

# UTILITE DES TESTS FONCTIONNELS DANS LES NEUROPATHIES AMYLOÏDES FAMILIALES

---

**Mémoire de Maîtrise universitaire**

**2014-2016**

**Tiary Randretsanilo**

*Faculté de Médecine, Université de Lausanne*

**Tuteur** : Prof. Thierry Kuntzer

**Expert** : Prof. François Feihl

## Table des matières

<b>I</b>	<b>Introduction</b> .....	<b>4</b>
<b>I.1</b>	<b>Contexte: les fibres nerveuses périphériques du système somato-sensoriel</b> .....	<b>4</b>
<b>I.2</b>	<b>Sémiologie de l'atteinte des petites fibres</b> .....	<b>4</b>
<b>I.2.1</b>	<b>Etiologies</b> .....	<b>6</b>
<b>I.2.2</b>	<b>Particularité des neuropathies amyloïdes familiales</b> .....	<b>6</b>
<b>I.3</b>	<b>Reconnaissance d'une NPF</b> .....	<b>7</b>
<b>I.4</b>	<b>But du travail</b> .....	<b>8</b>
<b>II</b>	<b>Méthodes</b> .....	<b>9</b>
<b>II.1</b>	<b>Recueil des données</b> .....	<b>9</b>
<b>II.2</b>	<b>Scores et classification de l'atteinte des PF</b> .....	<b>9</b>
<b>II.3</b>	<b>Testing sensitif cutané (QST)</b> .....	<b>12</b>
<b>III</b>	<b>Résultats</b> .....	<b>13</b>
<b>III.1</b>	<b>Données démographiques</b> .....	<b>13</b>
<b>III.2</b>	<b>Testing sensitif cutané (QST)</b> .....	<b>14</b>
<b>IV</b>	<b>Discussion</b> .....	<b>16</b>
<b>V</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>18</b>
<b>VI</b>	<b>Références</b> .....	<b>19</b>

## *Mots-clés*

Petites fibres nerveuses périphériques ; neuropathie ; thermoalgésie ; transthyrétine ; scores fonctionnels ; testing sensitif cutané (QST)

## *Liste des abréviations :*

**NAF** = neuropathie amyloïde familiale

**NPF** = neuropathie des petites fibres

**NPF-LD** = neuropathie des petites fibres longueur-dépendante

**PF** = petites fibres

**QST** = quantitative sensory testing (testing sensitif cutané)

**SNP** = système nerveux périphérique

**TTR** = transthyrétine

**TTR-FAP** = transthyretin-familial polyneuropathy

## *Remerciements :*

A **Irène Calero-Romero**, sans qui cette étude n'aurait pas pu être réalisée et qui m'a aidé à toutes les étapes du travail, surtout lors de la récolte des données concernant les sujets de l'étude.

A **Chantal Berna-Renella**, pour m'avoir permis d'expérimenter en tant que sujet les tests fonctionnels effectués sur notre collectif de patients et ainsi mieux appréhender la méthode, et pour m'avoir fourni une littérature complémentaire riche sur la technique et les valeurs de référence du QST.

Au **Professeur François Feihl**, pour sa disponibilité et son aide précieuse apportée notamment pour l'analyse statistique des résultats obtenus.

A mon tuteur, le **Professeur Thierry Kuntzer**, sans qui ce travail de maîtrise et ce mémoire n'auraient pas pu être réalisés, qui était disponible et m'a guidé et grandement aidé sur l'ensemble du travail, qui a su développer mon approche critique de la littérature et qui par son sens très critique de la rédaction scientifique m'a permis de réaliser l'importance de la rigueur dans l'élaboration d'un rapport scientifique.

# I INTRODUCTION

---

## I.1 Contexte: les fibres nerveuses périphériques du système somato-sensoriel

Le système somato-sensoriel s'organise initialement dans la peau par différents récepteurs spécialisés, nécessaires pour faire face à la variété des stimuli externes. Ces récepteurs comprennent de simples terminaisons nerveuses libres et des récepteurs spécifiques pour certaines modalités (Tableau 1). Ils s'organisent ensuite en fibres nerveuses périphériques classées selon leur diamètre, leur myélinisation et leur vitesse de conduction, la vitesse dépendant du diamètre et de l'épaisseur de la gaine de myéline. Ces afférences parviennent à la corne postérieure de la moelle épinière, les corps cellulaires des cellules sensibles étant localisés dans les ganglions rachidiens (ou spinaux), avant de rejoindre les centres thalamiques puis le cortex cérébral somesthésique.

**Tableau 1 – Fibres somesthésiques afférentes du nerf périphérique : classification de Erlanger & Gasser (modifié selon [1])**

Fonction sensorielle	Récepteur	Catégorie de fibre	Diamètre axonal	Gaine de myéline	Vitesse de conduction
Proprioception	Fuseau neuromusculaire	A $\alpha$	13-20 $\mu\text{m}$	Très épaisse	80-120 m/s
Toucher fin, vibration, statique, position	Corpuscules de Merkel, Meissner, Pacini et Ruffini	A $\beta$	9-12 $\mu\text{m}$	Épaisse	35-75 m/s
Douleur, température, toucher grossier	Terminaisons nerveuses libres	A $\delta$	1-5 $\mu\text{m}$	Fine	5-30 m/s
		C	0,2-5 $\mu\text{m}$	Absente	0.5-2 m/s

## I.2 Sémiologie de l'atteinte des petites fibres

Les fibres de gros calibre (A $\alpha$ , A $\beta$ ) sont évaluées cliniquement à l'aide de tests de proprioception (position relative d'une articulation, notamment interphalangienne distale des doigts ou de l'hallux), de tests de sensibilité vibratoire avec un diapason, ou

de tests de sensibilité fine discriminative (par exemple reconnaître deux points distincts sur la peau).

Les fibres de petit calibre sont elles évaluées en clinique par le toucher-piquer et la reconnaissance du chaud, du froid et de la douleur. Ces fibres thermoalgésiques A $\delta$  et C sont regroupées sous le terme de « petites fibres » (PF), dont l'atteinte peut être exclusive.

L'atteinte des PF périphériques, ou neuropathies des petites fibres (NPF), peut se définir par une sémiologie de perte des sensations thermoalgésiques, avec préservation de fonction des grosses fibres, sensitives et motrices. Elles sont considérées comme des neuropathies sensitives souvent associées avec une douleur neuropathique, qui peut aussi toucher la régulation du système nerveux autonome, provoquant ainsi une dysautonomie (2,3). La douleur neuropathique est définie par la Société Internationale de la Douleur comme une douleur initiée ou causée par une lésion ou un dysfonctionnement du système nerveux (4).

En dehors de l'examen clinique, certaines méthodes d'investigations permettent d'objectiver les diverses fonctions des fibres nerveuses périphériques, avec des sensibilités, spécificités et coûts variables. Les plus connues évaluent les fonctions des grosses fibres nerveuses : paramètres de la conduction nerveuse, potentiels évoqués somesthésiques et mesure quantifiée du sens de vibration. Sont plus rarement testées celles dédiées aux PF comme la thermoalgésie avec mesure quantifiée du seuil de détection du froid et du chaud (voir ci-dessous, I.3 p.7), le déclenchement du réflexe d'axone sudoro- ou vasomoteur et les potentiels évoqués laser (Tableau 2). Plusieurs revues synthétisent ces méthodes nécessitant un calibrage et des valeurs normales (2,5).

**Tableau 2 - Synthèse comparative de méthodes sélectionnées d'examen des petites fibres nerveuses (2).**

Méthode	Technologie	Douleurs générées	Durée	Coût	Spécificité	Sensibilité
Laser Doppler Flowmetry	Appareil dédié	0	Minutes	Elevé	++++	++++
Testing sensitif cutané (QST)	Appareil dédié	0	Heures	Elevé	+++	+++
Potentiels évoqués par laser	Appareil dédié	+	Minutes	Elevé	++++	+++

Ces NPF sont pour la majorité longueur-dépendantes (NPF-LD), et conduisent à un tableau clinique initial de déficit « en chaussettes » ou de « pieds qui brûlent ». En plus de l'allodynie fréquemment retrouvée à l'anamnèse, l'examen clinique peut montrer une hypoesthésie thermoalgésique associée à une normalité des réflexes ostéo-tendineux, de la force musculaire et des sensibilités proprioceptive et vibratoire. L'allodynie est une douleur déclenchée par un stimulus qui normalement ne produit pas de douleur. Des atteintes plus diffuses sont possibles et rapportées sous le terme de NPF non-longueur dépendantes ou « ganglionopathies des petites fibres » (NPF-NLD) (6).

### **I.2.1 Etiologies**

Les NPF sont plutôt rares, et leur étiologie n'est démontrée que dans 50% des cas. Un quart environ des causes retenues sont en relation avec un diabète ou pré-diabète (intolérance au glucose). Les NPF-LD sont les plus fréquentes, et ont été étudiées de manière extensive, les causes suivantes ayant pu être individualisées (2,7,8) :

- Métabolique (diabète, carence en vitamine B12, maladie coeliaque, insuffisance rénale)
- Inflammatoires et dysimmunes (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjörger, dysthyroïdie, paraprotéïnémie, cryoglobulinémie, syndromes paranéoplasiques)
- Infections (HIV, lèpre)
- Toxique lors de chimiothérapies et utilisation d'antirétroviraux
- Génétique ; neuropathies sensibles héréditaires (neuropathies amyloïdes familiales, maladie de Tangier, maladie de Fabry, canalopathies sodiques génétiquement déterminées par mutations du gène *NaV 1.7*)

### **I.2.2 Particularité des neuropathies amyloïdes familiales**

Parmi les neuropathies sensibles héréditaires, les neuropathies amyloïdes familiales (NAF) sont des pathologies d'intérêt car elles sont associées à un marqueur génétique, une mutation du gène de la transthyrétine (*TTR*), et à tableau clinique évocateur de NPF. La transthyrétine est une protéine tétramérique produite principalement par le foie (en moindre mesure par les plexus choroïdes dans les ventricules cérébraux, ainsi que dans la couche photosensible de la rétine) qui permet le transport de la thyroxine (T4) et de la vitamine A (rétinol), dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien.

Les NAF, ou en anglais TTR-FAP (transthyréthin-familial amyloid polyneuropathy), sont des affections à transmission autosomique dominante, rares mais sévères, progressives, irréversibles et mortelles : les mutations du gène *TTR* sont à l'origine de dépôts anormaux de protéines amorphes décrites comme amyloïdes qui sont toxiques pour le système nerveux périphérique et certains organes cibles comme le cœur, les reins et les yeux. Les NAF se manifestent par une polyneuropathie sensitivo-motrice et douloureuse, avec prédominance distale d'atteinte des PF aux membres inférieurs, et une dysautonomie induisant constipation, dysurie, dysfonction érectile et hypotension orthostatique, définie simplement par une chute de  $\geq 20$  mmHg (systolique) ou  $\geq 10$  mmHg (diastolique) de pression artérielle lors du passage de la position couchée à debout.

L'histoire naturelle des NAF est surtout bien connue dans les formes portugaises (zone endémique avec le Japon, la Suède et le Brésil) avec mutation du gène *TTR* en Val30 (ValMet30). Elle a été décrite en 1980 au Portugal avec 3 stades : stade 1 avec polyneuropathie essentiellement sensitive ; stade 2 avec atteinte progressive de la marche ; stade 3 avec utilisation de chaise roulante ou alitement, la maladie étant létale environ 10 ans après le début des symptômes. La plupart (71%) des patients décèdent d'une pathologie cardiaque (9).

Le diagnostic est aisé si l'anamnèse familiale est positive et la présentation clinique évocatrice, avec une NPF-LD et une atteinte autonome avec une hypotension orthostatique. Il est confirmé par la conjonction d'une mise en évidence de dépôts amyloïdes dans des tissus biopsiés (glande salivaire sublinguale ou tissu adipeux abdominal) ou d'une analyse génétique démontrant une mutation du gène *TTR*.

Le traitement des NAF comprend la transplantation hépatique avec pour but le retrait de la source principale de TTR mutée et la stabilisation de la maladie, ainsi que l'utilisation plus récente de molécules stabilisatrices de la TTR comme le tafamidis, médicament pris par voie orale (9).

### **1.3 Reconnaissance d'une NPF**

L'électroneuromyographie (ENMG) permet d'explorer les fibres nerveuses de gros calibres mais n'évalue pas la fonction des PF. Les méthodes d'exploration de ces PF ont été discutées plus haut ; en pratique clinique, sont employés le testing sensitif cutané (QST) et la biopsie cutanée.

Le QST est une évaluation psychosensitive de seuils de diverses sensibilités (toucher, vibration, douleur, température) en réponse à des stimuli externes d'intensité contrôlée (10). La mesure des seuils au chaud ou au froid a été corrélée aux PF et permet de quantifier leur fonction. Au cours de ces tests, le patient doit être coopératif, alerte, ne doit pas prendre de traitement psychotrope, et ne doit pas être biaisé par le résultat escompté. Un environnement de concentration adéquat est alors nécessaire. Cette méthode étant subjective, sa sensibilité est estimée globalement à 60-85% (10). Le seuil de détection au froid est rapporté pour être le plus sensible, en raison de la densité relativement élevée de ses récepteurs. Le QST permet la confirmation de l'hypoesthésie thermoalgésique, mais ces résultats ne sont pas considérés spécifiques, car aussi modifiés dans les atteintes articulaires ou lors de fibromyalgie (10).

La biopsie cutanée peut démontrer une dénervation par la réduction du réseau de fibres nerveuses de la jonction dermo-épidermique et nécessite un examen histopathologique (3), mais ne sera pas utilisée dans ce travail.

#### **I.4 But du travail**

Un travail de thèse mené par une doctorante en physiopathologie (Irène Calero-Romero, sous la direction du Prof. F. Feihl, CHUV) a permis de recenser une quinzaine de patients souffrant de NAF et d'évaluer l'utilité de mesures de quantification par « laser-doppler flowmetry ». Cette étude a investigué une technique basée sur le réflexe d'axone vasomoteur cutané, en estimant le flux sanguin cutané avant et après l'application locale d'un stimulus électrique ou chimique (histamine), par les propriétés doppler d'un balayage laser de la peau. La fonction des PF périphériques a pu être ainsi objectivée en mesurant l'importance de l'érythème induit.

Dans ce contexte d'atteinte sélective dans les NPF et de l'évaluation des PF par laser Doppler, ont été aussi étudiées les corrélations entre données cliniques et le testing sensitif cutané (QST). Les objectifs de ce travail de Maîtrise ont donc été de rassembler les dossiers des patients NAF en étudiant les données épidémiologiques, cliniques, biologiques et les examens complémentaires, et de les corrélérer aux déficits quantifiés par le QST.

## II METHODES

---

### II.1 Recueil des données

Tous les patients NAF suivis à la consultation Nerf-Muscle du service de Neurologie du CHUV ont été contactés pour participer à cette étude pour autant qu'ils répondent aux critères d'inclusion suivants :

- Patients ayant signé un protocole de consentement du travail de thèse d'Irène Calero-Romero ;
- Patients NAF avec mutation *TTR* prouvée génétiquement ou patients NAF avec d'autres mutations aboutissant à des dépôts amyloïdes dans les tissus ;
- Patients sans prise de médicaments psychotropes, ceux-ci pouvant altérer l'évaluation par QST.

Par ailleurs, d'autres personnes ont été contactées dans cette étude, soit en raison de l'évidence d'une NPF sévère (contrôles positifs), soit pour recruter des contrôles sains. Tous les patients et contrôles ont été examinés cliniquement et ont été testés par QST.

### II.2 Scores et classification de l'atteinte des PF

Plusieurs échelles ont été utilisées pour quantifier les manifestations cliniques des patients avec NPF. Le **Neurological Symptom Score (NSS)** (11) a quantifié les manifestations **subjectives** des patients, en attribuant 1 point pour la présence de chaque symptôme (18 items au total), décrites au Tableau 3.

Tableau 3 - Neurological Symptom Score (11)

Neurological Symptom Score	
<b>Faiblesse musculaire</b>	
<i>Bulbaire</i>	1. Extra-oculaire 2. Faciale 3. Langue 4. Pharynx
<i>Membres</i>	5. Ceinture scapulaire et membre supérieur 6. Main 7. Bassin et cuisse 8. Jambe
<b>Troubles sensitifs</b>	
<i>Symptômes</i>	9. Difficulté à identifier un objet en bouche
<i>négatifs</i>	10. Difficulté à identifier un objet dans la main 11. Perte de sensation dans les pieds ou déséquilibre (toucher,

	chaleur, douleur)
<i>Symptômes positifs</i>	12. Engourdissement ou endormissement ou picotement de type anesthésie locale à n'importe quel endroit
	13. Brûlure, douleur profonde, hyperalgésie à n'importe quel endroit
<b>Symptômes autonomes</b>	
	14. Hypotension orthostatique, syncope
	15. Impuissance
	16. Incontinence urinaire
	17. Diarrhée nocturne
	18. Gastroparésie

Le **NIS\_LL (Neurological Impairment Score – Lower Limbs)** (12) est une échelle **objective** de déficits moteurs, des réflexes ostéo-tendineux et de sensibilité, adaptée aux membres inférieurs (Tableau 4).

**Tableau 4 - NIS\_LL (12)**

<b>Neurological Impairment Score - Lower Limbs</b>	
<b>1. Force : gradation de 0 (normal) à 4 (paralysie) évaluée pour chaque groupe musculaire, bilatéralement, pour un total maximum de 64 points en cas de paraplégie</b>	
	a. Flexion de la hanche
	b. Extension de la hanche
	c. Flexion du genou
	d. Extension du genou
	e. Dorsiflexion de la cheville
	f. Flexion plantaire de la cheville
	g. Extension des orteils
	h. Flexion des orteils
<b>2. Sensibilité : gradation de 0 (normal), 1 (diminution) ou 2 (absence de sensation), pour chaque modalité et chaque côté, total maximum de 16 points si absence de toute sensation</b>	
<i>Zone d'application</i>	Face dorsale de la phalange distale de l'hallux, bilatéralement
<i>Modalités testées</i>	a. Pression au toucher
	b. Piquer (pinprick)
	c. Vibration
	d. Sens de position
<b>3. Réflexes : gradation de 0 (normal), 1 (diminution) ou 2 (absence), bilatéralement, total maximum de 8 points si aréflexie. Eventuel ajustement en fonction de l'âge (hyporéflexie physiologique)</b>	
	a. Réflexe quadricipital
	b. Réflexe achilléen

Les NAF ont été classées en fonction de leur sévérité par 3 échelles différentes (Tableaux 5 à 7).

**Tableau 5 - Classification des TTR-FAP selon (13)**

<b>1. Clinical staging of TTR-FAP</b>	
<b>Stade 0</b>	Asymptomatique
<b>Stade I</b>	Pas d'atteinte lors de la marche ; neuropathie légère motrice, sensitive et autonome des membres inférieurs
<b>Stade II</b>	Démarche nécessitant une assistance ; neuropathie modérée en progression vers les membres inférieurs, supérieurs et le tronc
<b>Stade III</b>	Chaise roulante ou alitement ; neuropathie sévère motrice, sensitive et autonome des 4 membres

**Tableau 6 - Classification portugaise des TTR-FAP (14)**

<b>2. Portuguese severity classification of TTR-FAP</b>	
<b>Niveau 0</b>	Asymptomatique
<b>Niveau 1</b>	Symptômes sensitifs et/ou dysautonomiques sans signe neurologique
<b>Niveau 2</b>	Symptômes sensitifs et/ou dysautonomiques avec signes neurologiques (sensitifs)
<b>Niveau 3</b>	Symptômes sensitifs et/ou dysautonomiques avec signes neurologiques (sensitifs ou moteurs) aux membres inférieurs, marche indépendante
<b>Niveau 4</b>	Signes neurologiques aux membres inférieurs et supérieurs (sensitifs ou moteurs), marche ne nécessitant pas d'assistance
<b>Niveau 5</b>	Signes neurologiques (sensitifs ou moteurs) aux membres inférieurs et supérieurs, chaise roulante nécessaire
<b>Niveau 6</b>	Alitement

**Tableau 7 - Score de neuropathie PND (14)**

<b>3. Polyneuropathy disability (PND) score, disease staging</b>	
<b>Stade 0</b>	Asymptomatique
<b>Stade I</b>	Troubles sensitifs sans atteinte de la marche
<b>Stade II</b>	Atteinte de la marche, sans nécessité de canne ou béquille
<b>Stade IIIA</b>	Marche nécessitant l'aide d'une béquille ou canne
<b>Stade IIIB</b>	Marche nécessitant l'aide de deux béquilles ou cannes
<b>Stade IV</b>	Chaise roulante ou alitement

### II.3 Testing sensitif cutané (QST)

L'étude réalisée a utilisé le QST pour l'évaluation des seuils de détection au chaud et au froid. Le protocole d'acquisition est standardisé et formalisé, utilisant des stimuli externes calibrés. Ces tests permettent de démontrer une perte ou un gain de sensibilité. L'appareil médico-technique utilisé, ici un Somedic Thermotest Type 1 (Somedic, Stockholm, Suède), comprend une pompe à eau avec circuit fermé reliée à des thermodes appliquées à la peau sur les sites testés. La thermode, d'une surface de contact de 12,5 cm<sup>2</sup>, est initialement appliquée à 32°C, température utilisée comme référence. L'eau du circuit est ensuite refroidie ou réchauffée par paliers réguliers, variant de 1°C/sec. Le sujet est alors invité à signaler la détection du chaud, du froid et les seuils de la douleur pour ces sensations thermiques en appuyant sur un bouton. Le procédé peut suivre deux méthodes de tests quantitatifs :

- Méthode des niveaux : l'expérimentateur monte et descend le signal plusieurs fois autour de la limite de détection. Cette méthode a l'avantage d'être précise au vu du nombre de répétitions, toutefois la procédure est plus longue.
- Méthode des limites : l'expérimentateur augmente le signal jusqu'à ce qu'il soit ressenti, ici à 3 reprises. Cette méthode a l'avantage d'être rapide mais est moins précise ; elle comprend également un temps de réaction qui peut être altéré, notamment lors de troubles moteurs.

Les tests ont tous été effectués en utilisant la méthode des limites. Ont été testés le membre inférieur sur le dos du pied et le membre supérieur sur le dos de la main, côté gauche et droit, pour le chaud et le froid. La procédure-même a duré environ 15 minutes pour chaque surface testée. En raison du caractère psychosensitif de cette évaluation, notre protocole a été identique pour tous les patients. Toutes les mesures ont été réalisées entre 8h et 12h dans une salle d'examen calme avec une température constante (22 à 24°C). Les consignes ont été apprises par cœur afin d'homogénéiser les informations reçues par les personnes testées et minimiser les biais d'interprétation. Les mesures ont été comparées entre les extrémités, selon un test statistique de Mann-Whitney. Ce test réputé simple, non paramétrique, compare l'hypothèse nulle que deux échantillons proviennent d'une même population à une hypothèse alternative, notamment qu'une population tend à avoir des valeurs plus élevées que l'autre (15). Dans notre travail, nous avons voulu savoir si les seuils de détection ou de douleur

étaient significativement altérés dans le groupe des patients par comparaison avec le groupe contrôle.

Les résultats obtenus ont également été comparés aux valeurs normales de sujets sains du Département de Neurophysiologie, Clinique de Neurologie, Université d'Erlangen-Nuremberg, qui est le centre formateur européen de référence de la méthode (16).

## III RESULTATS

### III.1 Données démographiques

Vingt-et-un sujets ont pu être recrutés pour cette étude ; 4 ont été exclus, 3 souffraient d'une amyloïdose non génétique de type systémique et l'un était un porteur sain de la mutation *TTR*. Sept patients (6 femmes, âge moyen 46,7 ans, de 37 à 58 ans) et 10 sujets contrôles (5 femmes, âge moyen 45,5 ans, de 20 à 64 ans) ont été examinés.

Parmi les 7 patients avec NPF, 6 avaient une NAF avec mutation *TTR* de sévérité variable, et un une lèpre, retenu comme contrôle positif.

#	Age à l'examen	Sexe	Age aux 1ers symptômes	Transplantation (âge)	Durée symptômes (années)	Canal carpien (1=oui)	TTR génotype	Pathol.de la peau	IMC	HypoTA ortho. (1=oui)
P01	37	F	27	31	10	1	Val30Met	1	28.5	1
P02	50	F	45	-	5	1	Val30Met	0	31.2	0
P03	53	H	39	-	14	1	Leprosis	0	28.7	1
P04	51	F	35	40	16	0	Val30Met	0	29.8	1
P06	55	F	46	49	9	1	Glu89Lys	0	28.3	1
P09	37	F	23	26	9	0	Val30Met	0	29	0
P10	58	F	45	-	13	1	Val30Met	1	31.9	0

#	Neurological symptom score (NSS)				Neurological Impairment Score (NIS_LL)				TTR-FAP stage (0-3)	TTR-FAP Portuguese class. (niv. 0-6)	PND Score (stade 0-4)
	Total (max 18)	Muscle	Sensitif	Autonome	Total (max 88)	Faiblesse (max 64)	Réflexes (max 8)	Sensitif (max 16)			
P01	4	0	2	2	6	0	0	6	1	2	1
P02	2	0	2	0	2	0	0	2	1	1	1
P03	10	3	5	2	27	8	3	16			3
P04	5	2	2	1	12	2	4	6	1	3	2
P06	4	0	2	2	6	0	2	4	1	2	1
P09	2	0	2	0	0	0	0	0	1	1	0
P10	4	0	4	0	12	0	8	4	1	2	2

Figure 1 - Données démographiques et scores. P01 à P10 indiquent les patients. Seul P03 n'avait pas de mutation *TTR* mais une lèpre.

La durée moyenne entre le début de la symptomatologie et l'examen était de 10,9 ans, avec une médiane de 10 ans (5 à 16 ans). Cinq patients présentaient un antécédent de syndrome du tunnel carpien, 1 une xerodermie plantaire avec excoriations

hémorragiques. Quatre patients avaient bénéficié d'une transplantation hépatique à un âge moyen de 36,5 ans. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et la transplantation était de 3,75 ans. L'index de masse corporelle (IMC) moyen était de 29,63 kg/m<sup>2</sup>. Quatre sujets présentaient une hypotension orthostatique. Cinq des 6 patients NAF avaient une mutation *ValMet30* et un une mutation *Glu89Lys* du gène *TTR*. Tous les patients étaient au stade I de la classification TTR-FAP la plus ancienne (13). La répartition était hétérogène selon la classification portugaise avec un niveau moyen de 1,8/6 (1 à 3). Le stade moyen du score de neuropathie PND était de 1,2/4 pour les patients NAF ; le contrôle positif P03 avait un stade 3. Les symptômes cliniques évalués par le NSS avaient une moyenne est de 4,4/18 pour une médiane de 4 (2 à 10). Les déficits cliniques évalués par le NIS\_LL avaient une moyenne de 9,3/88 pour une médiane de 6 (0 à 27).

### III.2 Testing sensitif cutané (QST)

Les résultats du QST ont été comparés entre contrôles sains et patients pour les mains, les pieds, les côtés gauche et droit pour les seuils de détection et de la douleur, au chaud et au froid. Les médianes et quartiles apparaissent à la Figure 2. Ils apparaissent ensuite sous forme graphique de « box-plots », figures résumant quelques caractéristiques statistiques essentielles et rapidement appréciables (médiane, quartiles et écart interquartile, minimum, maximum) (Figure 3).

	Contrôles		Patients	
	Médiane	(EI)	Médiane	(EI)
<b>Main</b>				
Détection, chaud	34.5	(33.5-35.8)	35.9	(35.1-40.3)
Détection, froid	31.3	(30.1-31.3)	30.1	(28.6-30.7)
Douleur, chaud	44.3	(43.7-47.4)	45.2	(43.5-48.2)
Douleur, froid	14.4	(7.7-19.2)	7.9	(4.0-14.4)
<b>Pied</b>				
Détection, chaud	37.6	(35.3-38.3)	42.0	(39.1-47.6) †
Détection, froid	28.3	(27.6-29.6)	27.2	(4.0-29.1)
Douleur, chaud	45.6	(40.7-46.5)	48.7	(45.0-50)
Douleur, froid	5.0	(4.4-22.0)	6.0	(0-16.7)

† p<0.05, Patients vs Contrôles, Mann-Whitney, EI = écart interquartile

Figure 2 – Résultats et analyse statistique du QST

Comparé aux contrôles, le seuil de détection au chaud des pieds est significativement plus élevé chez les patients, avec une médiane de 37.6°C contre 42.2°C et un  $p < 0.05$  (Figure 2).

Le seuil de douleur au chaud au niveau des pieds est également plus élevé chez les patients, mais sans atteinte de signification statistique.

Au niveau des mains, les différences sont plus faibles. On note toutefois que le seuil de douleur au froid est plus bas dans le groupe patients : groupe contrôle avec médiane de 14.4°C contre 7.9°C chez les patients (Figure 3).

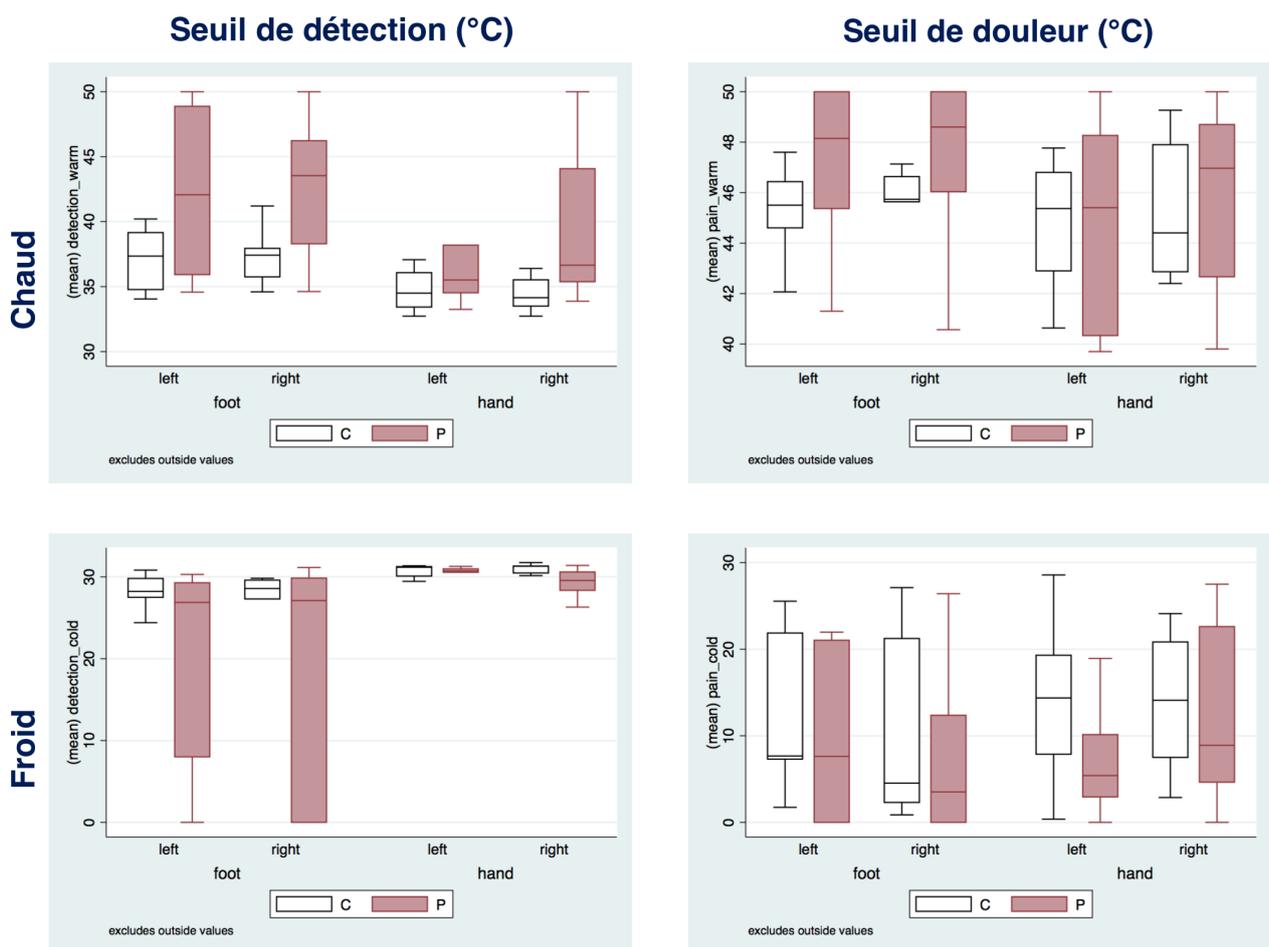


Figure 3 - Box-plots QST comparant le groupe contrôle (C) aux patients (P) pour les seuils de détection et de douleur au chaud et au froid

## IV DISCUSSION

---

Ce travail a permis de collecter des patients ayant une NAF, caractérisée par une sémiologie particulière d'atteinte des PF et ayant un marqueur par analyse génétique, la mutation du gène *TTR*. S'agissant de neuropathies rares, ce travail n'a permis de caractériser qu'un petit collectif de patients, mais notre approche avec inclusion de contrôles sains et pathologiques a permis une comparaison des données cliniques et fonctionnelles avec exploration du QST.

Les patients recrutés avaient tous des manifestations cliniques précoces de NPF avec des troubles sensitifs, compatibles avec une NPF-LD sur laquelle se surajoutaient une atteinte généralisée par la dysautonomie, et une neuropathie focale par atteinte préférentielle du nerf médian au poignet (syndrome du canal carpien). Ces symptômes sont décrits pour être évocateurs de la NAF, bien que les manifestations initiales aient été rapportées comme confondantes, qu'il s'agisse de déficits sensitifs isolés aux membres supérieurs, de troubles de l'équilibre à la marche (ataxie) ou encore de déficits moteurs des membres inférieurs (9). Nous avons retrouvé une variation importante de l'âge à l'apparition des manifestations ; la NAF apparaît bien comme une neuropathie du sujet jeune et du sujet âgé, au contraire de ce qui est rapporté dans les livres de référence (11). Dans notre série, le questionnaire des manifestations neurologiques au moment de notre examen (Figure 1) révélait la rareté des déficits moteurs (1/6), des manifestations autonomes 1 fois sur 2, et une prédominance de troubles sensitifs (tous). L'examen neurologique découlant du score de déficits (NIS\_LL) retrouvait la prédominance de l'atteinte sensitive. Les 3 scores de fonction des NAF démontraient une atteinte légère à modérée, tous les patients étant encore ambulants. Notons que 4 patients étaient traités par transplantation hépatique, traitement reconnu pour induire une stabilisation de la NAF par arrêt de production de la TTR mutée dans 70% des cas (9). Deux patients (P02 et P10) ont été traités après notre travail par tafamidis, traitement oral stabilisateur de la TTR. D'autres paramètres cliniques ont été inclus dans notre travail car associés à la sévérité potentielle de la NAF, comme la perte de poids par dysautonomie entérique et la xérodémie par la dénervation cutanée.

Parmi les explorations possibles des PF, nous avons voulu évaluer le QST en raison de son caractère non invasif et de sa sensibilité rapportée comme bonne dans la détection des NPF (10,17), d'autant que l'appareil dédié était disponible dans le service d'Anesthésie du CHUV. Cet examen rapporté comme psychosensitif a nécessité une préparation minutieuse, des enregistrements rigoureux et stéréotypés pour éviter que la procédure soit biaisée d'artefacts multiples (18). Après avoir surmonté ces aléas méthodologiques, les enregistrements de 21 sujets ont été possibles. Nous avons gardé 10 contrôles sains, 1 pathologique et retenu 6 patients NAF dans les calculs statistiques. Nos résultats démontrent des anomalies de fonction statistiquement significatives chez les patients NAF, avec un seuil de détection au chaud plus élevé aux pieds. Il n'y a pas de différence significative entre la gauche et la droite ; ces données sont ainsi compatibles avec la notion de NPF-LD. Les résultats anormaux du QST aux pieds ont été observés chez tous les patients sauf 1. Dans notre collectif de 6 patients NAF avec une atteinte fonctionnelle modérée, la sensibilité du QST est calculée à 83%. Ce résultat élevé concorde avec les données de la littérature (9,18). L'élévation du seuil de détection au chaud chez les patients NAF pourrait témoigner de la densité relative faible des récepteurs au chaud en comparaison des récepteurs au froid, ces derniers pouvant alors préserver une sensibilité intacte à des stades plus avancés de NPF. Cette sensibilité élevée du QST est à mettre dans le contexte clinique de l'atteinte fonctionnelle modérée des patients (1,8/6 dans la classification portugaise de TTR-FAP). Ces résultats soulignent ainsi l'utilité potentielle du QST pour la reconnaissance de la NAF ou d'autres NPF-LD, précoces ou tardives.

Les aspects positifs de ce travail ont été d'acquérir des notions nouvelles quant à l'existence de pathologies rares comme la NAF et de la sélectivité possible de l'atteinte neurologique à des petites fibres nerveuses périphériques, de découvrir la sévérité d'évolution de la NAF et les nouveaux traitements disponibles, de structurer une étude clinique pour en extraire les données (ici de réaliser que des tests fonctionnels peuvent reconnaître la présence d'une neuropathie), de réaliser l'importance du travail en groupe et de savoir rédiger un rapport scientifique.

Les limites de ce travail sont surtout liées au faible effectif de la population étudiée, sachant qu'il existe des phénotypes variables (moteurs et sensitifs) de la NAF. D'autre part, ce travail n'a pas pu corrélérer la présence de douleurs neuropathiques à des

changements fonctionnels du QST. D'après la littérature, il y a peu de corrélations potentielles (10), cependant il aurait été intéressant de le démontrer. L'examen quantifié des différents types de sensation n'a pas pris en compte la vibration, le toucher et la douleur mécanique, l'analyse systématique des différentes sensations n'étant disponible que depuis le retour en automne 2015 d'une spécialiste formée à ces techniques (D<sup>re</sup> Claudia Berna-Renella, CHUV). Les nouvelles données de l'examen du réflexe d'axone moteur (travail de thèse d'Irène Calero-Romero) ne sont pas disponibles ; il aurait été également intéressant de les corrélérer à ce travail.

A ce stade, il serait intéressant d'évaluer l'utilité du QST en y incluant la quantification des sensations mécaniques, afin d'effectuer un suivi de l'évolution des NAF et d'autres NPF-LD.

## V CONCLUSION

---

Ce travail met en évidence une bonne sensibilité du QST pour la détection d'une hypoesthésie thermique dans les neuropathies des petites fibres longueur-dépendantes. Les anomalies du QST sont retrouvées dans des stades précoces de NPF ; l'utilisation de cette technique paraît ainsi utile pour la détection des neuropathies amyloïdes familiales.

## VI REFERENCES

---

1. Purves D, Fitzpatrick D et al. Le système somesthésique. Neurosciences. 3<sup>e</sup> éd. De Boeck ; 2011. 8 : 189-208.
2. Kuntzer T, Ochsner F, Renaud S, Magy L. Les limites du concept de « neuropathies des petites fibres ». Pouget J. ENMG. 2012 ; XVIII journées francophones d'électroneuromyographie. Marseille ; SOLAL éditeur ; 341-366.
3. Hovaguimian A, Gibbons CH. Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Reports*. 2011 ; 15:193-200.
4. International Association of the Study of Pain. Washington : IASP Press. 1994. [Modifié le 06.10.2012] : [www.iasp-pain.org/Taxonomy](http://www.iasp-pain.org/Taxonomy)
5. Hoeijmakers, JG et al. Small-fibre neuropathies – advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nature Reviews, Neurology*. 2012 ; 8 : 369–379.
6. Khan S, Zhou L. Characterization of non-length-dependent small-fiber sensory neuropathy. *Muscle Nerve*. 2012 ; 45 : 86-91.
7. Chao CC, Wu VC, Tan CH, Wang YM, Tseng MT, Wu PC, et al. Skin denervation and its clinical significance in late-stage chronic kidney disease. *Arch Neurol*. 2011 ; 68 : 200-6.
8. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008 ; 131 : 1912-25.
9. Adams D, Lozeron P, Lacroix C. Amyloid neuropathies. In *Curr Op Neurol*. 2012 ; 25 : 1350-7540
10. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*. 2010 ; 17: 1010-8.
11. Dyck PJ, Hughes RAC, O'Brien PC. Quantitating overall neuropathic symptoms, impairments, and outcomes. In *Peripheral Neuropathy, Fourth Edition*. Elsevier. 2005 ; 1 : Chap 40 : 1031-1051.
12. Bril V. NIS-LL : The primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol*. 1999 ; 41(suppl 1) : 8-13.
13. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenner GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A, editors. *Amyloid and amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. p. 88–98.
14. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013 ; 8:31.

15. Corder GW, Foreman DI. Nonparametric statistics: a step-by-step approach. Wiley. 2014 ; ISBN 978-1118840313.
16. Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST) : Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. PAIN. 2010 ; 151 : 598-605.
17. Jamal GA, Hansen S, Weir AI, Ballantyne JP. The neurophysiologic investigation of small fiber neuropathies. Muscle Nerve. 1987 ; 10 : 537-45.
18. Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tölle T et al. Quantitative sensorische Testung. Schmerz. 2014 ; 28 : 635-648.
19. Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 2<sup>nd</sup> edition, Saunders Elsevier, 2009 ; 267-408.
20. Adams D, Cauquil C, Théaudin M. Neuropathies amyloïdes héréditaires : aspects thérapeutiques. Bull Acad. Natle Méd. 2012 ; n°7 : 1333-1347.
21. Sletten D, Weigand SD, Low PA. Relationship of Q-sweat to Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test (QSART) volumes. Muscle Nerve. 2010 ; 41(2) : 240-246
22. University of Pittsburgh, Department of Neurology. Electrodiagnosis testing: nerve conduction studies and electromyography. 2012. Pittsburgh. Disponible : [http://www.neurology.upmc.edu/neuromuscular/patient\\_info/testing.html](http://www.neurology.upmc.edu/neuromuscular/patient_info/testing.html)
23. Aetna – Clinical Policy Bulletin: Quantitative sensory testing methods. 2015. Disponible : [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300\\_399/0357.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0357.html)
24. Genetics Home Reference; Genes > TTR. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/TTR>