
| • Monsieur le Professeur Pierre Thomas | Président du Jury   |
| • Madame le Professeur Sabrina Sacconi | Assesseur           |
| • Madame le Docteur Angela Puma        | Directrice de thèse |
| • Monsieur le Docteur Nicolas Azulay   | Assesseur           |

**Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice**

**Doyen**

**Pr. Jean DELLAMONICA**

**Vice-doyennes**

**Pédagogie  
Recherche  
Relations internationales**

**Pr. Véronique ALUNNI  
Pr. Barbara SEITZ-POLSKI  
Pr Fanny BUREL-VANDENBOS**

Conservateur de la bibliothèque

Mme Danièle AMSELLE

Directrice administrative des services

Mme Isabelle CALLEA

**Doyens Honoraires**

M. Patrick RAMPAL  
M. Daniel BENCHIMOL  
M. Patrick BAQUÉ

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Véronique	ALUNNI	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. Rodolphe	ANTY	Gastro-entérologie (52.01)
Mme Florence	ASKENAZY-GITTARD	Pédopsychiatrie (49.04)
M. Philippe	BAHADORAN	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme Stéphanie	BAILLIF	Ophthalmologie (55.02)
Mme Sylvie	BANNWARTH	Génétique (47.04)
M. Patrick	BAQUÉ	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. Emmanuel	BARRANGER	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. Emmanuel	BENIZRI	Chirurgie Générale (53.02)
M. Michel	BENOIT	Psychiatrie (49.03)
M. Gilles	BERNARDIN	Réanimation Médicale (48.02)
M. J-Philippe	BERTHET	Chirurgie Thoracique (51-03)
Mme Florence	BLANC-PEDEUTOUR	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. André	BONGAIN	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. Alexandre	BOZEC	ORL- Cancérologie (47.02)
M. Jean	BREAUD	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme Véronique	BREUIL	Rhumatologie (50.01)
M. Nicolas	BRONSARD	Anatomie Chir Ortho et Traumato (42.01)
Mme Fanny	BUREL-VANDENBOS	Anat. cytol. path. (42.03)
M. Michel	CARLES	Mal. infect. ; trop. (45.03)
M. Laurent	CASTILLO	O.R.L. (55.01)
M. Nicolas	CHEVALIER	Endo.diab.mal. métab (54.04)
M. Patrick	CHEVALLIER	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme Giulia	CHINETTI	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. Thomas	CLUZEAU	Hématologie (47.01)
M. Jacques	DARCOURT	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. David	DARMON	Médecine Générale (53,03)
M. Jean	DELLAMONICA	Réanimation médicale (48.02)
M. Jérôme	DELOTTE	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M. Milou-Daniel	DRICI	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. Matthieu	DURAND	Urologie (52.04)

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

M. Vincent	ESNAULT	Néphrologie (52-03)
Mme Christelle	ESTRAN-POMARES	Parasitologie et mycologie (45.02)
M Guillaume	FAVRE	Physiologie (44.02)
M. Emile	FERRARI	Cardiologie (51.02)
M. J-Marc	FERRERO	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. Denys	FONTAINE	Neurochirurgie (49.02)
M. J-Paul	FOURNIER	Thérapeutique (48-04)
M. Eric	GILSON	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme Valérie	GIORDANENGO	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme Lisa	GIOVANNINI-CHAMI	Pédiatrie (54.01)
M. Olivier	GUERIN	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M. Nicolas	GUEVARA	Oto-Rhino-laryngologie ( 55.01)
M. Jean	GUGENHEIM	Chirurgie Digestive (52.02)
M. J-Michel	HANNOUN-LEVI	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. Reda	HASSEN KHODJA	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. Xavier	HÉBUTERNE	Nutrition (44.04)
M. Paul	HOFMAN	Anat. cytol. path. (42.03)
M. Olivier	HUMBERT	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. Antonio	IANNELLI	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme Carole	ICHAÏ	Anesth. réa. (48.01)
M. Marius	ILIÉ	Anat. cytol. path. (42.03)
M Elixène	JEAN-BAPTISTE	Chirurgie vasculaire (51.04)
M. Georges	LEFTHERIOTIS	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
Mme Sylvie	LEROY	Pneumologie-Addictologie (51.01)
M. Jacques	LEVRAUT	Médecine d'urgence (48.05)
M. Michel	LONJON	Neurochirurgie (49.02)

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Charles	MARQUETTE	Pneumologie (51,01)
M.	J-François	MICHIELS	Anat. cytol. path. (42.03)
Mme	Pamela	MOCERI	Cardiologie (51.02)
M.	Henri	MONTAUDIÉ	Dermatologie (50.03)
M.	Nicolas	MOUNIER	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	J-Christophe	ORBAN	Anesth. réa. (48.01)
M.	Bernard	PADOVANI	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	Philippe	PAQUIS	Neurochirurgie (49.02)
Mme	Véronique	PAQUIS	Génétique (47.04)
M.	Thierry	PASSERON	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	Thierry	PICHE	Gastro-entérologie (52.01)
M.	Christian	PRADIER	Epid., éco. santé (46.01)
Mme	Virginie	RAMPAL	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	Pierre	ROHRLICH	Pédiatrie (54.01)
M.	Eric	ROSENTHAL	Médecine Interne (53.01)
M.	Christian	ROUX	Rhumatologie (50.01)
M.	Raymond	RUIMY	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	Sabrina	SACCONI	Neurologie (49.01)
M.	Stéphane	SCHNEIDER	Nutrition (44.04)
Mme	Barbara	SEITZ-POLSKI	Immunologie (47.03)
M.	Antoine	SICARD	Néphrologie (52.03)
M.	Pascal	STACCINI	Biostat. inf.méd. TC (46.04)
M.	Pierre	THOMAS	Neurologie (49.01)
M.	Albert	TRAN	Hépatogastro-entérologie (52.01)
M.	Geoffroy	VANBIERVLIIET	Gastro-entérologie (52.01)

## Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. Damien	AMBROSETTI	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme Caroline	BERNARDI	Médecine légale et droit de la Santé (46.03)
Mme Ghislaine	BERNARD-POMIER	Immunologie (47.03)
Mme Tiphanie	BOUCHEZ	Médecine Générale ( 53.03)
M. Olivier	CAMUZARD	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme Julie	CONTENTI-LIPRANDI	Médecine d'urgence ( 48-04)
M. Johan	COURJON	Mal. infect. ; trop. (45.03)
Mme Bérangère	DADONE-MONTAUDIÉ	Cancérologie-radiothérapie (47.02)
M. Alain	DOGLIO	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. Jérôme	DOYEN	Radiothérapie (47.02)
Mme Charlotte	HINAULT	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M. Mathieu	JOZWIAK	Médecine intensive-Réanimation (48.02)
Mme Brigitte	LAMY	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme Elodie	LONG-MIRA	Cytologie et Histologie (42.02)
M. Romain	LOTTE	Bact-vir ; Hyg.hosp. (45.01)
Mme Marie-Noëlle	MAGNIÉ	Physiologie (44.02)
M. Arnaud	MARTEL	Ophthalmologie (55.02)
M. Nihal	MARTIS	Méd int. ; gériatrie (53.01)
M. Damien	MASSALOU	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme Sandra	MUSSO-LASSALLE	Anat. cytol. path. (42.03)
M. Mourad	NAÏMI	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. Charles	SAVOLDELLI	Chir. maxill. & stom (55.03)
M. Fabien	SQUARA	Cardiologie (51.02)
Mme Susanne	THUMMLER	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M. Pierre	TOULON	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. Antoine	TRAN	Pédiatrie (54.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

**MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

Mme Auriane GROS Orthophonie (69)

**PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Mme Rebecca LANDI Anglais

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

M. Michael LOSCHI Hématologie; transfusion (47.01)

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

Mme Brigitte MONNIER Médecine Générale (53.03)

Mme Flora TREMELLAT-FALIERE Médecine palliative (46.05)

**MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme Céline CASTA Médecine Générale (53.03)

M. Fabrice GASPERINI Médecine Générale (53.03)

M. Nicolas HOGU Médecine Générale (53.03)

Mme Maud RAQUIN-POUILLON Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4<sup>ème</sup> membre

Professeurs Honoraires

M.	Marc	ALBERTINI	M.	Pierre	GIBELIN
M.	Jean	AMIEL	M.	J-Yves	GILLET
M.	Daniel	BALAS	M.	Patrick	GRELLIER
M.	Michel	BATT	M.	Dominique	GRIMAUD
M.	Etienne	BÉRARD	M.	Philippe	HOFLIGER
M.	Bruno	BLAIVE	M.	Jacques	JOURDAN
M.	Patrice	BOQUET	M.	J-Philippe	LACOUR
M.	André	BOURGEON	M.	J-Claude	LAMBERT
M.	Patrick	BOUTTÉ	M.	Michel	LAZDUNSKI
M.	J-Noël	BRUNETON	M.	Yves	LE_FICHOUX
Mme	Françoise	BUSSIERE	M.	J-Claude	LEFEBVRE
M.	J-Pierre	CAMOUS	M.	Roger	MARIANI
M.	Bertrand	CANIVET	M.	Pierre	MARTY
M.	Jill-patrice	CASSUTO	M.	René	MASSEYEFF
M.	Marcel	CHATEL	M.	Mathieu	MATTEI
M.	Alain	COUSSEMENT	M.	Jean	MOUIEL
Mme	Dominique	CRENESSE	M.	Jérôme	MOUROUX
M.	Guy	DARCOURT	Mme	Martine	MYQUEL
M.	Fernand	DE_PERETTI	M.	Dominique	PRINGUEY
M.	Pierre	DELLAMONICA	M.	Gérald	QUATREHOMME
M.	Jean	DELMONT	M.	Marc	RAUCOULES-AIMÉ
M.	François	DEMARD	Mme	Dominique	RAYNAUD
M.	Claude	DESNUELLE	M.	Philippe	ROBERT
M.	Claude	DOLISI	M.	Joseph	SANTINI
M.	Patrick	FENICHEL	M.	J- Baptiste	SAUTRON
M.	Alain	FRANCO	M.	Maurice	SCHNEIDER
M.	Pierre	FREYCHET	M.	Antoine	THYSS
M.	J-Gabriel	FUZIBET	M.	Jacques	TOUBOL
M.	Pierre	GASTAUD	M.	Dinh Khiem	TRAN
M.	J-Pierre	GÉRARD	M.	Emmanuel	VAN OBBERGHEN

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4<sup>ème</sup> membre

M.C.U. Honoraires

M.	Jacques	ARNOLD	M.	Marcel	GASTAUD
M.	Bernard	BASTERIS	M.	Jean	GIUDICELLI
M.	José	BENOLIEL	M.	Jacques	MAGNÉ
Mlle	Rose-Marie	CHICHMANIAN	Mme	Nadine	MEMRAN
Mme	Michèle	DONZEAU	M.	Raymond	MENGUAL
M.	Roméo	EMILIOZZI	M.	Patrick	PHILIP
M.	Thierry	FOSSE	M.	J-Claude	POIRÉE
M.	Philippe	FRANKEN	Mme	Marie-Claire	ROURE
M.	Rodolphe	GARRAFFO	M.	Jean	TESTA

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	François	BERTRAND	Médecine Interne
M.	Patrice	BROCKER	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	Daniel	CHEVALLIER	Urologie
Mme	Manuella	FOURNIER-MEHOUS	Médecine Physique et Réadaptation
M.	Patrick	JAMBOU	Coordination prélèvements d'organes
M.	Mathieu	LEBOEUF	gynécologie- obstétrique
Mme	Geneviève	NADEAU	uro-gynécologie
M.	Guillaume	ODIN	Chirurgie maxilo-faciale
M.	Frédéric	PEYRADE	Onco-Hématologie
M.	Bertrand	PICCARD	Psychiatrie
M.	J-François	QUARANTA	Santé Publique

## Remerciements

Au Professeur Thomas :

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous suis très reconnaissant pour votre implication dans mon parcours professionnel et pour la confiance que vous m'accordez.

Au Professeur Sacconi :

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. C'est un grand plaisir pour moi d'avoir pu collaborer avec vous et votre équipe. J'espère avoir plein d'occasions de le faire à nouveau.

Au Docteur Puma :

Je ne te remercierai jamais assez pour tout le temps que tu as passé à m'aider et me conseiller durant ce travail. Ça a été un vrai plaisir de travailler avec toi. Ton dynamisme et ton implication font de toi la meilleure directrice de thèse qui soit.

Au Docteur Azulay :

Cette thèse n'aurait jamais pu voir le jour sans vous ! Merci pour tout le temps que vous y avez passé. Grâce à vos conseils et votre pédagogie, je me sens beaucoup plus à l'aise dans l'interprétation de l'échographie de nerf.

Aux Docteurs Wang et Tyberghein :

Votre travail a été un modèle pour moi, j'espère que vous trouverez de l'intérêt à lire le mien. Peut-être à bientôt pour une nouvelle collaboration.

Aux Docteurs Badea et Grecu :

Un immense merci pour votre réactivité et la facilité avec laquelle vous avez su cibler les enjeux et les questionnements pertinents relatifs à cette étude. Votre analyse et vos commentaires étaient toujours d'une grande aide.

À Mihai Ionca :

Tu m'as beaucoup aidé durant tout ce semestre passé ensemble. Tu t'es toujours montré très disponible et je te remercie pour ton implication sans faille. J'espère te revoir très prochainement.

À Hacina Chorfa :

Ça a été un plaisir de travailler avec toi, je te remercie pour ton aide précieuse.

À Fabio P., Christine L., Elisabeth P., Anca V., Mélanie F., Sophie A., Filipe M., Manuela G., Benoît S., Nicolas C., Jonathan P. et Florence M. :

Heureusement que vous étiez là ! Vous avez accepté de recevoir tout un tas de décharges électriques pour faire progresser la science et je vous en suis très reconnaissant. Plus sérieusement, merci pour avoir bien voulu m'aider dans cette étude dont vous êtes chacun un peu acteur.

À toute l'équipe médicale et paramédicale de Nice :

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez transmis. Je ne peux tous vous citer mais sachez que c'est grâce à vous que mon internat a été si constructif et agréable. Je n'en garde que des beaux souvenirs et c'est un plaisir de travailler avec vous tous.

Au Docteur Cavalli :

Une mention spéciale pour toi, mon mentor électromyographique. Je n'oublie pas toute l'aide et les connaissances que tu m'as apportées et t'en suis très reconnaissant !

À Sophie :

Merci pour avoir toujours été là pour moi. Ces quelques années sur Nice auraient sûrement été beaucoup moins drôles sans toi. Ton empathie et ta générosité font de toi une personne fantastique !

À Charlotte :

Tu illumines mon quotidien de ta simple présence ! J'ai eu beaucoup de chance de te rencontrer. Plein de bisous ma Chacha.

À Océane :

Je suis très heureux de t'avoir rencontrée. J'apprécie tous les moments passés avec toi. Tu peux m'inviter chez toi à Noël quand tu veux hahaha.

À Perla, Manu et Anaïs E.:

Bien plus que des collègues, vous êtes devenus des amis au fil de ces années. J'espère ne jamais perdre contact avec vous.

À Amine, Agathe et Benoît :

Je suis très heureux de vous compter parmi mes co-internes. C'est un plaisir de passer du temps avec vous.

À Benji et Anaïs C. :

Qu'est-ce qu'on a pu rire ensemble ! Et je sais que c'est loin de s'arrêter ! Au-delà de ça, merci pour tous ces beaux moments. Vous êtes devenus de vrais amis sur lesquels je sais que je peux compter.

À toutes les personnes formidables que j'ai rencontrées sur Nice :

Je ne peux énumérer tous les noms des personnes incroyables que j'ai rencontrées ici. Merci à tous, vous êtes dans mon cœur.

Une mention spéciale pour la team Miami (Jérem, Léa et Elise) : plein de love. J'ai vraiment hâte de repartir avec vous pour de nouvelles aventures !

À mes anciens camarades de Brest :

La plupart d'entre vous n'ont pas pu faire le déplacement mais je ne vous oublie pas. Je garde de superbes souvenirs de tous ces moments géniaux passés avec vous. Une mention spéciale pour les gastronomes et les princesses : cœur sur vous.

À Maëlle :

Malgré la distance, je sais que nous resterons toujours proches tous les deux. Tu ne peux pas savoir à quel point je suis heureux de te compter parmi nous aujourd'hui. Je t'embrasse fort.

À ma famille :

Vous avez tout mon amour.

À mes parents, je ne pourrai jamais vous remercier assez pour tout ce que vous m'avez apporté. Vous avez toujours su me guider au long des différentes étapes de ma vie. Aujourd'hui je suis épanoui et heureux et c'est en grande partie grâce à vous.

À mon frère, je suis tellement fier de toi ! J'apprécie tous les moments passés ensemble et tu ne peux pas savoir à quel point je suis content que nous soyons si proches. Je te souhaite le meilleur.

## SOMMAIRE

I) INTRODUCTION	- 13 -
II) MATERIELS ET METHODES	- 15 -
a) Patients	- 15 -
b) Electroneuromyogramme	- 16 -
c) iMax	- 17 -
d) Echographie de nerf	- 19 -
e) Analyses statistiques	- 20 -
III) RESULTATS	- 22 -
a) Comparaison iMax sujets CMT vs témoins	- 22 -
b) Corrélation iMax et score EMG chez les patients CMT	- 23 -
c) Corrélation iMax et score CMTNS2 chez les patients CMT	- 23 -
e) Comparaison aire de section transversale sujets CMT vs témoins	- 26 -
f) Comparaison structure nerveuse sujets CMT vs témoins	- 27 -
g) Comparaison vascularisation sujets CMT vs témoins	- 28 -
h) Comparaison des performances diagnostiques de l'iMax et de l'échographie de nerf pour différencier sujets CMT et témoins	- 29 -
IV) DISCUSSION	- 30 -
V) CONCLUSION	- 33 -
VI) ANNEXES	- 34 -
VII) BIBLIOGRAPHIE	- 35 -

## I) INTRODUCTION

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est la plus fréquente des neuropathies sensitivomotrices héréditaires : elle touche entre 30 000 et 50 000 personnes en France (soit 1 personne atteinte sur 2 500). Actuellement, plus de 100 gènes pouvant être impliqués dans le développement de la pathologie ont été identifiés <sup>1-3</sup>.

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/sec <sup>4</sup>.

Parmi les formes démyélinisantes, le type 1A, de transmission autosomique dominante, est la forme la plus fréquente, liée à une duplication de 1.4 Mb sur le chromosome 17p11-12 qui contient le gène PMP22. Elle se traduit par une surexpression de la protéine PMP22 au niveau de la myéline, responsable de la démyélinisation <sup>5</sup>. Des cas de mutations ponctuelles du même gène ont également été décrits mais la classification nosologique de ces formes n'est pas encore claire à ce jour <sup>6</sup>. Il existe d'autres formes démyélinisantes de la maladie : parmi elles on retrouve notamment les types 1B et X causés par des mutations du gène *MPZ* (myelin protein zero) et du gène *GJB1* (gap junction protein beta) respectivement <sup>7</sup>.

La maladie de CMT est une pathologie d'évolution lente et utilisée fréquemment comme modèle dans les études d'électrophysiologie et d'imagerie.

Il est aujourd'hui admis que dans la maladie de CMT, le nerf est hypoexcitable. Cela se traduit par la nécessité d'utiliser des intensités de stimulation plus importantes pour obtenir une réponse supramaximale chez ces patients <sup>8-10</sup>.

Ces modifications de l'excitabilité nerveuse sont à mettre en lien avec la densité en canaux ioniques au niveau du nœud de Ranvier mais également au niveau paranœudal, juxtapanœudal et internœudal, qui peut varier notamment en cas d'atteinte de la gaine de myéline <sup>8-11</sup>.

Certains auteurs se sont intéressés de près aux modifications de l'excitabilité nerveuse chez les patients atteints de CMT1A et ont mis en relation celles-ci avec l'activation des canaux potassiques rapides secondaire à la démyélinisation <sup>12,13</sup>.

Quand on s'intéresse à l'excitabilité nerveuse, plusieurs approches sont possibles : on peut par exemple s'intéresser à la courbe stimulus-réponse qui étudie le lien entre l'intensité du stimulus appliqué sur le nerf et l'amplitude du potentiel moteur obtenu <sup>14</sup>.

On peut également s'intéresser à la relation entre l'intensité et la durée du stimulus pour atteindre une réponse donnée (« strength-duration curve ») <sup>15</sup> ou encore à la période réfractaire (« double choc » ou « collision ») qui peut être allongée dans certaines neuropathies <sup>16</sup>.

Certains ont même fait appel à des modèles murins de CMT1b pour étudier la progression des modifications de l'excitabilité nerveuse avec l'âge et ainsi mettre en lumière ces mêmes modifications avec l'expression ectopique des canaux sodiques <sup>17</sup>.

Dans cette étude, nous avons décidé d'utiliser un paramètre simple, reproductible et d'acquisition rapide appelé iMax et développé récemment permettant de distinguer les polyneuropathies démyélinisantes acquises (anomalies de l'excitabilité segmentaire) des polyneuropathies démyélinisantes héréditaires (anomalies de l'excitabilité diffuse)<sup>18</sup>. L'iMax correspond à l'intensité électrique minimale appliquée sur le nerf permettant d'obtenir la réponse maximale en terme d'amplitude<sup>18,19</sup>.

Ces modifications de l'excitabilité nerveuse appréhendées par la méthode de l'iMax peuvent être corrélées avec les modifications structurelles du nerf visibles à l'échographie. L'échographie est un examen de plus en plus utilisé pour le diagnostic et le suivi des neuropathies puisqu'elle permet d'évaluer de manière rapide la taille et la structure interne du nerf. Il apparaît que la taille du nerf est particulièrement augmentée dans les neuropathies démyélinisantes<sup>20</sup> et d'autant plus chez les patients CMT1A, comparativement aux contrôles<sup>21-24</sup>, aux PRNC<sup>21,25,26</sup>, aux HNPP<sup>22,27</sup> et même aux autres formes de CMT<sup>20,22-24,28</sup>.

En ce qui concerne la structure nerveuse, l'évaluation échographique est moins codifiée, puisque son évaluation est fortement influencée par la fréquence des sondes échographiques utilisées. Plus la sonde est puissante en terme de fréquence, plus on aura d'informations sur les changements ultrastructuraux du nerf<sup>29</sup>.

Ces changements dans la structure du nerf sont à mettre en lien avec les modifications anatomopathologiques intervenant dans le nerf lors d'une neuropathie héréditaire. En effet, on retrouve la présence d'un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes T et de macrophages dans les biopsies des patients ayant une maladie de CMT démyélinisante<sup>30</sup>.

L'objectif principal de cette thèse sera de mettre en lumière les modifications de l'excitabilité nerveuse dans différentes formes démyélinisantes de CMT en les comparant à une population contrôle.

Les objectifs secondaires seront :

- De comparer l'iMax aux modifications échographiques, aux données électromyographiques et au score clinique (CMTNS2<sup>31</sup>) (cf annexes).
- De mettre en lumière les modifications échographiques dans différentes formes démyélinisantes de CMT en les comparant à une population contrôle.
- De définir les performances diagnostiques de l'iMax et de l'échographie de nerf pour différencier sujets sains vs atteints de la maladie de CMT.



## II) MATERIELS ET METHODES

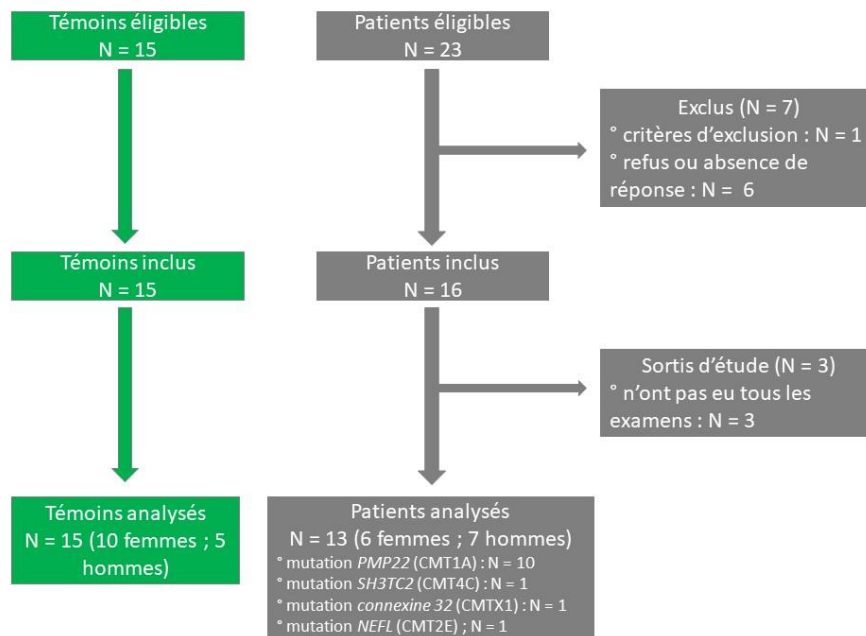
### a) Patients

Treize patients (6 femmes, 7 hommes), suivis au Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires du CHU de Nice, et quinze témoins (10 femmes, 5 hommes) ont été inclus dans l'étude. Les inclusions se sont étendues du 04 mai 2022 au 23 mars 2023. Pour chaque patient inclus, un score clinique CMTNS2 <sup>31</sup> (cf annexes) a dû être rempli avec les données cliniques et de l'ENMG.

Tous les patients atteints de la maladie de CMT inclus dans notre étude étaient majeurs et ont été diagnostiqués suite à la recherche génétique d'une mutation connue pour être à l'origine de formes démyélinisantes. Dix ont une mutation du gène PMP22 (CMT1a) ; un possède une mutation du gène SH3TC2 (CMT4c) ; un possède une mutation du gène de la connexine 32 (CMTX1) et un possède une mutation du gène NEFL (CMT2e) (figure 1).

Tous les contrôles inclus dans notre étude étaient majeurs et ne devaient présenter aucune maladie neuromusculaire.

L'étude a été enregistrée dans le registre national des études cliniques (IDRCB : 2021-A01135-36 - 21-AOI-04) et approuvée par le comité d'éthique (Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée V). Chaque sujet de l'étude a dû signer un consentement écrit le jour de son inclusion dans l'étude.



**Figure 1.** Flow chart

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

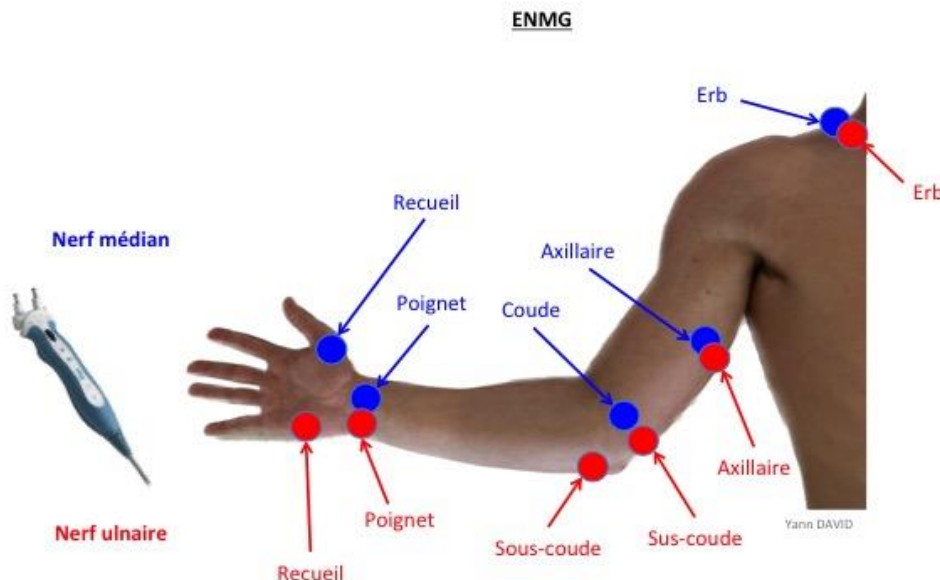
**Tableau 1.** Facteurs démographiques

## b) Electroneuromyogramme

Chaque sujet de l'étude a eu un ENMG (Dantec Keypoint, Natus Medical Incorporated) des membres supérieurs dans un délai de 2 mois suivant l'inclusion. Deux nerfs moteurs (médian et ulnaire) ont été examinés de manière bilatérale. Pour chaque patient, nous nous sommes assurés que la température de la peau était d'au moins 32°C.

Pour le nerf médian : l'électrode de recueil était placée sur le muscle court abducteur du pouce et la stimulation délivrée en 4 sites (poignet, coude, axillaire, erb) (image 1).

Pour le nerf ulnaire : l'électrode de recueil était placée sur le muscle abducteur du 5ème doigt et la stimulation délivrée en 5 sites (poignet, sous-coude, sus-coude, axillaire, erb) (image 1).



**Image 1.** Sites dans lesquels la stimulation et le recueil ont eu lieu pour le nerf médian (en bleu) et le nerf ulnaire (en rouge).

Pour chaque nerf et chaque côté, un score a été calculé tenant compte de la latence distale motrice, de la vitesse motrice (entre le poignet et le coude pour le nerf médian ; entre le poignet et le site sous-coude pour le nerf ulnaire), de l'amplitude du potentiel moteur (avec une stimulation au niveau du poignet) et de la présence ou non de blocs de conduction sur tout le trajet du nerf exploré. Cela permettait de concentrer le nombre de données pour un même nerf et donc de simplifier les comparaisons. Tableau 2.

	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

\* 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

**Tableau 2. Score EMG**

### c) iMax

Chaque sujet de l'étude a eu une mesure de l'excitabilité nerveuse avec un appareil d'électromyographie (Dantec Keypoint, Natus Medical Incorporated) dans un délai de 2 mois suivant l'inclusion.

Le protocole utilisé est celui développé par l'équipe de Wang <sup>19</sup>.

La stimulation a été effectuée sur le nerf médian et sur le nerf ulnaire, de manière bilatérale, à l'aide d'électrodes de surface autoadhésives.

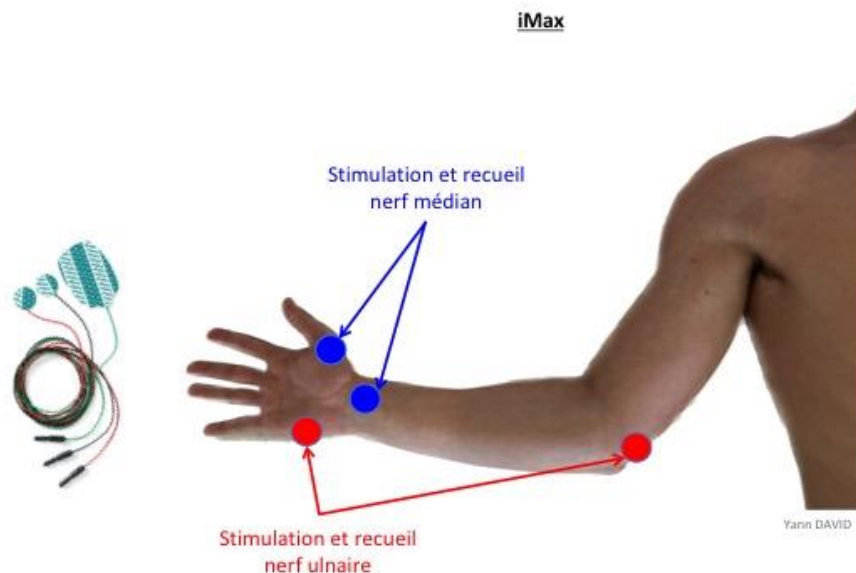
Pour le nerf médian : cathode placée 2 cm proximale par rapport au poignet et anode, anode à 2,5 cm proximale par rapport à la cathode (image 2).

Pour le nerf ulnaire : cathode placée juste au-dessus de l'épicondyle médial, anode à 2,5 cm proximale par rapport à la cathode (image 2).

La détection a également été effectuée à l'aide d'électrodes de surface autoadhésives.

Pour le nerf médian : active sur le court abducteur du pouce, référence sur la phalange distale du pouce (image 2).

Pour le nerf ulnaire : active sur l'abducteur du 5ème doigt, référence sur la phalange distale du petit doigt (image 2).



**Image 2.** Sites dans lesquels la stimulation et le recueil ont eu lieu pour le nerf médian (en bleu) et le nerf ulnaire (en rouge).

La mesure de l'excitabilité s'est déroulée comme suit :

- seuil minimal : l'ampérage du stimulateur est très progressivement augmenté afin de déclencher une réponse motrice de 0,1 mV de façon reproductible. L'intensité la plus faible permettant d'acquérir cette réponse est appelée « seuil minimal ». Le seuil sera déterminé avec une durée de stimulation de 0,2 ms et de 1 ms.

- iMax : l'intensité est ensuite augmentée progressivement jusqu'à ce que l'amplitude de la réponse motrice n'augmente plus (= iUP). Afin d'obtenir la réponse la plus précise possible, l'intensité est diminuée par décrets de 0,1 mA à partir de l'intensité maximale précédemment déterminée jusqu'à obtenir une réduction de l'amplitude (iDown) puis réaugmentée par incréments de 0,1 mA jusqu'à obtenir l'amplitude maximale précédemment déterminée (iMAX). L'iMax sera déterminée avec une durée de stimulation de 0,2 ms et de 1 ms.

L'iMax a été recueillie de manière bilatérale, sur un seul site pour le nerf médian et pour le nerf ulnaire, sans que cela n'entache la qualité du recueil de données car les modifications de l'excitabilité sont homogènes dans le cadre de la maladie de CMT (contrairement par exemple à HNPP)<sup>32</sup>.

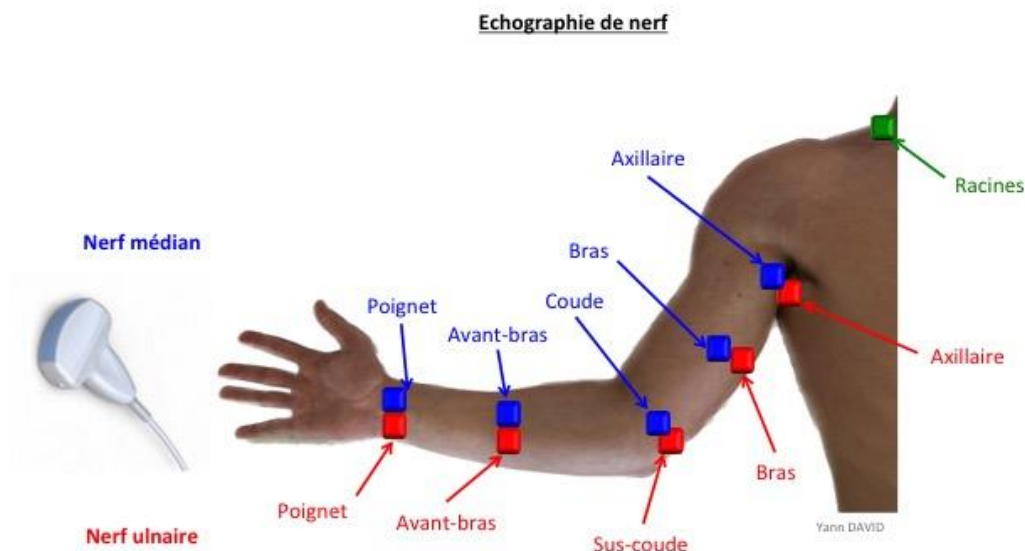
#### d) Echographie de nerf

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) dans un délai de 2 mois suivant l'inclusion. L'échographe utilisé était un Canon Aplio i800. Nous avons examiné les nerfs médian, ulnaire et les racines C5-C6-C7 de manière bilatérale. Il est à noter que l'examen des racines nerveuses n'a pas été mené sur deux patients. La sonde était placée de manière perpendiculaire au trajet du nerf, sans pression sur celui-ci, en plusieurs sites distincts.

Pour le nerf médian : poignet, avant-bras, coude, bras et axillaire (image 3).

Pour le nerf ulnaire : poignet, avant-bras, sus-coude, bras, et axillaire (image 3).

L'examen des racines était effectué avec la sonde placée au niveau du creux sus-claviculaire (image 3).



**Image 3.** Sites dans lesquels le recueil a eu lieu pour le nerf médian (en bleu), le nerf ulnaire (en rouge) et les racines (en vert).

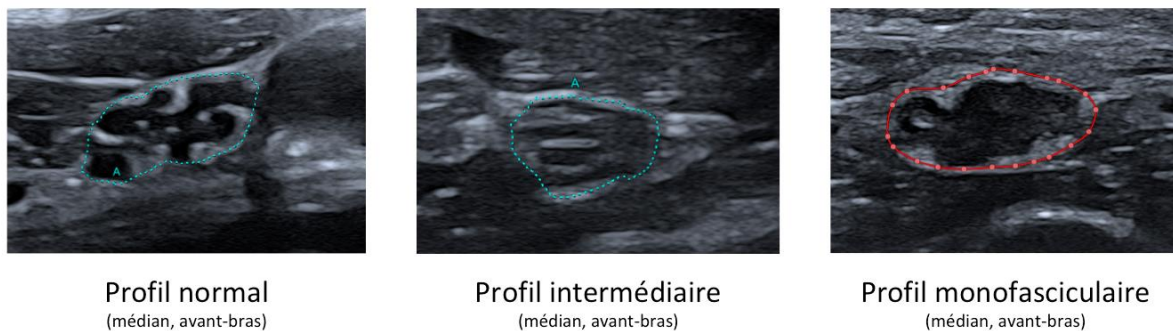
Nous avons mesuré l'aire de section transversale du nerf, pour chaque nerf et à chaque site, ainsi que pour chaque racine. La mesure a été effectuée directement sur le logiciel de l'échographe ou grâce au logiciel DICOM sur ordinateur en traçant à main levée les contours du nerf observé. Le tracé n'incluait pas l'épineurium.

Nous avons également évalué la présence ou non d'une vascularisation pour chaque nerf et à chaque site, grâce à l'option doppler de la sonde d'échographie. Nous avons déterminé 3 grades : 0 (absence de vascularisation), 1 (vascularisation du périneurium) et 2 (vascularisation du périneurium et de l'endoneurium).

Enfin, la structure du nerf a été évaluée pour chaque nerf et à chaque site, en déterminant 3 profils : normal, intermédiaire ou monofasciculaire (image 4). L'évaluation a été effectuée « en ouvert » par un intervenant différent de celui ayant réalisé l'échographie. Chaque évaluation a été relue par un 2<sup>ème</sup> intervenant.

Le bras dominant n'était pas renseigné. En effet, comme l'ont démontré plusieurs auteurs, il n'existe pas de différence significative à l'échographie en fonction de la latéralité <sup>20,22,28</sup>.

De même, la durée d'évolution des symptômes n'était pas prise en compte car elle n'est pas associée de manière significative à la taille du nerf chez les patients CMT <sup>27</sup>.



**Image 4.** 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 ».

#### e) Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée grâce à SPSS version 29.0 et du langage de programmation Python, avec l'aide des bibliothèques SciPy, Numpy, Matplotlib, Seaborn et Scikit-learn. Les figures ont été créées en utilisant le langage Python, en tirant parti des bibliothèques Matplotlib et Seaborn. Les statistiques descriptives ont été présentées sous forme de moyennes et d'écart types pour les données normalement distribuées. Pour les données non distribuées normalement, la médiane et l'intervalle interquartile ont été utilisés. Les variables ont été comparées entre les groupes à l'aide de tests t pour les variables continues et de tests du chi carré pour les variables catégorielles.

Pour évaluer les différences dans les facteurs cliniques, les scores EMG et les mesures échographiques entre les groupes CMT et témoin, des tests t ou des tests U de Mann-Whitney ont été utilisés en fonction de la distribution des données. Les différences d'aspect des nerfs entre les deux groupes ont été évaluées à l'aide d'un test non paramétrique de Kruskal-Wallis H. Ce test a été choisi en raison de la nature ordinale des données sur l'aspect nerveux : « normal » (0), « intermédiaire » (1) et « monofasciculaire » (2). Pour évaluer et quantifier le degré d'association entre les scores EMG de chaque nerf et leurs valeurs iMax correspondantes à différentes durées de stimulus (0,2 ms et 1 ms) et calculer la variance, le coefficient de corrélation  $\eta^2$  (eta au carré) a été utilisé. Le coefficient va de 0 (indiquant l'absence d'association) à 1 (indiquant une association parfaite).

Une analyse de corrélation a été réalisée pour explorer les relations entre les mesures iMax et les mesures de l'aire de section transversale sur les différents sites anatomiques. Le coefficient de corrélation de Spearman a été calculé pour tenir compte des associations non linéaires potentielles et des valeurs aberrantes potentielles.

Pour établir un seuil robuste permettant de différencier de manière fiable les patients témoins des patients CMT et ainsi déterminer les plages de référence pour les mesures de l'iMax et de l'aire de section transversale, nous avons initialement analysé leur répartition au sein du groupe témoin. La limite supérieure, définie soit par la moyenne + 2 SD, soit par le troisième quartile (Q3), a été utilisée comme seuil potentiel. La sensibilité et la spécificité ont ensuite été calculées en comparant les valeurs iMax des patients à ces seuils, déterminant ainsi l'efficacité avec laquelle chaque seuil différenciait les groupes témoins et les groupes de patients.

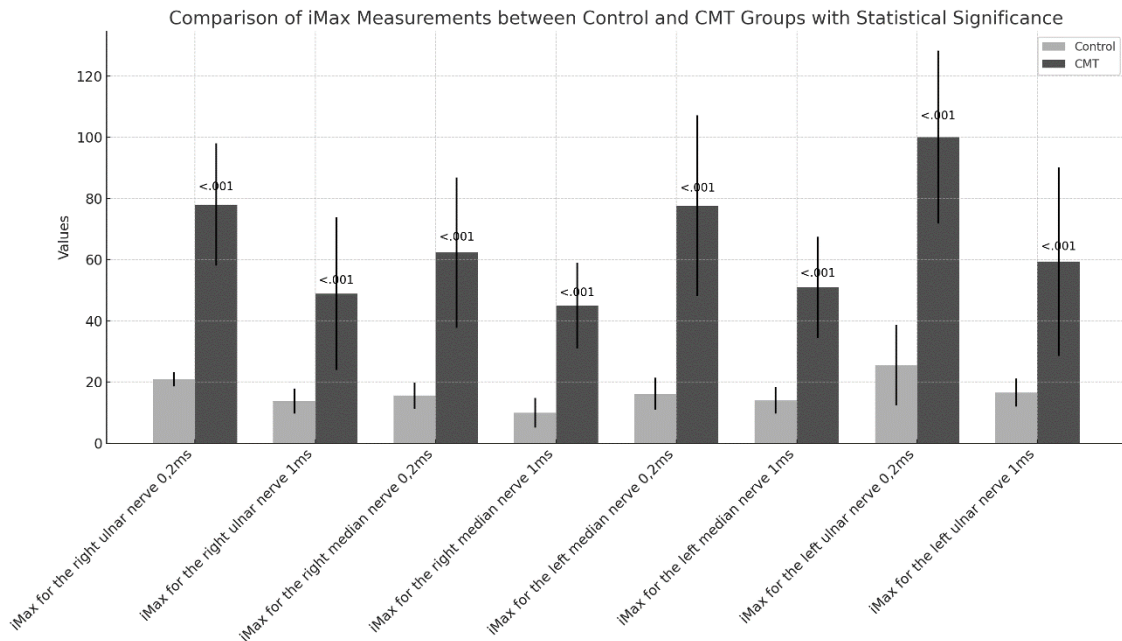
Les performances diagnostiques des mesures de l'aire de section transversale et de l'iMax sur divers sites anatomiques ont été évaluées afin de déterminer leur efficacité à différencier les cas des individus témoins. À cette fin, l'analyse des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) a été utilisée et les résultats ont été résumés en utilisant l'aire sous la courbe « Area Under the Curve » (AUC) pour chaque mesure sur chaque site anatomique. Une AUC plus proche de 1 indique de meilleures performances diagnostiques, tandis qu'une AUC plus proche de 0,5 ne suggère pas de meilleures performances que le hasard.



### III) RESULTATS

#### a) Comparaison iMax sujets CMT vs témoins

En accord avec les autres études, on retrouve des seuils de stimulation significativement plus importants chez les patients CMT, témoignant de l'hypoexcitabilité du nerf <sup>12,18,32,33</sup>.



**Figure 2.** 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.



### b) Corrélation iMax et score EMG chez les patients CMT

Nous nous sommes intéressés à la corrélation qui pouvait exister entre le score EMG et l'iMax et avons retrouvé une corrélation significative entre ces deux éléments.

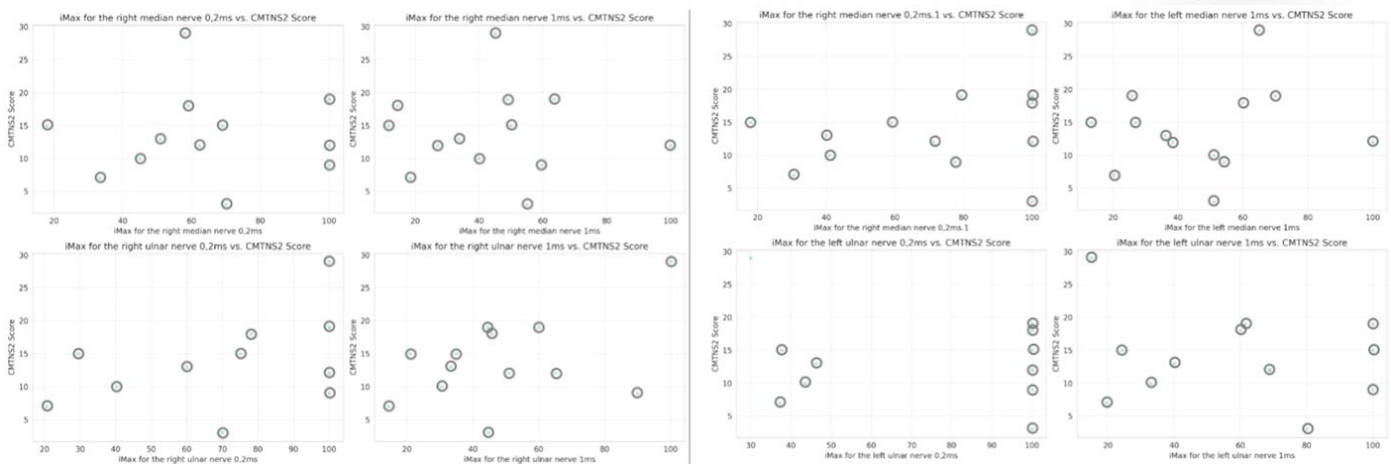
Il est à noter que l'association est plus forte lorsqu'on s'intéresse aux nerfs médian et ulnaire à droite, probablement du fait du hasard.

Nerf	Durée de stimulation	Coefficient de corrélation $\eta^2$
Médian droit	0.2 ms	0.961
Médian droit	1 ms	0.923
Ulnaire droit	0.2 ms	0.776
Ulnaire droit	1 ms	0.827
Médian gauche	0.2 ms	0.704
Médian gauche	1 ms	0.535
Ulnaire gauche	0.2 ms	0.699
Ulnaire gauche	1 ms	0.841

**Tableau 3.** Corrélation entre les scores EMG et les valeurs iMax sur les nerfs à différentes durées de stimulation. Un coefficient de corrélation égal à 0 signifie l'absence d'association ; un coefficient de corrélation égal à 1 signifie une corrélation parfaite.

### c) Corrélation iMax et score CMTNS2 chez les patients CMT

En revanche, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'association significative entre l'iMax et le score clinique CMTNS2. Seule une tendance pouvait être observée, mais sans réelle significativité statistique.

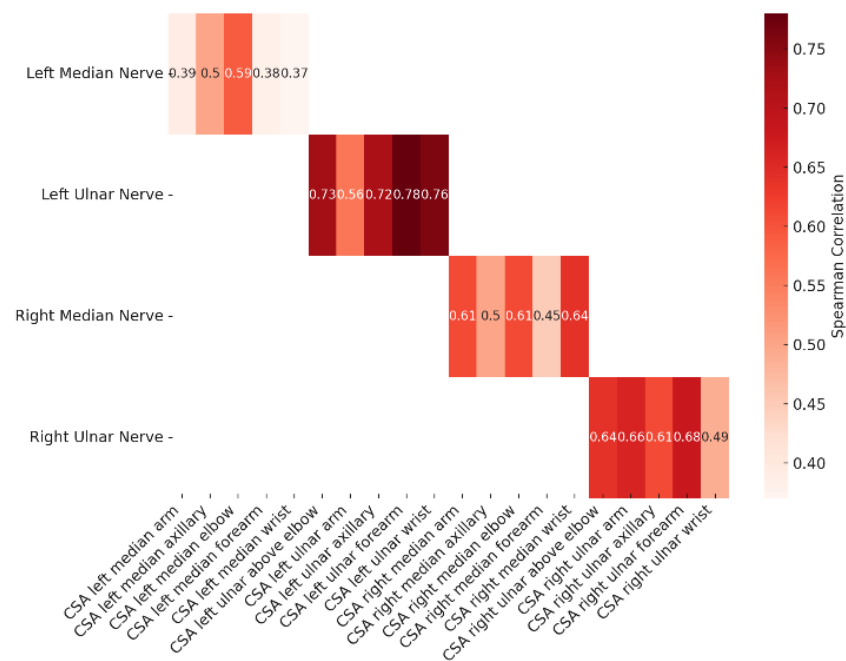


**Figure 3.** Association entre le score CMTNS2 (en ordonnée) et l'iMax (en abscisse). De haut en bas et de gauche à droite : pour le nerf médian droit à 0,2ms ; à 1ms ; médian gauche à 0,2ms ; à 1ms ; pour le nerf ulnaire droit à 0,2ms ; à 1ms ; ulnaire gauche à 0,2ms ; à 1ms.

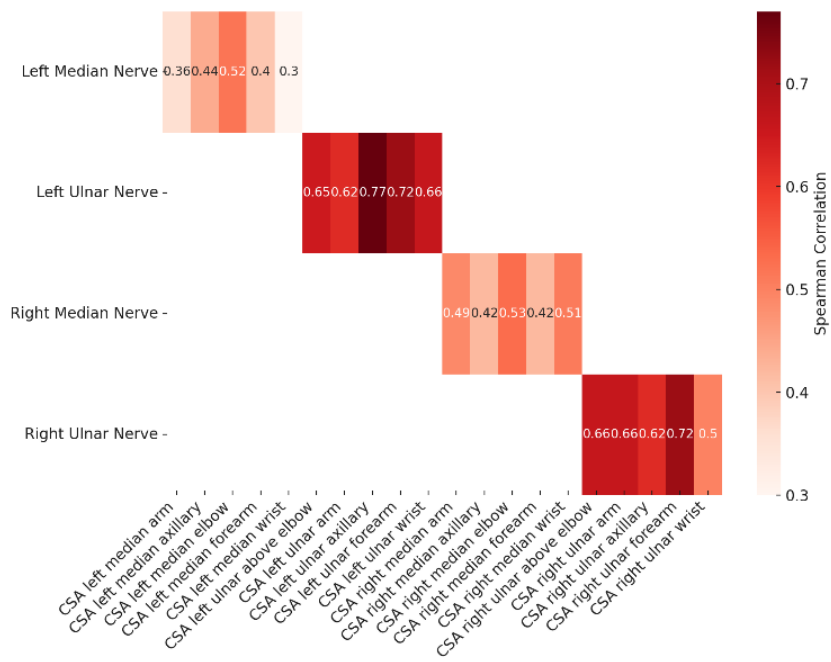
#### **d) Corrélation iMax et aire de section transversale du nerf chez les patients CMT et les témoins**

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. Les seules associations qui n'atteignent pas la significativité statistique sont les suivantes :

- l'aire de section transversale du médian gauche au poignet avec l'iMax à 0,2ms et 1ms
- l'aire de section transversale du médian gauche à l'avant-bras avec l'iMax à 0,2ms
- l'aire de section transversale du médian gauche au bras avec l'iMax à 1ms



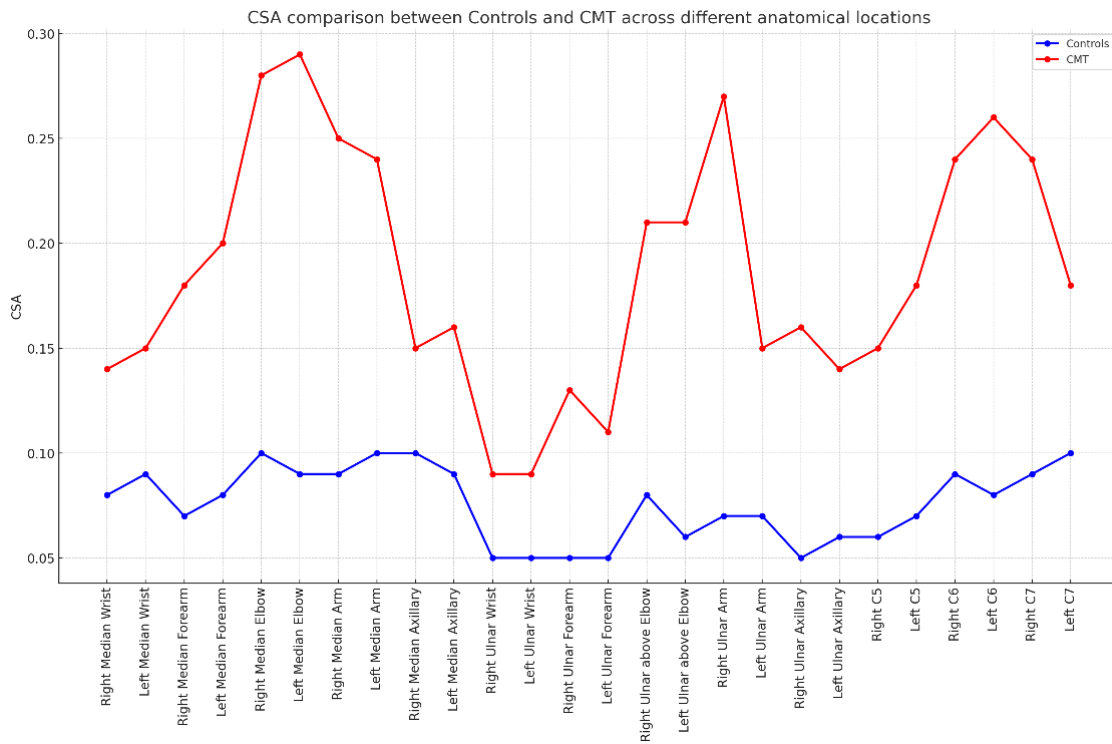
**Figure 4.** Corrélation de Spearman : iMax à 0,2 ms et aire de section transversale du nerf sur divers sites anatomiques. L'intensité de la couleur, passant du rouge clair au rouge foncé, représente la force de la corrélation, les nuances plus foncées indiquant une corrélation positive plus forte.



**Figure 5.** *Corrélation de Spearman : iMax à 1 ms et aire de section transversale du nerf sur divers sites anatomiques. L'intensité de la couleur, passant du rouge clair au rouge foncé, représente la force de la corrélation, les nuances plus foncées indiquant une corrélation positive plus forte.*

### e) Comparaison aire de section transversale sujets CMT vs témoins

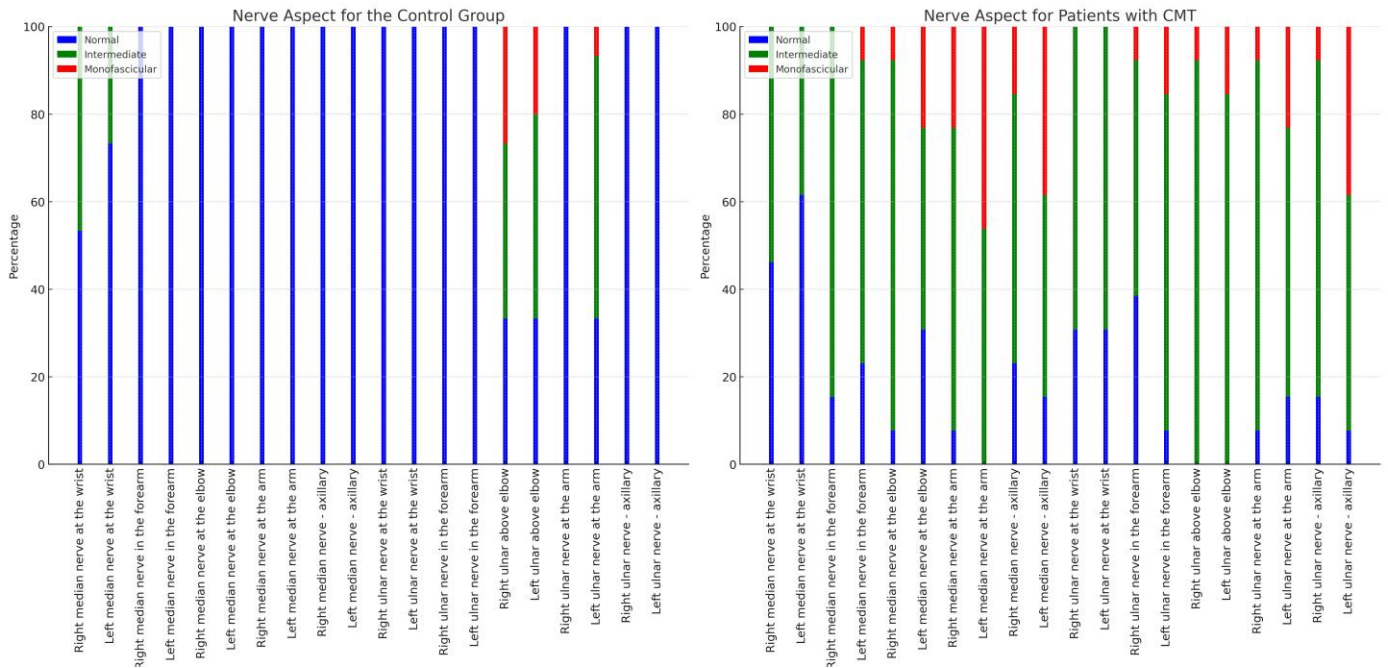
De manière assez cohérente avec les autres études sur le sujet, le nerf est augmenté de taille chez les patients CMT1a<sup>20-22,24-28,34,35</sup>. De même, les fascicules à l'intérieur du nerf sont également augmentés de taille<sup>22,27,35</sup>. Cette différence est significative et ce, quel que soit le site.



**Figure 6.** Comparaison aire de section transversale du nerf entre les contrôles et les patients CMT dans les différents sites anatomiques étudiés.

## f) Comparaison structure nerveuse sujets CMT vs témoins

Les profils « intermédiaire » et « monofasciculaire » sont retrouvés en proportion significativement plus importante chez les patients CMT comparativement aux témoins dans quasiment tous les sites excepté au poignet pour le nerf médian droit et gauche, pour le site « sus-coude » pour le nerf ulnaire droit et gauche et pour le nerf ulnaire gauche au bras.



**Figure 7.** Répartition des aspects nerveux chez les sujets témoins et les patients atteints de CMT suivant les différents sites anatomiques étudiés.

### g) Comparaison vascularisation sujets CMT vs témoins

On retrouve chez les patients CMT une proportion significativement plus importante de profils « 1 » (hypervascularisation du périneurium) et « 2 » (hypervascularisation du périneurium + endoneurium). Cette différence est significative et ce, quel que soit le nerf et le côté :

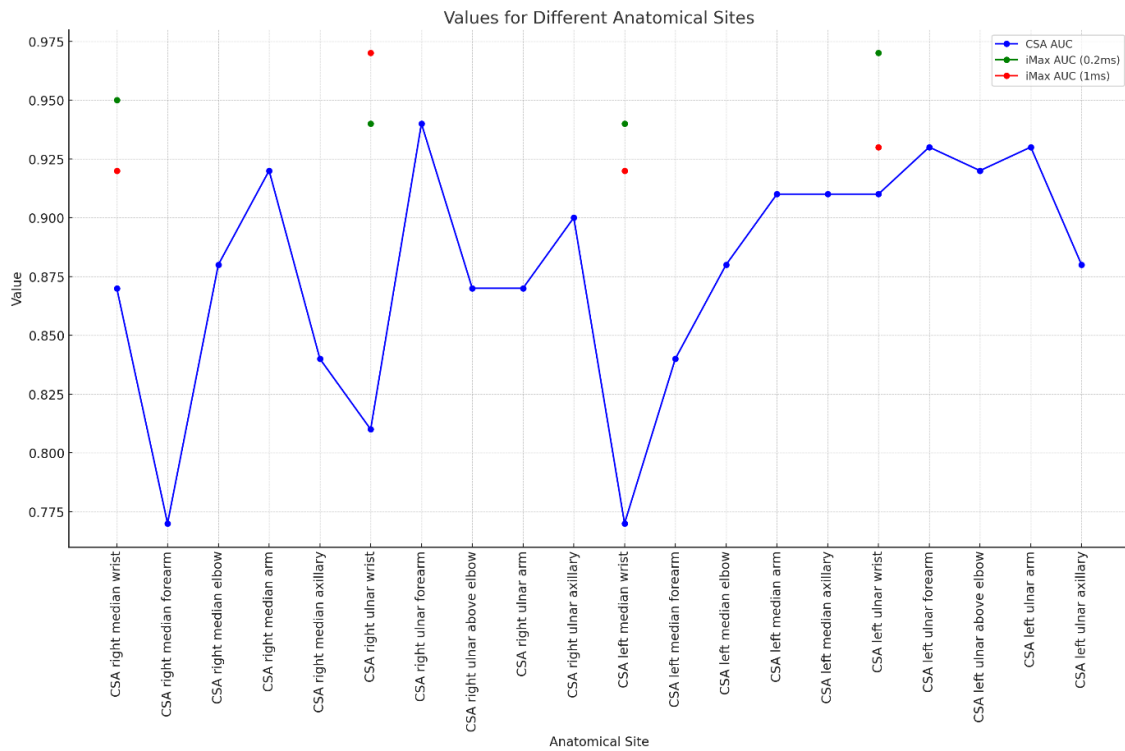
- nerf médian droit : U = 33.0 ; p = 0.0011
- nerf médian gauche : U = 41.5 ; p = 0.0019
- nerf ulnaire droit : U = 46.5 ; p = 0.0062
- nerf ulnaire gauche : U = 60.0 ; p = 0.0105

Nerve	Group	Vascularization Score	Percentage
Right ulnar nerve	Control	0	86.67%
		1	13.33%
	CMT	0	38.46%
		2	30.77%
		1	30.77%
Left ulnar nerve	Control	0	100.00%
	CMT	0	61.54%
		1	30.77%
		2	7.69%
Right median nerve	Control	0	80.00%
		1	20.00%
	CMT	2	46.15%
		1	30.77%
		0	23.08%
Left median nerve	Control	0	93.33%
		1	6.67%
	CMT	0	38.46%
		2	38.46%
		1	23.08%

**Tableau 4.** Analyse de la vascularisation nerveuse par groupe

## h) Comparaison des performances diagnostiques de l'iMax et de l'échographie de nerf pour différencier sujets CMT et témoins

Les performances diagnostiques de l'iMax et de la mesure de l'aire de section transversale du nerf pour différencier les contrôles des patients CMT sont équivalentes. On retrouve même une légère supériorité de l'iMax.



**Figure 8.** Comparaison des aires sous la courbe à différents sites anatomiques pour l'aire de section transversale du nerf (courbe bleue), l'iMax à 0,2ms (points verts) et l'iMax à 1ms (points rouges).

#### IV) DISCUSSION

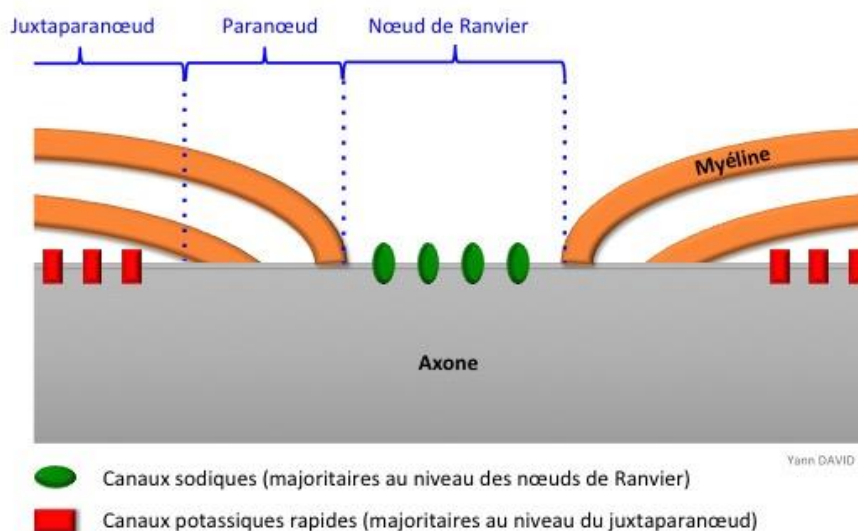
On retrouve dans notre étude que l'iMax est statistiquement plus élevé chez les patients et ce, quel que soit le nerf, quel que soit le côté et quel que soit la durée de stimulation (0,2ms ou 1ms).

Il a été démontré que dans les PRNC<sup>18,33,36</sup> et chez les patients atteints de CMT1a<sup>18,19,33</sup>, le nerf devient hypoexcitable : la courbe stimulus-réponse se déplace vers la droite, il faut stimuler à de plus grandes intensités le nerf pour avoir la même réponse donc l'iMax augmente. Ces résultats sont cohérents avec les données recueillies dans notre étude pour les patients atteints de la maladie de CMT.

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 juxtapanœud, sont retrouvés en grande proportion dans le panœud chez les patients CMT1a. Ces mêmes canaux sont exposés du fait de la démyélinisation, ce qui conduit à leur activation<sup>12,13,37</sup>.

Il a également été mis en évidence sur modèles murins la proportion anormale au niveau des nœuds de Ranvier de canaux kv3.1b et de canaux Nav1.8<sup>13</sup>.

Ces modifications de la répartition des canaux ioniques semblent être en lien avec un déficit de maturation de la myéline, lui-même secondaire à la surproduction de la protéine PMP22 retrouvée dans la myéline des patients atteints de CMT1A<sup>37</sup>. A cela s'ajoute chez ces mêmes patients, une elongation du panœud et un moins grand nombre d'attaches de la myéline contribuant à sa plus grande fragilité, notamment en cas de stress mécanique<sup>37</sup>.



**Figure 9.** Répartition normale des canaux ioniques



Ainsi on comprend bien le lien étroit qui relie les modifications structurelles du nerf et les modifications de l'excitabilité nerveuse.

Dans notre étude, on retrouve d'ailleurs une association significative entre l'aire de section transversale du nerf et l'iMax dans quasiment tous les sites. Les modifications observées à l'échographie semblent donc avoir un lien de cause à effet avec l'hypoexcitabilité du nerf, elle-même secondaire à la modification des canaux ioniques. Tout l'enjeu est alors de comprendre quel mécanisme physiopathologique sous-tend le rapport entre les modifications structurelles du nerf visibles à l'échographie et les modifications de l'excitabilité nerveuse appréhendées par la méthode de l'iMax. Certains auteurs émettent l'hypothèse que l'impédance augmente chez les patients atteints de la maladie de CMT du fait de plusieurs mécanismes<sup>33</sup> :

- plus de collagène dans l'endoneurium,
- œdème et cellules inflammatoires présents dans l'endoneurium,
- plus de couches de cellules de Schwann entourant l'axone (avec les « onion bulbs ») donc plus de lames basales à franchir par le courant électrique.

Ces mécanismes pourraient concerner à un degré plus important la maladie de CMT. En effet, il est intéressant de remarquer que la différence concernant l'iMax en comparaison des témoins, n'est pas significative pour les neuropathies axonales<sup>18</sup>. De même, l'intensité de stimulation supra-maximale ne diffère pas de manière significative entre les témoins et les patients atteints de polyradiculonévrite aiguë, de sclérose latérale amyotrophique ou de syndromes du canal carpien<sup>33</sup>.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés uniquement à l'iMax et au seuil minimal. Beaucoup d'autres paramètres (méthode des doubles chocs, électrotonus, etc.) peuvent être utilisés dans l'étude de l'excitabilité nerveuse.

En effet, l'étude de deux paramètres (le seuil minimal et l'iMax) peut paraître réductrice car elle ne permet pas d'appréhender l'ensemble de la courbe stimulus-réponse<sup>38</sup>. De plus, certains auteurs préfèrent s'intéresser à l'i40 (intensité nécessaire pour obtenir une réponse équivalente 40% de la réponse maximale) car à ce niveau de la courbe stimulus-réponse, de faibles variations du stimulus induisent de plus grandes variations du potentiel moteur obtenu (pente de la courbe plus raide) donc une plus grande précision de la mesure<sup>9,38</sup>.

Nous avons voulu utiliser un paramètre simple et d'acquisition rapide qui puisse aider à dépister les troubles de l'excitabilité. L'idée était que chaque neurologue puisse utiliser ce paramètre avec n'importe quelle machine d'EMG sans avoir à faire l'acquisition d'équipement spécifique. De plus, comme Wang l'explique<sup>39</sup> en se basant sur l'étude de Cappelen<sup>36</sup> qui compare des témoins et des sujets atteints de PIDC, la plus grande différence dans la courbe stimulus-réponse se retrouve pour les amplitudes les plus élevées.

Concernant le retentissement clinique de ces modifications, il est à noter que nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre l'iMax et le score SCMTNS2. Toutefois, le score CMTNS2 est un score clinique global et il aurait pu être plus intéressant de corrélérer l'iMax d'un nerf aux données cliniques spécifiques du nerf en question.

Enfin, on retrouve une association significative entre l'iMax et le score EMG. Dans la littérature, la majorité des auteurs retrouvent une corrélation entre la taille du nerf et les paramètres EMG : avec les vitesses motrices<sup>24</sup> voire avec les vitesses sensibles et motrices et les amplitudes sensitivo-motrices<sup>22</sup>. Ceci renforce l'idée qu'il existe un lien clair entre les données échographiques, d'excitabilité nerveuse et électromyographique.

Concernant les données échographiques recueillies, de manière cohérente avec les données échographiques actuelles chez les patients atteints de la maladie de CMT, l'aire de section transversale est augmentée de manière significative pour chaque nerf et à chaque site. Cet épaississement est retrouvé plutôt homogène à l'échographie<sup>21,25,26</sup> dans la littérature. A noter cependant que certains auteurs mettent en évidence une « variabilité intra-nerf »<sup>20</sup> avec un élargissement plus important en proximal qu'en distal. Schreiber calcule un « wrist to forearm ratio » qui est significativement diminué chez les CMT1A et témoigne également d'un élargissement plus proximal<sup>22</sup>. Goedee retrouve des résultats similaires avec son « swelling ratio »<sup>27</sup>.

Cette augmentation de la taille du nerf est accompagnée de modifications structurelles. En effet, les profils pathologiques (intermédiaire et monofasciculaire) sont retrouvés en proportion significativement plus importante parmi les patients CMT dans quasiment tous les sites. On remarque l'absence de différence significative dans les zones de compression : poignet pour le nerf médian et coude pour le nerf ulnaire. On peut postuler que la souffrance chronique du nerf dans ces zones contribue à l'aspect pathologique du nerf chez certains témoins.

La vascularisation est, elle aussi, augmentée de manière significative chez les patients. A notre connaissance, c'est la 1<sup>ère</sup> 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. En effet, l'hypervascularisation semble être une prérogative des neuropathies dysimmunes acquises. Cette dernière pourrait être secondaire à une prolifération capillaire compensatrice, elle-même conséquence de l'œdème intraneuronal et de l'hypoxie qu'il induit<sup>40,41</sup>. La présence de l'œdème et l'hypervascularisation secondaire soutiennent l'hypothèse que le nerf est inflammatoire chez nos patients CMT.

Pour finir, il apparaît que notre étude s'est portée uniquement sur l'analyse des données aux membres supérieurs. Il aurait pu être intéressant d'étudier les paramètres aux membres inférieurs. Toutefois l'apport de l'EMG est discutable chez les CMT car les potentiels en distalité aux membres inférieurs ne sont très souvent pas retrouvés. Quant à l'échographie de nerf, l'étude des membres supérieurs semble suffisante pour le diagnostic<sup>20</sup>.

L'investigateur des différents examens (échographie - EMG - iMax) connaissait le diagnostic du sujet. Il est cependant rapporté dans la littérature que la précision du diagnostic est la même que l'opérateur soit en aveugle ou non pour l'échographie de nerf<sup>42,43</sup>.

## V) CONCLUSION

L'iMax est augmenté de manière significative chez les patients CMT comparativement aux témoins et ce, quel que soit le nerf, quel que soit le côté et quel que soit la durée de stimulation (0,2ms ou 1ms). On observe également une corrélation entre l'iMax et le score EMG. 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 et ce, dans quasiment tous les sites.

L'aire de section transversale du nerf est augmentée significativement chez nos patients CMT comparativement aux témoins et ce, dans tous les sites. De plus, ces modifications de la taille du nerf s'accompagnent d'une modification de la structure interne du nerf avec augmentation en taille des fascicules, moins bien individualisés, et hypervascularisation. 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.

Enfin, les performances diagnostiques de l'iMax et de l'échographie pour différencier CMT et témoins sont comparables, ce qui fait de l'iMax un outil intéressant puisqu'il est réalisable avec n'importe quelle machine EMG, donc d'accès rapide et facile.

## VI) ANNEXES

Parameter	0	1	2	3	4
Sensory symptoms <sup>†</sup>	None	Symptoms below or at ankle bones	Symptoms up to the distal half of the calf	Symptoms up to the proximal half of the calf, including knee	Symptoms above knee (above the top of the patella)
Motor symptoms (legs) <sup>†</sup>	None	Trips, catches toes, slaps feet Shoe inserts	Ankle support or stabilization (AFOs) Foot surgery <sup>‡</sup>	Walking aids (cane, walker)	Wheelchair
Motor symptoms (arms)	None	Mild difficulty with buttons	Severe difficulty or unable to do buttons	Unable to cut most foods	Proximal weakness (affect movements involving the elbow and above)
Pinprick sensibility <sup>*§</sup>	Normal	Decreased below or at ankle bones	Decreased up to the distal half of the calf	Decreased up to the proximal half of the calf, including knee	Decreased above knee (above the top of the patella)
Vibration <sup>l</sup>	Normal	Reduced at great toe	Reduced at ankle	Reduced at knee (tibial tuberosity)	Absent at knee and ankle
Strength (legs) <sup>¶</sup>	Normal	4+, 4, or 4- on foot dorsiflexion or plantar flexion	≤3 on foot dorsiflexion or ≤3 on foot plantar flexion	≤3 on foot dorsiflexion and ≤3 on plantar flexion	Proximal weakness
Strength (arms) <sup>¶</sup>	Normal	4+, 4, or 4- on intrinsic hand muscles <sup>**</sup>	≤3 on intrinsic Hand muscles <sup>**</sup>	≤5 on wrist extensors	Weak above elbow
Ulnar CMAP	≥6 mV	4–5.9 mV	2–3.9 mV	0.1–1.9 mV	Absent
(median)	(≥4 mV)	(2.8–3.9)	(1.2–2.7)	(0.1–1.1)	(absent)
Radial SAP amplitude, antidromic testing	≥15 μV	10–14.9 μV	5–9.9 μV	1–4.9 μV	<1 μV

**Tableau 5. Score CMTNS2** <sup>31</sup>

## VII) BIBLIOGRAPHIE

1. Barreto, L. C. L. S. *et al.* Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology* **46**, 157–165 (2016).
2. Volodarsky, M. *et al.* Comprehensive genetic sequence and copy number analysis for Charcot-Marie-Tooth disease in a Canadian cohort of 2517 patients. *J. Med. Genet.* **58**, 284–288 (2021).
3. Pisciotta, C. & Shy, M. E. Hereditary neuropathy. *Handb. Clin. Neurol.* **195**, 609–617 (2023).
4. 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).
5. Pareyson, D. & Marchesi, C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol.* **8**, 654–667 (2009).
6. Reilly, M. M. Sorting out the inherited neuropathies. *Pract. Neurol.* **7**, 93–105 (2007).
7. Murakami, T. & Sunada, Y. Schwann Cell and the Pathogenesis of Charcot–Marie–Tooth Disease. in *Myelin* (eds. Sango, K., Yamauchi, J., Ogata, T. & Susuki, K.) vol. 1190 301–321 (Springer Singapore, 2019).
8. Tyberghein, M. & Wang, F.-C. L'étude de l'excitabilité axonale périphérique pour les nuls. **26**, (2023).
9. Kiernan, M. C. *et al.* Measurement of axonal excitability: Consensus guidelines. *Clin. Neurophysiol.* **131**, 308–323 (2020).
10. Bostock, H., Cikurel, K. & Burke, D. Threshold tracking techniques in the study of human peripheral nerve. *Muscle Nerve* **21**, 137–158 (1998).
11. Li, J. Molecular regulators of nerve conduction — Lessons from inherited neuropathies and rodent genetic models. *Exp. Neurol.* **267**, 209–218 (2015).
12. Nodera, H. Nerve excitability properties in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* **127**, 203–211 (2004).
13. 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).
14. Boërio, D. *et al.* Stimulus–response curve of human motor nerves: Multicenter assessment of various indexes. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* **38**, 31–38 (2008).
15. Priori, A. Distinctive abnormalities of motor axonal strength-duration properties in multifocal motor neuropathy and in motor neurone disease. *Brain* **125**, 2481–2490 (2002).
16. Boërio, D., Hogrel, J.-Y., Créange, A. & Lefaucheur, J.-P. Méthodes et intérêt clinique de la mesure de la période réfractaire nerveuse périphérique chez l'homme. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* **34**, 279–291 (2004).
17. Rosberg, M. R. *et al.* Progression of motor axon dysfunction and ectopic Nav1.8 expression in a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease 1B. *Neurobiol. Dis.* **93**, 201–214 (2016).
18. Tyberghein, M. *et al.* iMAX: A new tool for assessment of motor axon excitability. A multicenter prospective study. *Clin. Neurophysiol.* **133**, 20–28 (2022).
19. Milants, C., Benmouna, K. & Wang, F. C. iMAX: A new tool to assess peripheral motor axonal hypoexcitability. *Clin. Neurophysiol.* **128**, 2382–2383 (2017).
20. Padua, L. *et al.* Different nerve ultrasound patterns in charcot- marie- tooth types and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve* **57**, (2018).
21. Niu, J., Cui, L. & Liu, M. Multiple Sites Ultrasonography of Peripheral Nerves in Differentiating Charcot–Marie–Tooth Type 1A from Chronic Inflammatory Demyelinating

- Polyradiculoneuropathy. *Front. Neurol.* **8**, 181 (2017).
22. Schreiber, S. *et al.* Sonography of the median nerve in CMT1A, CMT2A, CMTX, and HNPP: Ultrasound in CMT and HNPP. *Muscle Nerve* **47**, 385–395 (2013).
  23. Martinoli, C. *et al.* Sonography of the Median Nerve in Charcot-Marie-Tooth Disease. *Am. J. Roentgenol.* **178**, 1553–1556 (2002).
  24. Noto, Y. *et al.* Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **86**, 378–384 (2015).
  25. Sugimoto, T. *et al.* Ultrasonographic nerve enlargement of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in patients with demyelinating Charcot–Marie–Tooth disease: distinction from patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Neurol.* **260**, 2580–2587 (2013).
  26. Zaidman, C. M., Harms, M. B. & Pestronk, A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *J. Neurol.* **260**, 3115–3121 (2013).
  27. Goedee, S. H., Brekelmans, G. J. F., van den Berg, L. H. & Visser, L. H. Distinctive patterns of sonographic nerve enlargement in Charcot–Marie–Tooth type 1A and hereditary neuropathy with pressure palsies. *Clin. Neurophysiol.* **126**, 1413–1420 (2015).
  28. Zanette, G. *et al.* Nerve ultrasound findings differentiate Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) 1A from other demyelinating CMTs. *Clin. Neurophysiol.* **129**, 2259–2267 (2018).
  29. Puma, A. *et al.* Ultra-high-frequency ultrasound imaging of sural nerve: A comparative study with nerve biopsy in progressive neuropathies. *Muscle Nerve* **63**, 46–51 (2021).
  30. Mäurer, M., Toyka, K. V. & Gold, R. Immune mechanisms in acquired demyelinating neuropathies: lessons from animal models. *Neuromuscul. Disord. NMD* **12**, 405–414 (2002).
  31. Murphy, S. M. *et al.* Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J. Peripher. Nerv. Syst. JPNS* **16**, 191–198 (2011).
  32. Jankelowitz, S. K. & Burke, D. Pathophysiology of HNPP explored using axonal excitability. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **84**, 806–812 (2013).
  33. Parker, V., Warman Chardon, J., Mills, J., Goldsmith, C. & Bourque, P. R. Supramaximal Stimulus Intensity as a Diagnostic Tool in Chronic Demyelinating Neuropathy. *Neurosci. J.* **2016**, 1–5 (2016).
  34. Shibuya, K. *et al.* Hidden Charcot-Marie-Tooth 1A as Revealed by Peripheral Nerve Imaging. *Intern. Med.* **58**, 3157–3161 (2019).
  35. Grimm, A. *et al.* A look inside the nerve – Morphology of nerve fascicles in healthy controls and patients with polyneuropathy. *Clin. Neurophysiol.* **128**, 2521–2526 (2017).
  36. Cappelen-Smith, C. Membrane properties in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* **124**, 2439–2447 (2001).
  37. Rosenbluth, J. & Bobrowski-Khoury, N. Paranodal dysmyelination in peripheral nerves of *Trembler* mice: *Trembler* Mouse. *J. Neurosci. Res.* **92**, 476–485 (2014).
  38. Burke, D. & Kiernan, M. C. Stimulus, response and excitability – What is new? *Clin. Neurophysiol.* **129**, 333–334 (2018).
  39. Wang, F. C. Reply to “Stimulus, response and excitability – What is new?” *Clin. Neurophysiol.* **129**, 335 (2018).
  40. Ricci, V. *et al.* Histopathology and high-resolution ultrasound imaging for peripheral nerve (injuries). *J. Neurol.* **269**, 3663–3675 (2022).
  41. Carandang, M. A. E. *et al.* Velocity of intraneural blood flow is increased in inflammatory neuropathies: sonographic observation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **88**, 455–457 (2017).
  42. Cartwright, M. S. *et al.* Validity and reliability of nerve and muscle ultrasound: Nerve

and Muscle Ultrasound. *Muscle Nerve* **47**, 515–521 (2013).

43. Cartwright, M. S. *et al.* Evidence-based guideline: Neuromuscular ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* **46**, 287–293 (2012).





# RESUME

## ***Introduction***

Chez des patients atteints de formes démyélinisantes de la maladie de Charcot Marie Tooth (CMT), nous avons voulu mettre en évidence les modifications de l'excitabilité nerveuse en les comparant à une population contrôle. Pour ce faire, nous avons utilisé l'iMax qui correspond à l'intensité minimale appliquée sur le nerf permettant d'obtenir la réponse musculaire maximale en terme d'amplitude du potentiel d'action.

L'iMax a ensuite été comparé aux modifications échographiques nerveuses, aux données électromyographiques et au score clinique CMTNS2.

Enfin, nous nous sommes intéressés à mettre en lumière les modifications échographiques chez nos patients CMT et à définir les performances diagnostiques de l'iMax et de l'échographie de nerf pour différencier sujets sains vs atteints de la maladie de CMT.

## ***Matériels et méthodes***

Nous avons inclus 15 témoins et 13 patients atteints de formes démyélinisantes de la maladie de Charcot Marie Tooth. L'iMax pour les nerfs ulnaire et médian a été mesuré sur chaque bras. Chacun d'entre eux a également reçu une échographie du nerf ulnaire, médian et des racines nerveuses aux 2 bras ainsi qu'un électroneuromyogramme.

## ***Résultats***

L'iMax est augmenté de manière significative chez les patients CMT comparativement aux témoins, ce qui témoigne de l'hypoexcitabilité du nerf. On observe également une corrélation entre l'iMax et le score EMG. 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 s'accompagnent de modifications visibles à l'échographie. En effet, on observe dans quasiment tous les sites une corrélation entre l'iMax et l'aire de section transversale du nerf.

Chez nos patients CMT : l'aire de section transversale du nerf est augmentée, l'architecture interne du nerf est modifiée et il existe une hypervascularisation.

Les performances diagnostiques de l'iMax et de l'échographie pour différencier CMT et témoins sont comparables.

## ***Discussion***

Le nerf est hypoexcitable chez tous nos patients CMT. Il existe un lien indiscutable entre les modifications de l'excitabilité nerveuse appréhendées grâce à la méthode de l'iMax et les modifications architecturales du nerf visibles à l'échographie. Ces modifications de l'excitabilité nerveuse peuvent être mises en lien avec des anomalies dans la répartition des canaux ioniques.