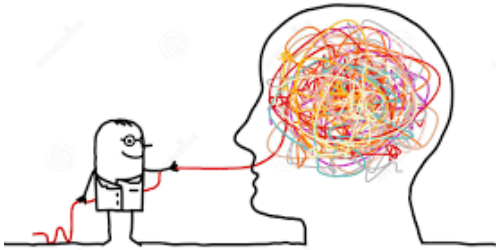


Le neurologue et l'endocrinologue

DR G SOLÉ

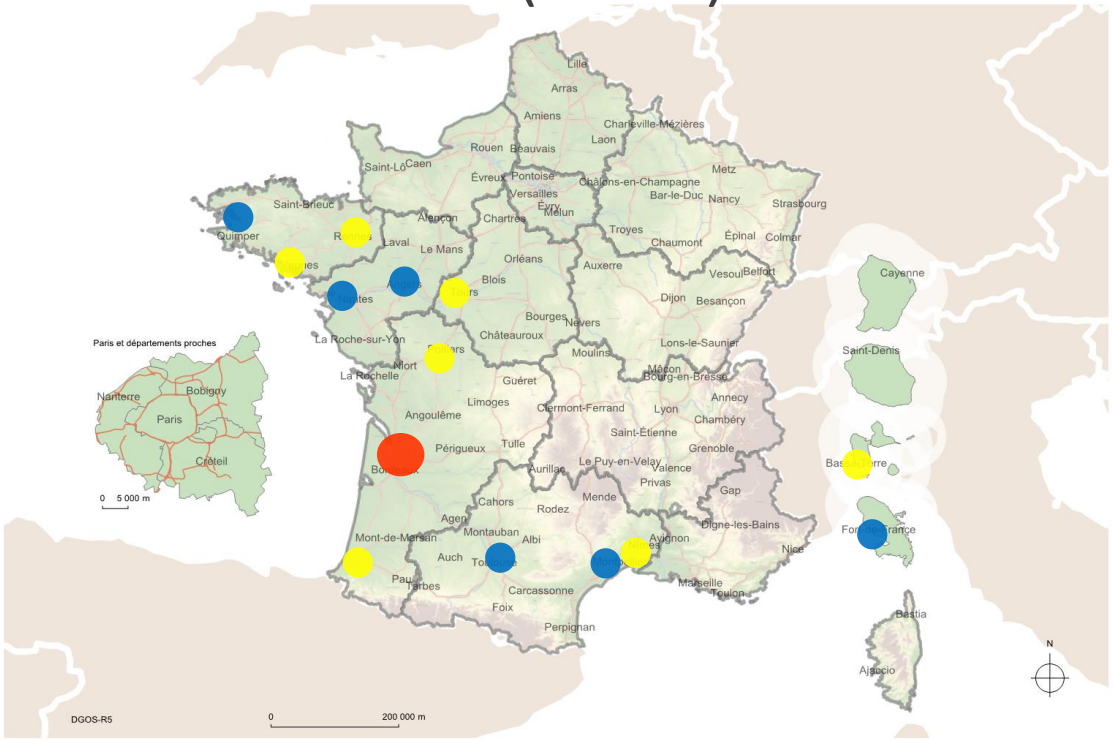
CENTRE DE RÉFÉRENCE NEUROMUSCULAIRE AOC

19 SEPTEMBRE 2018, MÉRIGNAC

Centre de référence neuromusculaire Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)

Relabelisation au printemps 2017

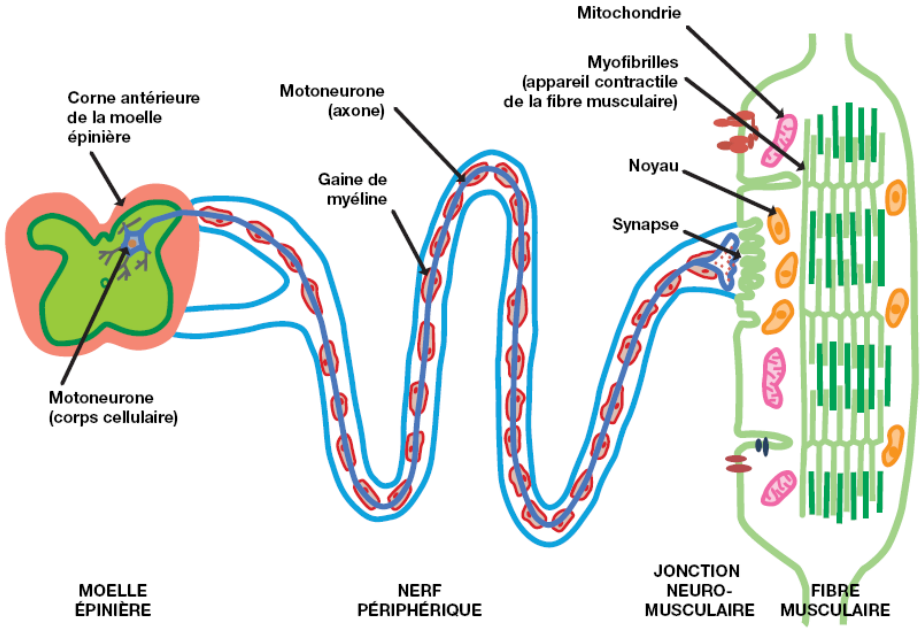
- Coordonnateur : Bordeaux
- Constitutifs
  - Angers
  - Brest
  - Fort de France
  - Montpellier
  - Nantes
  - Toulouse
- Compétences
  - Bayonne
  - Pointe à Pitre
  - Nîmes
  - Rennes
  - Tours
  - Vannes



Qu’est ce qu’une maladie neuromusculaire?

Pathologies acquises ou génétiquement déterminées :

- Muscle strié squelettique,
- Jonction neuromusculaire
- Nerf périphérique,
- Motoneuroneurone périphérique



Approche d'une neuropathie

Maladies fréquentes : 8% après 60 ans

Apport de

- l'interrogatoire +++
- L'examen clinique ++
- L'EMG ++ (prolonge l'examen clinique du neurologue)
- L'imagerie
  - Tissulaire : BNM en perte de vitesse mais encore indispensable pour certains diagnostics
  - Anatomique : IRM
    - Diagnostics différentiels : ca lombaire étroit, épidurite, …
    - Diagnostic des lésions tumorales +/- inflammatoires

Approche clinique d'une neuropathie

Question 1 : **Est-ce bien une neuropathie?**

Question 2 : **Si oui, de quel type?**

Question 1: S'agit il d'une neuropathie?

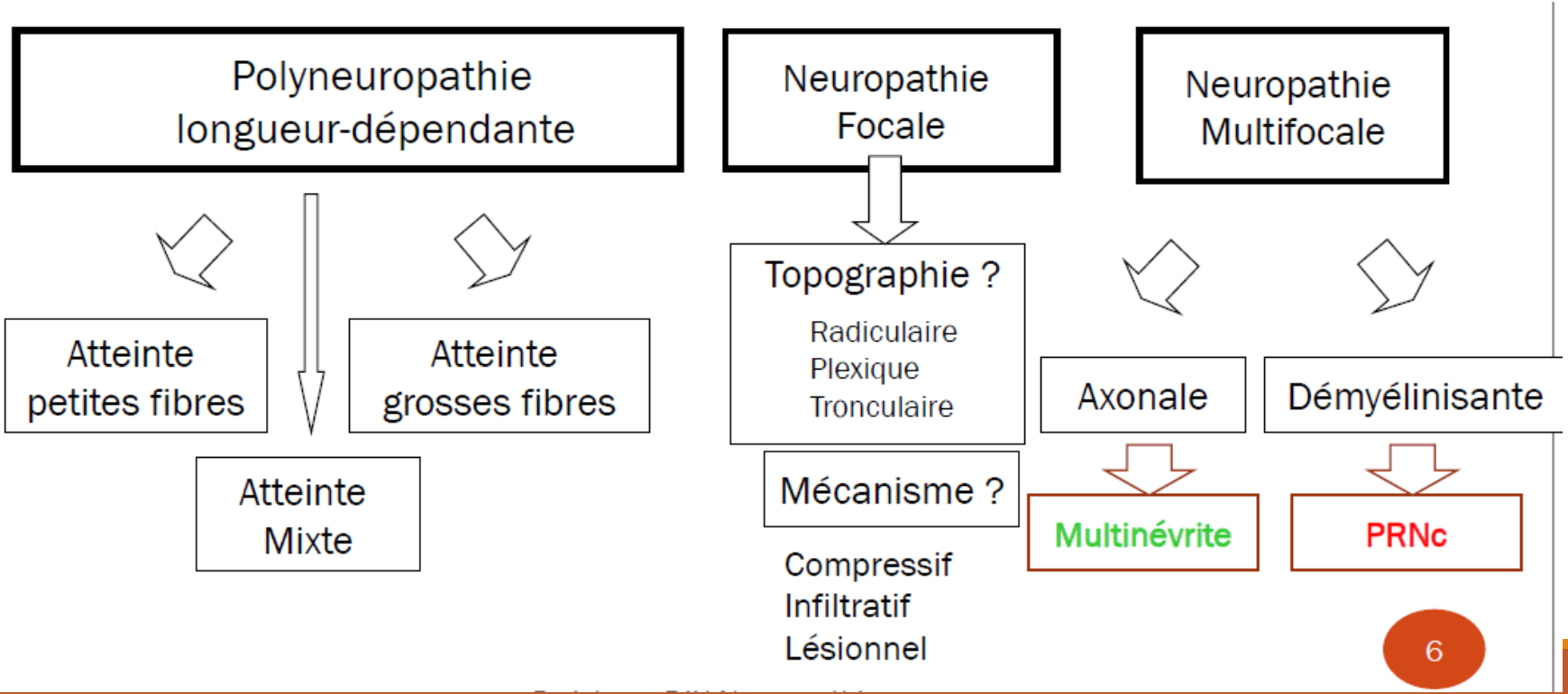
Plainte d'un ou plusieurs membres

- Douleurs, paresthésies, hypoesthésie, faiblesse
- Origine
  - Centrale?
  - Périphérique?

Atteinte organique? Fonctionnelle?

- Problème des douleurs fonctionnelles

Question 2: de quel type?



Les éléments d'orientation du diagnostic

L'interrogatoire +++

- Mode évolutif ++
- Notion familiale → arbre généalogique ++
- ATCD : maladies systémiques, métaboliques, néoplasies…
- Topographie de la symptomatologie
- Distinguer 3 éléments
  - Moteur
  - Sensitif
  - Système nerveux autonome
- Retentissement fonctionnel : course, marche, équilibre, habileté,…

Troubles sensitifs

GROSSES FIBRES

Déficit

- Hypoesthésie
- Ataxie proprioceptive

Paresthésies

Sensations de marcher sur des cailloux, des œufs, du coton, …

PETITES FIBRES

Brulures, allodynie

Hypoesthésie douleurs/température

Syndrome sec

Troubles de l'accomodation

Anomalies de la sudation / dépilation

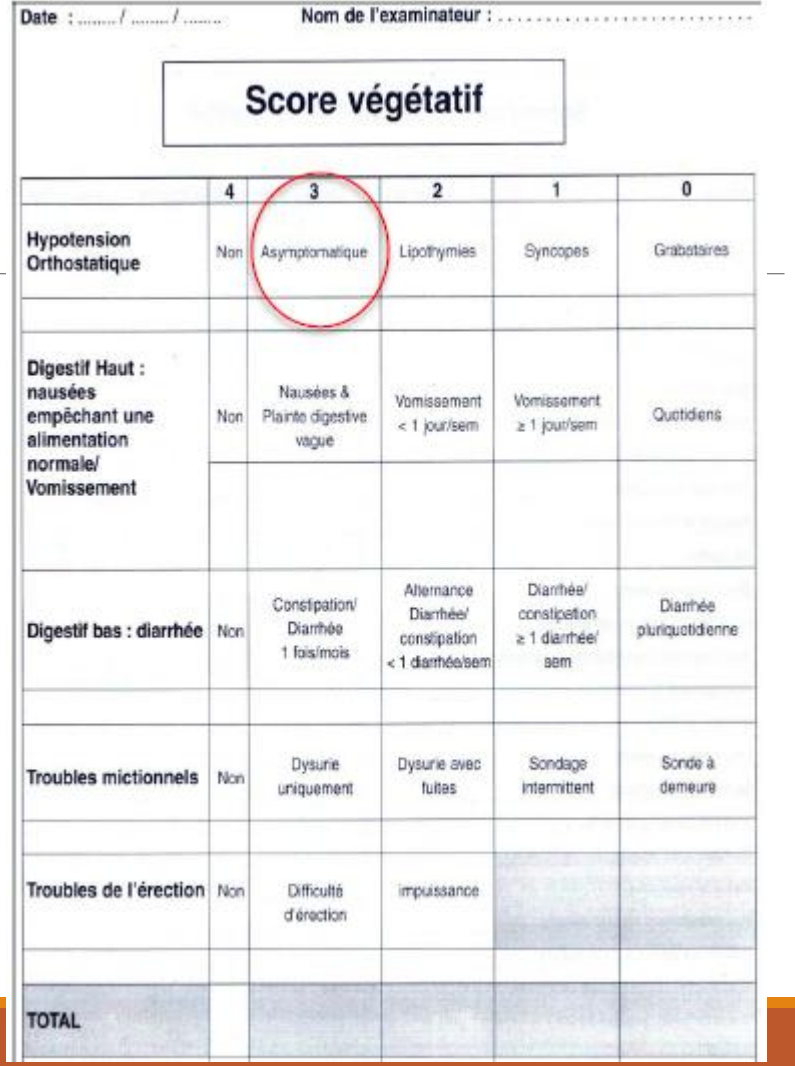
Troubles vésico-sphinctériens / érection

Gastroparésie/Diarrhée/constipation

Flush facial

Hypotension orthostatique

Score de dysautonomie



Date : ...../...../..... Nom de l'examinateur : .....

Score végétatif

	4	3	2	1	0
Hypotension Orthostatique	Non	Asymptomatique	Lipothymies	Syncopes	Grabataires
Digestif Haut : nausées empêchant une alimentation normale/ Vomissement	Non	Nausées & Plainte digestive vague	Vomissement < 1 jour/sem	Vomissement ≥ 1 jour/sem	Quotidiens
Digestif bas : diarrhée	Non	Constipation/ Diarrhée 1 fois/mois	Alternance Diarrhée/ constipation < 1 diarrhée/sem	Diarrhée/ constipation ≥ 1 diarrhée/ sem	Diarrhée pluriquotidienne
Troubles mictionnels	Non	Dysurie uniquement	Dysurie avec fuites	Sondage intermittent	Sonde à demeure
Troubles de l'érection	Non	Difficulté d'érection	impuissance		
TOTAL					

Examen clinique systématique

Inspection
- La marche +++
- Amyotrophie, fasciculation

La force
- Segmentaire et globale

LES sensibilités
- Petites fibres?
- Grosses fibres?

Les ROTs

Examen général

Inspection

Examen de la marche++

- Steppage
- Talonnement
- Ataxie

Amyotrophie

Déformations

- Pieds creux, …

Troubles trophiques

La force

Déficit moteur -> Neuropathie sévère

Tests globaux
- Relevé de la chaise (signe du tabouret)
- Marche sur talon/pointe

Topographie du déficit
- MI/MS
- Distal/proximal/facial/axial
- symétrique/asymétrique

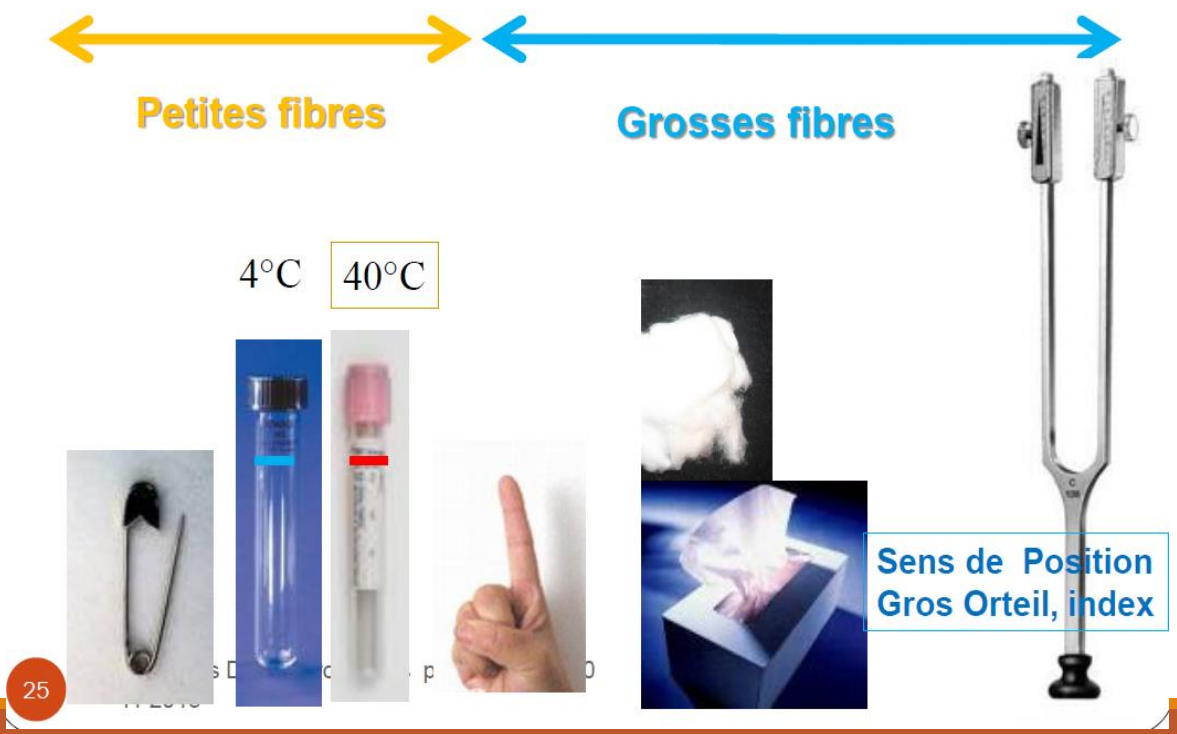
Sévérité du déficit

LES sensibilités

Sensibilité superficielle
- Chaud-froid
- Tact fin

Sensibilité profonde
- Romberg
- Sens de position
- Pallesthésie

Topographie



Polyneuropathies avec atteinte des petites fibres

4 °C | 40 °C

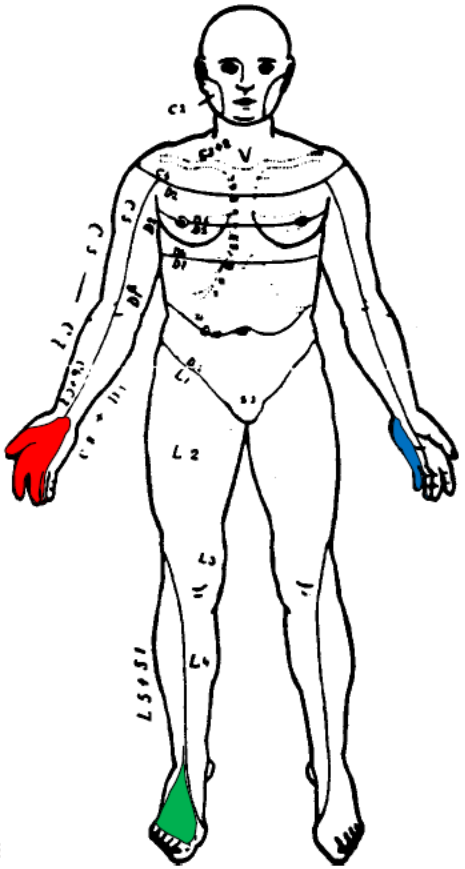
- Recherche
  - Avoir des tubes de verre avec eau à 4 °C et 40 °C
  - Tester les yeux fermés
  - Tester sur le visage ou les épaules en 1er
- Discrimination chaud froid/pic-touche
  - 1) pieds
  - 2) de bas en haut → aisne
  - 3) mains → épaules
  - 4) ventre → tablier
- Recherche d'erreurs ?

Polynévrite : troubles sensitifs superficiels

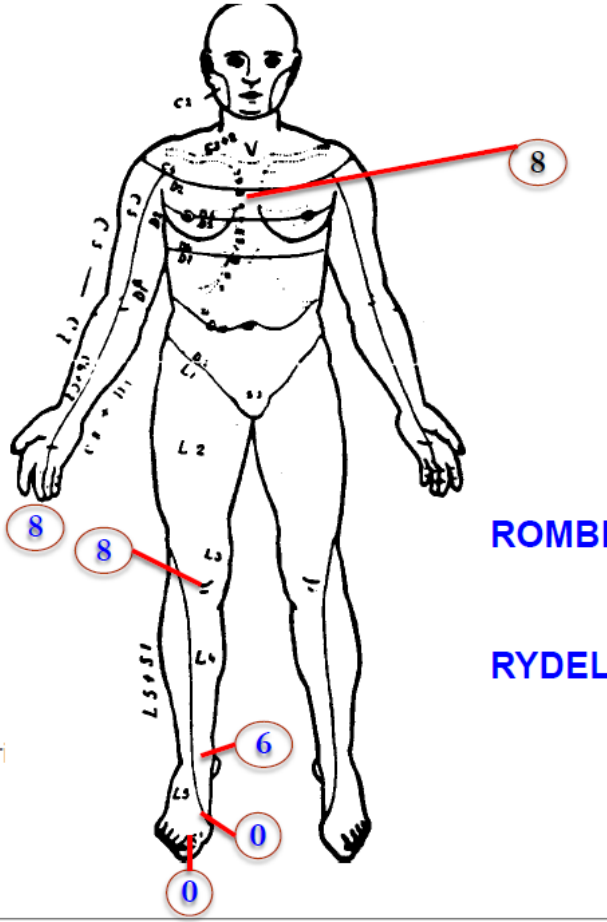
Pattern 1 : polyneuropathie axonale ascendante progressive

Vérifier d'abord la sensibilité des orteils

PATTERN 2 : MULTINEVRITE



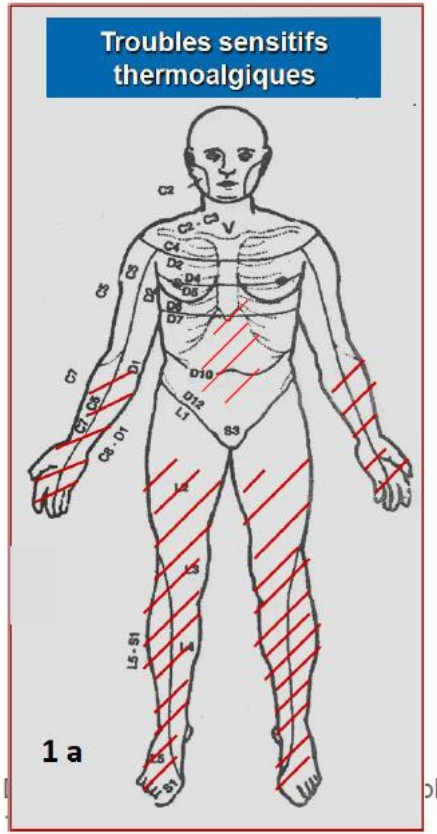
Pattern 3 : neuropathie ataxiante

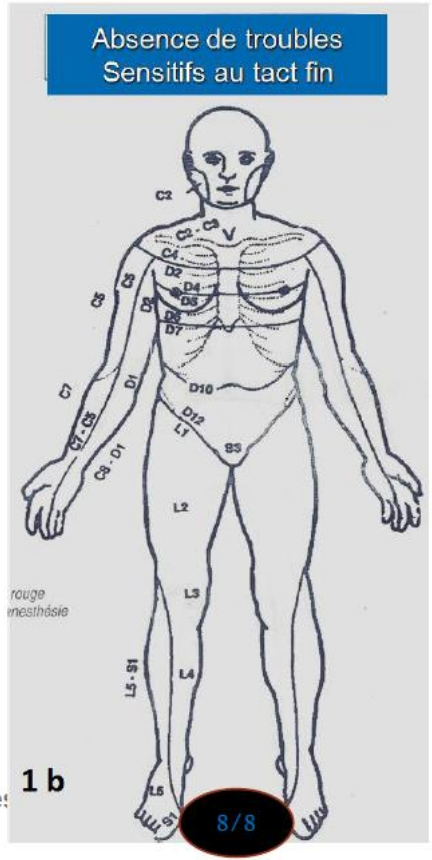


ROMBERG +

RYDEL

Polyneuropathies atteintes des petites fibres





Rydel

Etude des réflexes

Ostéotendineux

- Aréflexie diffuse -> Polyradiculonévrite
- Aréflexie achiléenne -> Polyneuropathie axonale longueur dépendante
- Normoréflexie -> Neuropathie des petites fibres

Cutanés plantaire : signe de Babinski

- Ataxie de Friedreich
- Carence en B12 : sclérose combinée de la moelle

Recherche de dysautonomie

Hypotension orthostatique

- Nécessite juste un brassard à tension… et 10 minutes

Jeu pupillaire

Quel bilan biologique de débrouillage?

Sang

- NFS
- Ionogramme, créatininémie
- ASAT, ALAT, GGT
- Glycémie à jeun +/- HbA1C
- FAN, immunofixation des protides
- Vitamine B12

Urines

- protéinurie

Quid de l’imagerie?

Utile pour le diagnostic différentiel

- Atteintes compressives, radiculopathie discale, …
- En particulier en cas de claudication radiculaire, tableau pas clair

IRM rachis entier : cervico-dorso-lombaire

Polyneuropathie longueur-dépendante

Atteintes petites fibres

Douleurs
Tr. trophiques
+/- Tr végétatifs

Force normale
ROT préservés
Tr sensitifs superficiels +
Thermoalgiques ++
Proprioceptifs -

Diabète (+++)
Amylose
Thévenard
Autres

Atteinte grosses fibres

Tr équilibre
Maladresse

ROT abolis
Erreurs SPGO
Apallesthésie

Vitamine B12
IgM anti-MAG
CANOMAD
Insuf. Rénale
Sels de platine
SANDO

Atteintes mixtes Toutes fibres

Ethylocarentielle

Médicamenteux
Anti-VIH
Taxanes
Vincaalcaloides

Lèpre
Vascularite
Amylose

Les drapeaux rouges

Evolution en quelques semaines, mois

Ataxie

Atteinte précoce des MS

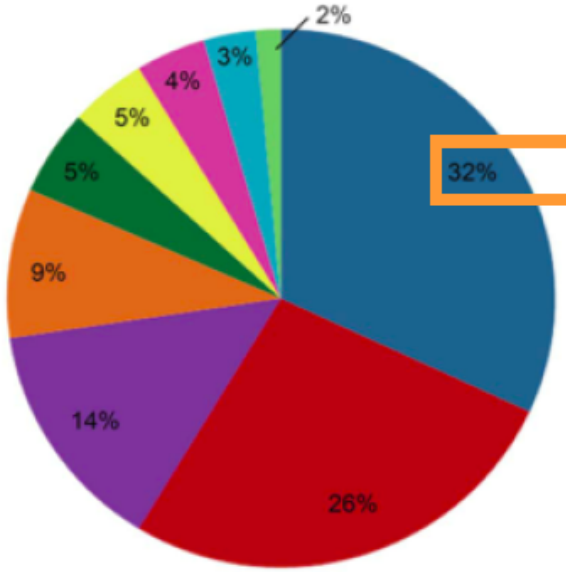
Atteinte motrice précoce

Impact fonctionnel

Diabète et nerf périphérique

Nora A. Visser, MD
Nicolette C. Notermans, PhD
Rosalie S.N. Linssen, BSc
Leonard H. van den Berg, PhD
Alexander F.J.E. Vrancken, PhD

Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands

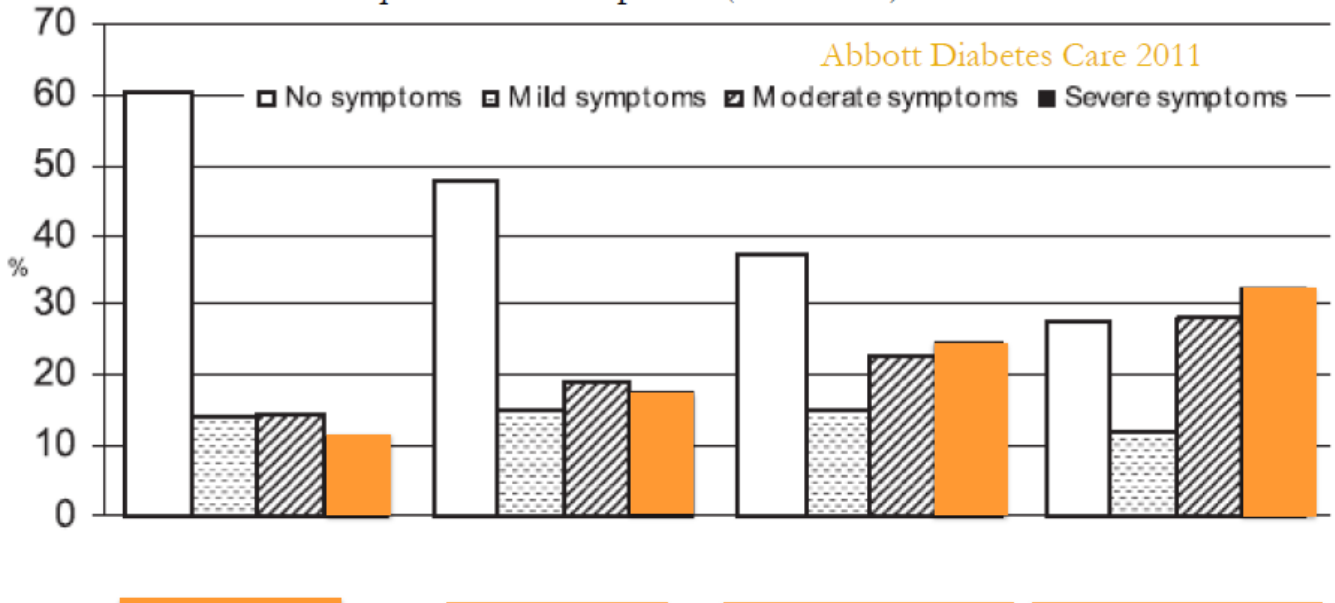


	Mean age (±SD)[a]	% Men[b]
Diabetic polyneuropathy	66.4 (±12.3)	60
Cryptogenic axonal polyneuropathy	70.5 (±11.1)	54
Toxic polyneuropathy[c]	62.0 (±9.7)[d]	66
Immune-mediated polyneuropathy[e]	55.5 (±18.1)[d]	76
Hereditary polyneuropathy	54.9 (±14.9)[d]	59
Polyneuropathy with systemic disease[f]	68.3 (±13.9)	38
Metabolic polyneuropathy[g]	69.8 (±11.7)	54
Polyneuropathy with vitamin B_{12} deficiency[h]	67.9 (±14.9)	58
Idiopathic small fiber neuropathy	53.4 (±9.8)	20

Douleurs

Score DN4 !!

- Prévalence
  - 15% des diabétiques (16.2% Daousi Diab med 2004)
  - 50% des diabétiques avec neuropathie (Veves 2008)



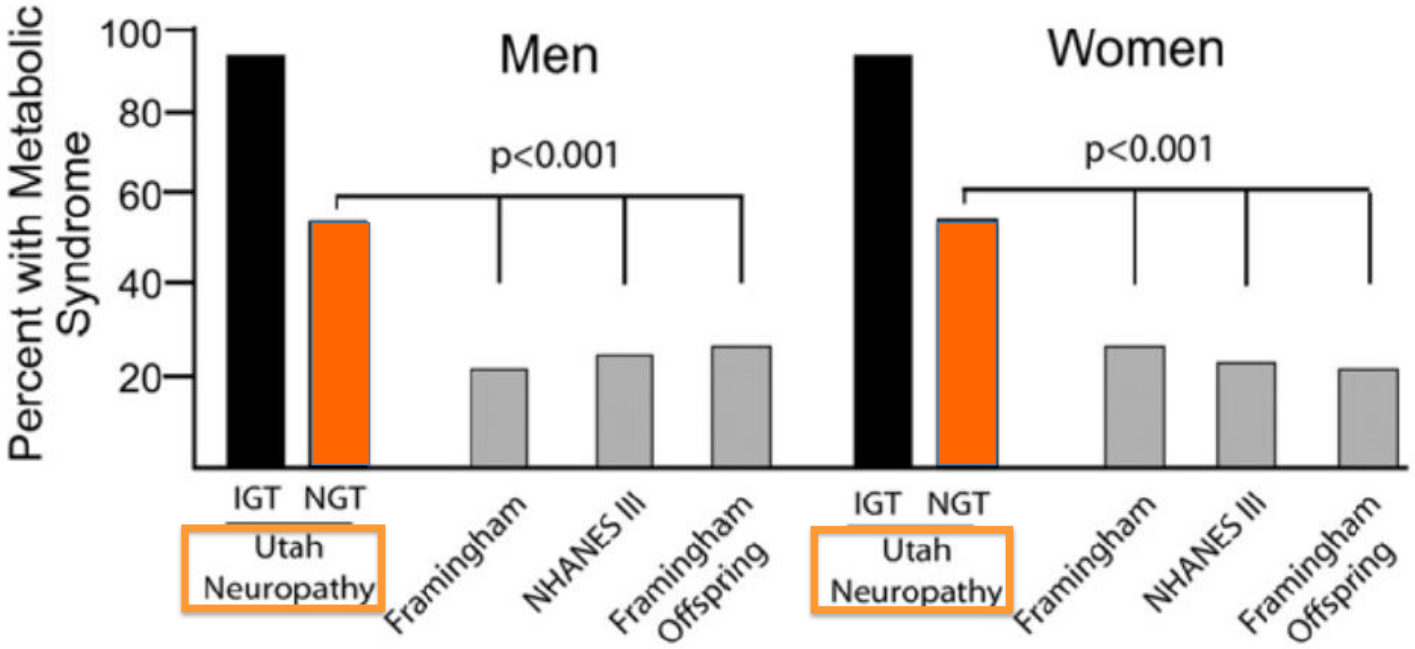
Intolérance au glucose et neuropathie

- IG dans les neuropathies idiopathiques
  - IGT 40-50% (Novella 2001, Singleton 2001x2) (Papanas 2011)
  - Versus 15% population générale sans neuropathie (Harris 1987)
  - Après ajustement du poids (Hughes Brain 2004)
    - *Plus haut taux de TG et d'exposition aux toxiques chez les patients avec NP*

- Neuropathie dans IG
  - MONIKA/KORA (Ziegler Pain med 2009)
    - Risque de neuropathie: 28% diabète , 13% IGT, 11% IFT vs 7% contrôles
  - Autres études:
    - NCS, SSR, laser doppler :plus souvent altérés dans IGT.

Smith JPNS 2012

Syndrome métabolique même sans intolérance au glucose



Smith J Neurol Sci 2008

Wyle Diabetes Care 2010

Vit B12/ Metformine

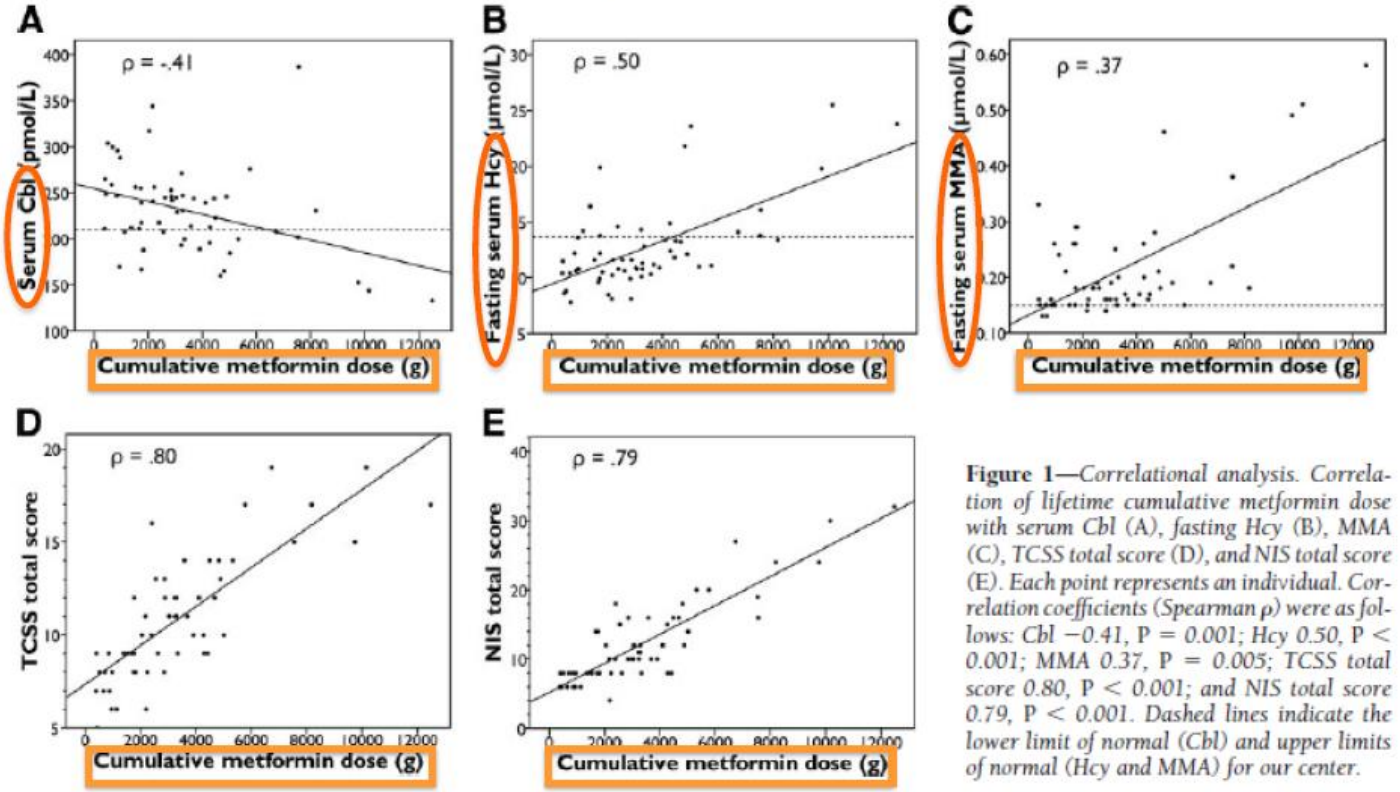
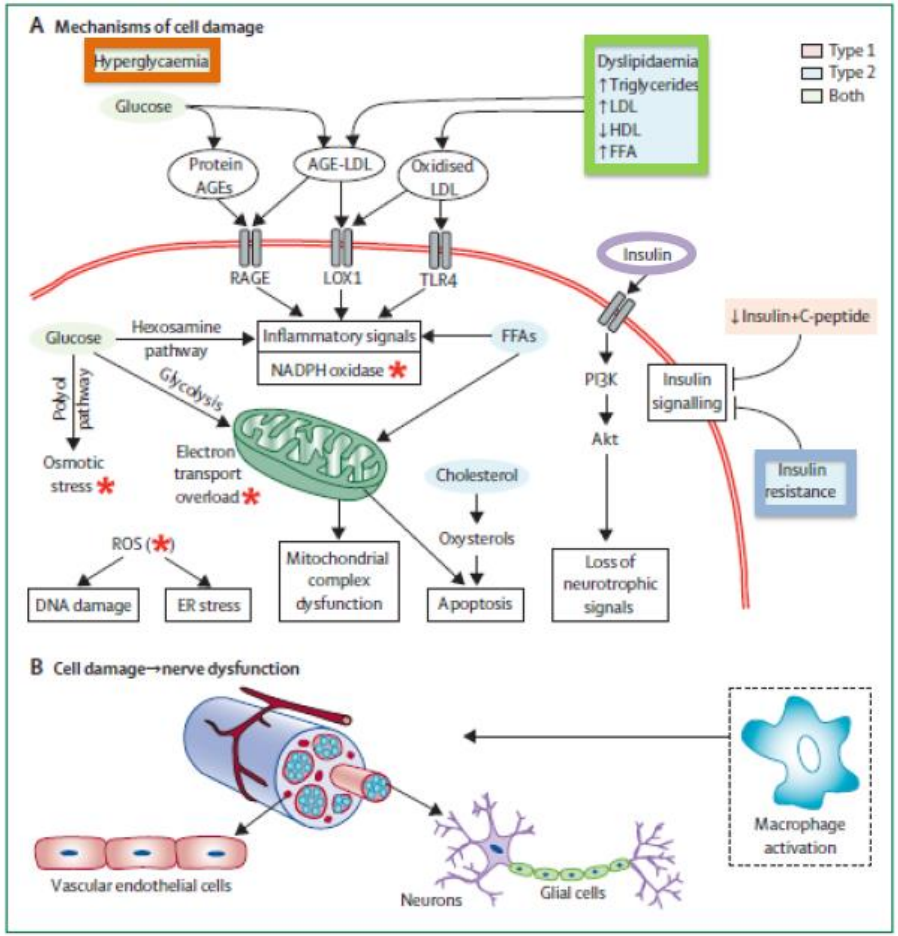


Figure 1—*Correlational analysis. Correlation of lifetime cumulative metformin dose with serum Cbl (A), fasting Hcy (B), MMA (C), TCSS total score (D), and NIS total score (E). Each point represents an individual. Correlation coefficients (Spearman ρ) were as follows: Cbl −0.41, P = 0.001; Hcy 0.50, P < 0.001; MMA 0.37, P = 0.005; TCSS total score 0.80, P < 0.001; and NIS total score 0.79, P < 0.001. Dashed lines indicate the lower limit of normal (Cbl) and upper limits of normal (Hcy and MMA) for our center.*

Corrélation entre dose de Metformine et baisse taux Vit B12 et neuropathie

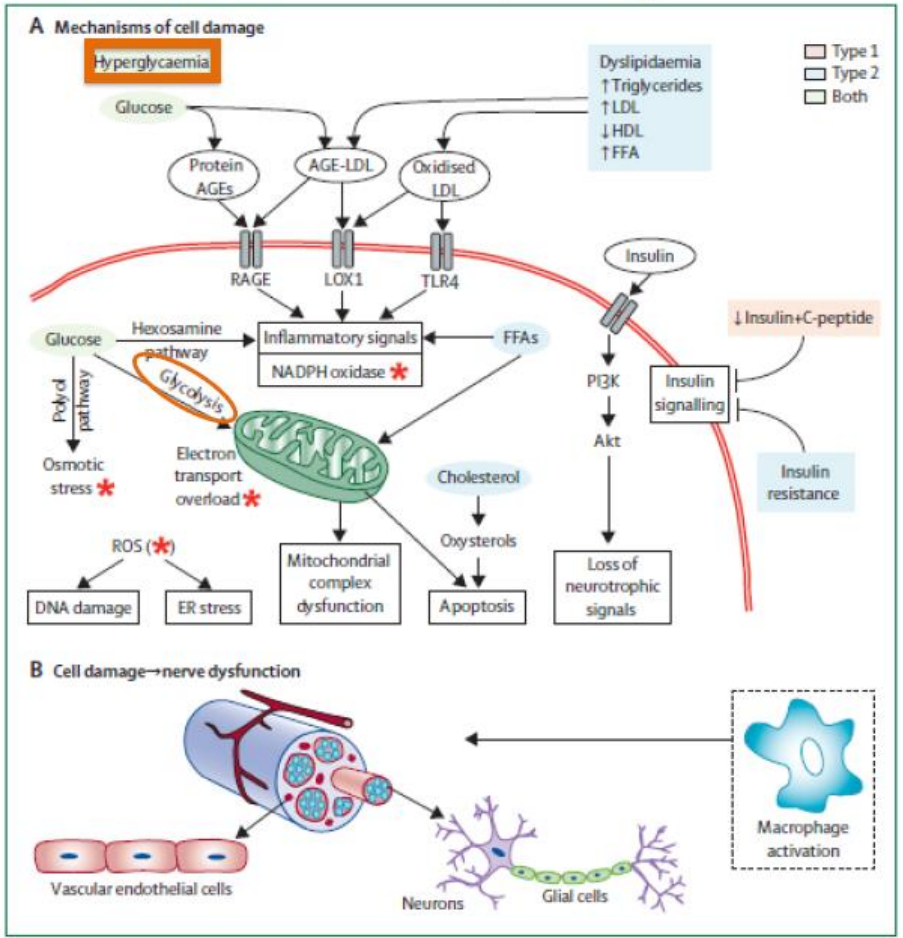
Physiopathologie



- Hyperglycémie
- Dyslipidémie
- Voie insuline
- Résistance à l'insuline

Callaghan Lancet Neurol 2012

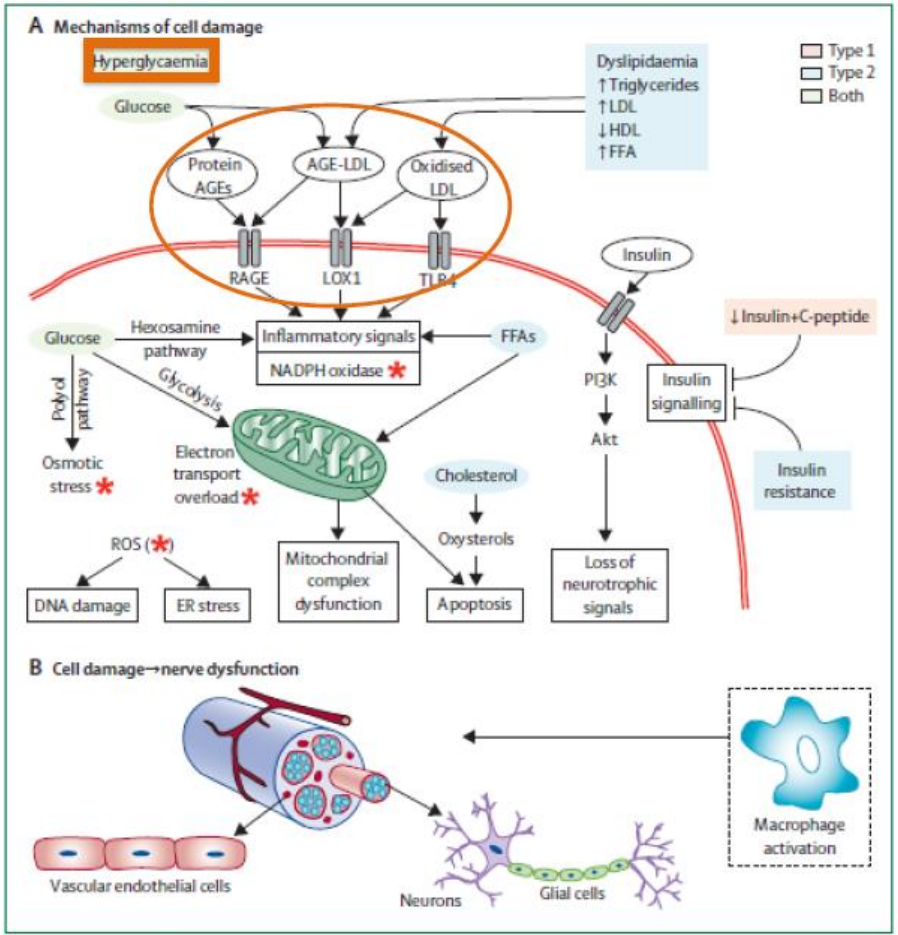
Physiopathologie



- Hyperglycémie
- Dyslipidémie
- Voie insuline
- Résistance à l'insuline

Callaghan Lancet Neurol 2012

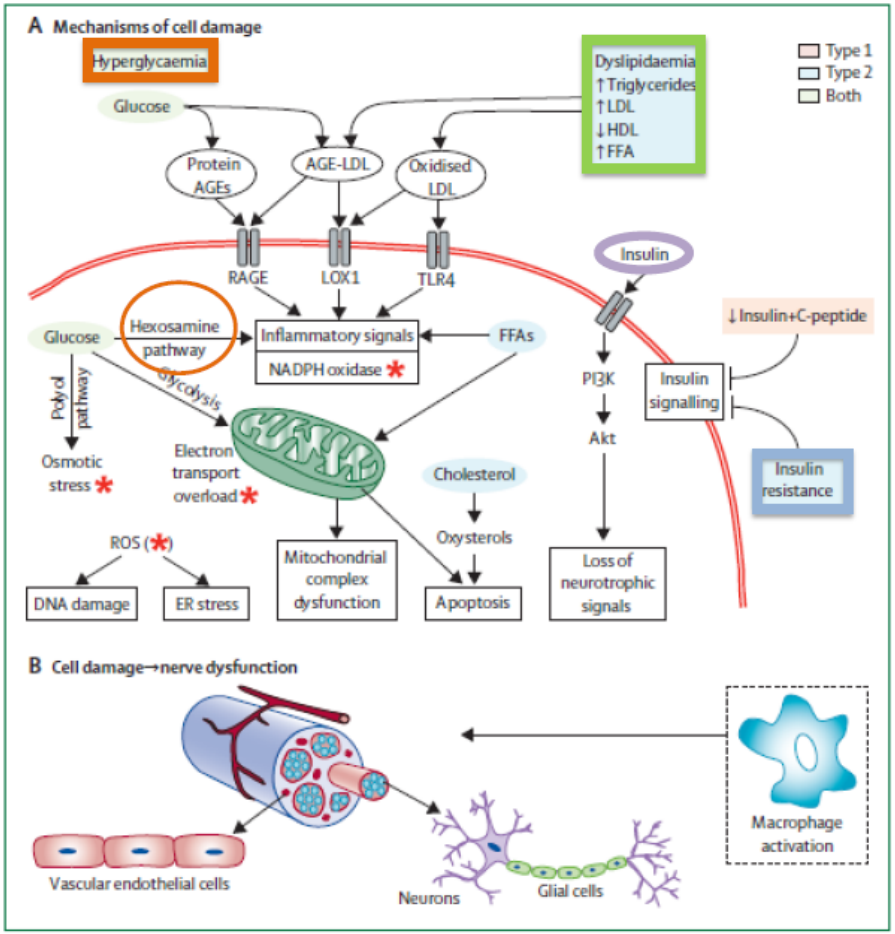
Physiopathologie



- Hyperglycémie
- Dyslipidémie
- Voie insuline
- Résistance à l'insuline

Callaghan Lancet Neurol 2012

Physiopathologie

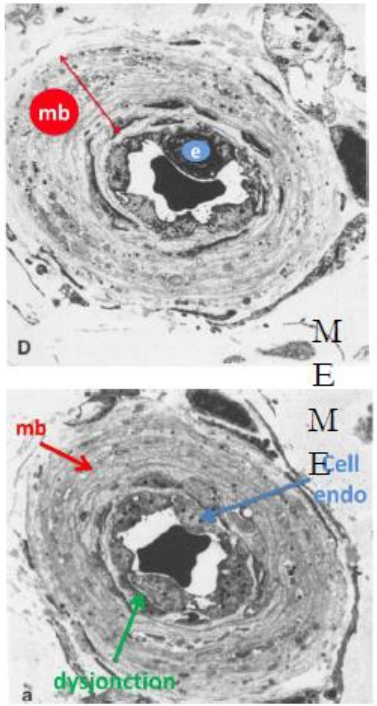


- Hyperglycémie
- Dyslipidémie
- Voie insuline
- Résistance à l'insuline

Callaghan Lancet Neurol 2012

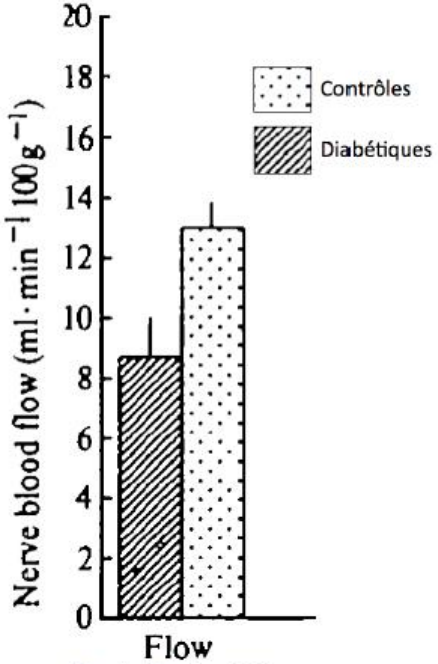
Microangiopathie

Modifications morphologiques



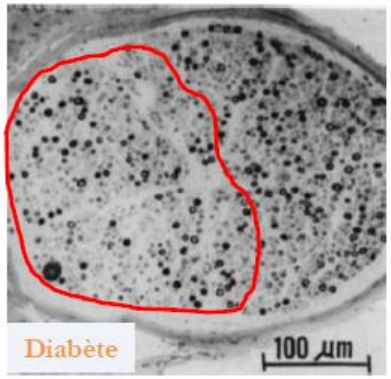
Malik, Diabetologia 1989

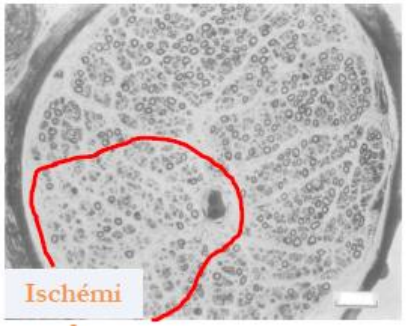
Diminution flux endoneural



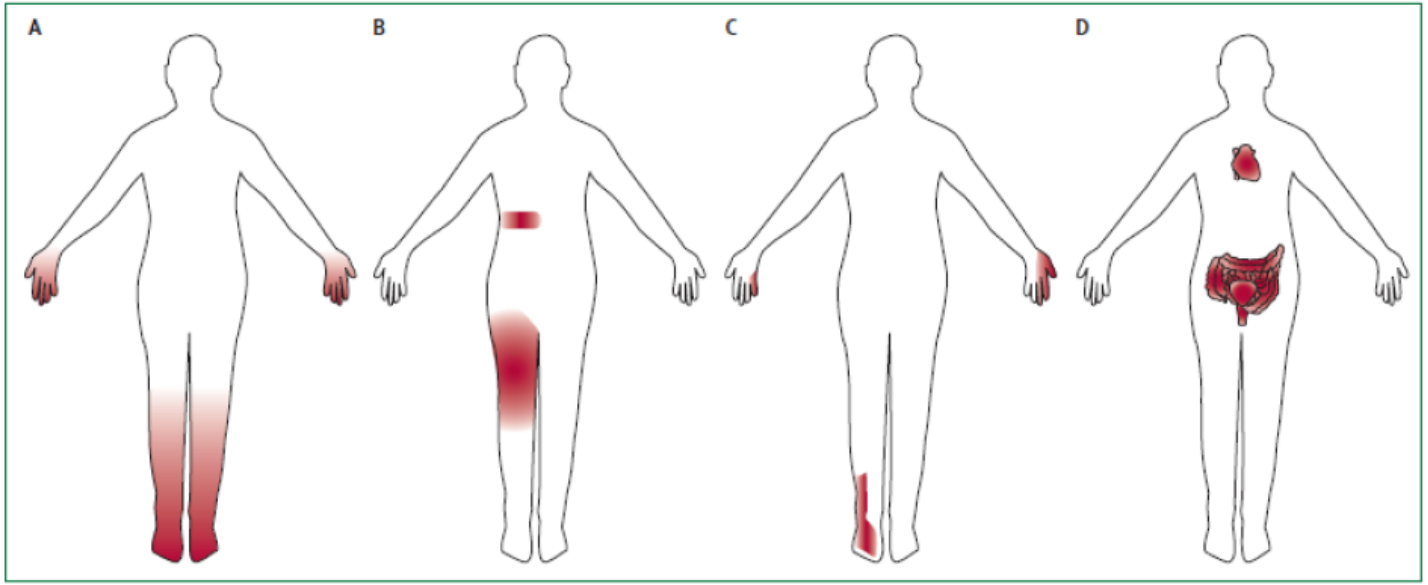
Tuck, Brain 1984

Perte en fibre centrofasciculaire





Présentation clinique variable



Callaghan Lancet Neurol 2012

Polyneuropathies

Neuropathies symétriques

- Polynévrite diabétique
  - De loin la plus fréquente
  - Diagnostic d'élimination
    - Vérifier la présentation clinique: drapeaux rouges
    - Bilan biologique systématique
      - IEP, B12, urée créatinine, (T_4TSH, VIH HCV HBV)
- Neuropathie d'hyperglycémie
- Insulin neuritis
- Neuropathie dysautonomique

Examen clinique PDS

Symptômes

- Peut être asymptomatique
  - (30-40%)
- Evolution: très progressive
- début toujours aux pieds
  - longueur dépendant++
- Atteinte initiale: petites fibres
  - +- Neuropathie dysautonomique
- Plus tardif: grosses fibres
  - Engourdissement
  - paresthésies

Signes

- Sensitifs
  - Pas toujours très francs
  - Petites fibres:
    - chaud/froid et piqûre
    - Allodynies++ « Anesthésie douloureuse »
  - Grosses fibres
    - Diapason
    - SPGO
- ROT:
  - tous présents (petites fibres),
  - ou achilléens voire rotuliens=0
- Moteurs:
  - Discrets (en distalité aux MI)
  - Atrophie des muscles pieds

Monofilament?

ne fait pas le diagnostic précoce

Il dépiste les pieds à risque

Feng J Vasc Surg 2009	sensibilité	spécificité	PPV	NPV
SWME	57-93%	75-100%	84%-100%	36%-94%

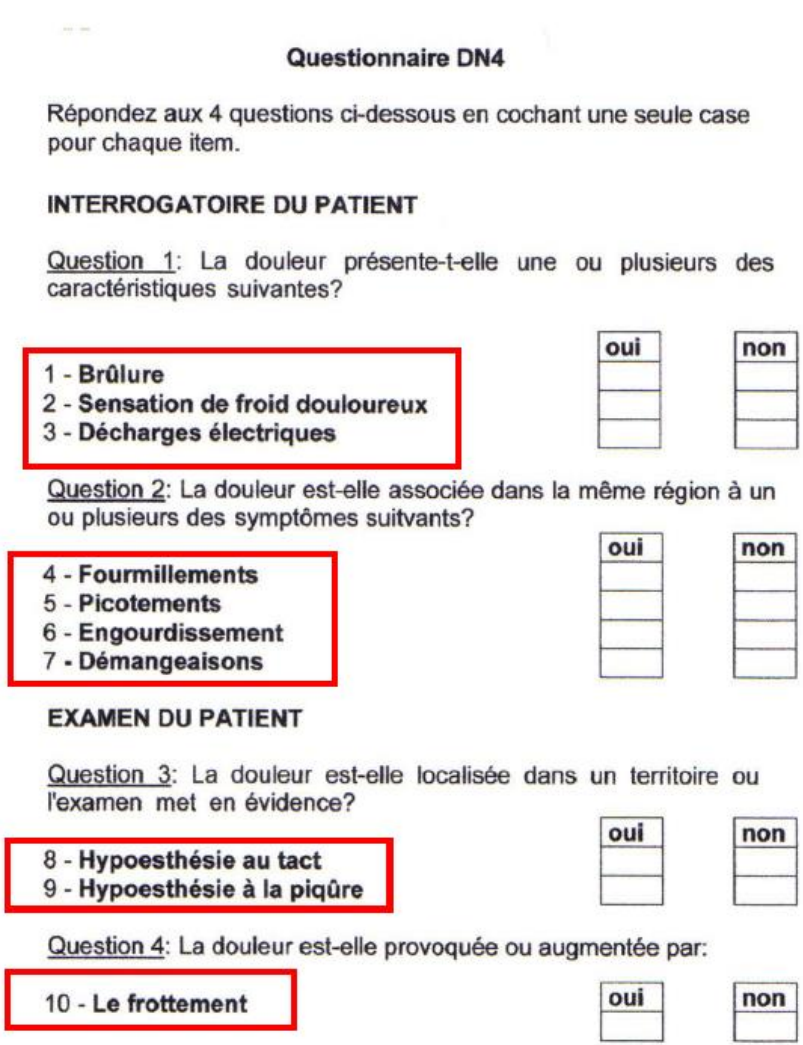
Sensory Modality	Nerve Fiber	Instrument	Associated Sensory Receptors
Vibration	Aβ (large)	128 Hz tuning fork	Ruffini corpuscle mechanoreceptors
Pain (pinprick)	C (small)	Neuro-tips	Nociceptors for pain and warmth
Pressure	Aβ, Aα (large)	1 g and 10 g monofilament	Pacinian corpuscle
Light touch	Aβ, Aα (large)	Wisp of cotton	Meissner corpuscle
Cold	Aδ (small)	Cold tuning fork	Cold thermoreceptors

Vinik Endoc Metab Clin North Am 2013

Outils diagnostiques:

Clinique

Échelle DN4



Questionnaire DN4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1: La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?

	oui	non
1 - **Brûlure**		
2 - **Sensation de froid douloureux**		
3 - **Décharges électriques**		

Question 2: La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suitvants?

	oui	non
4 - **Fourmillements**		
5 - **Picotements**		
6 - **Engourdissement**		
7 - **Démangeaisons**		

EXAMEN DU PATIENT

Question 3: La douleur est-elle localisée dans un territoire ou l'examen met en évidence?

	oui	non
8 - **Hypoesthésie au tact**		
9 - **Hypoesthésie à la piqûre**		

Question 4: La douleur est-elle provoquée ou augmentée par:

	oui	non
10 - **Le frottement**		

Bouhassira Pain 2004

Arguments CONTRE une « polynévrite diabétique »

- Début récent
- Atteinte aiguë(semaines ou mois)
- Déficit moteur franc
- Signes ou symptômes asymétriques
- Abolition des réflexes aux quatre membres
- Instabilité à la marche

Doivent conduire à

-la réalisation d'un EMG

-un avis en centre spécialisé

EMG

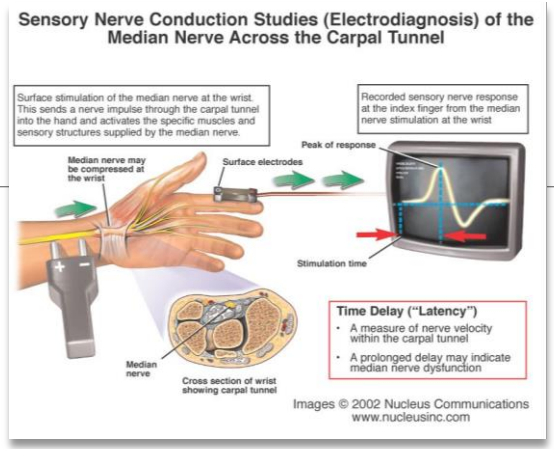
- Quand le faire?
  - Pas systématique+++; uniquement si atypies

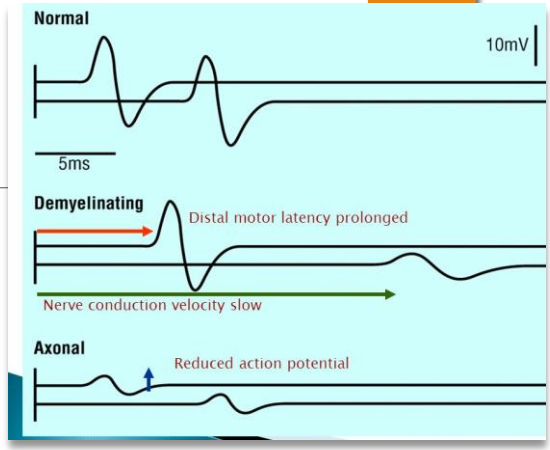
- ANOMALIES
  - Peut être normal au début (petites fibres)
    - VCN: fibres > 7-9µ
  - Neuropathie axonale
    - sensitive
    - puis sensitive et motrice (même si force normale)
  - Participation démyélinisante fréquente
    - En particulier: augmentation Latences Distales
  - Signes de compression focale des nerfs

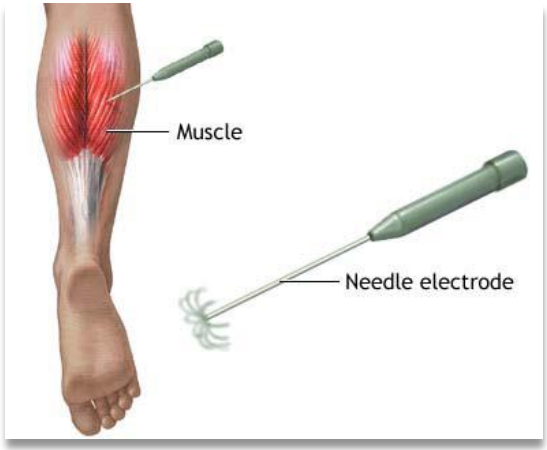
Diagnostic: Eléments d'orientation

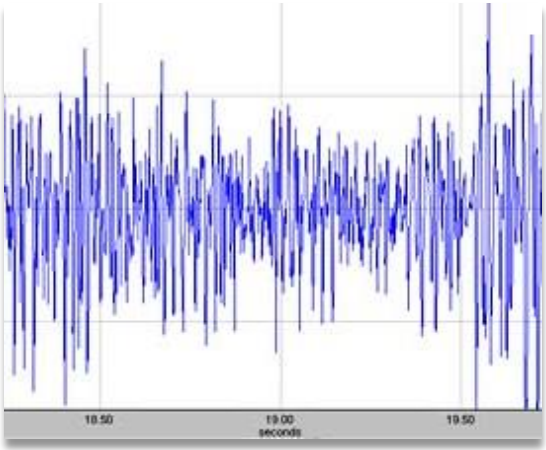
ENMG

- Stimulodétection : étude de la conduction
- Détection : étude de la contraction musculaire







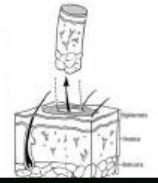


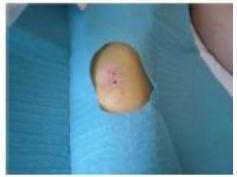
Neuropathie induite par le traitement

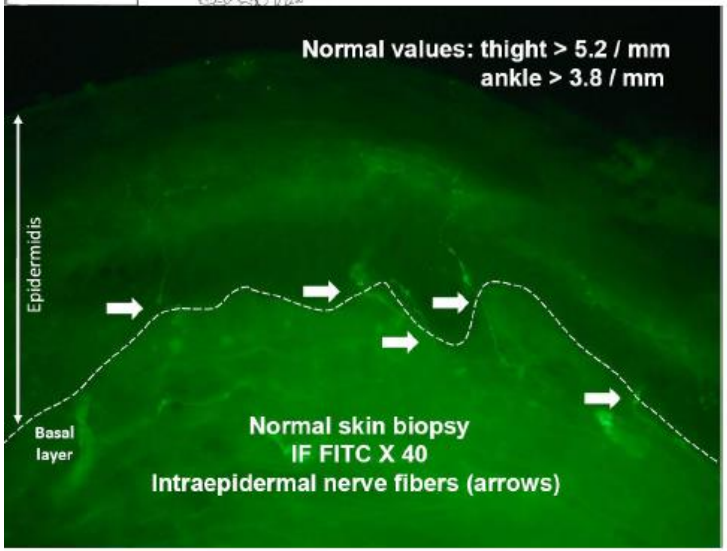
(insuline ou ADO)

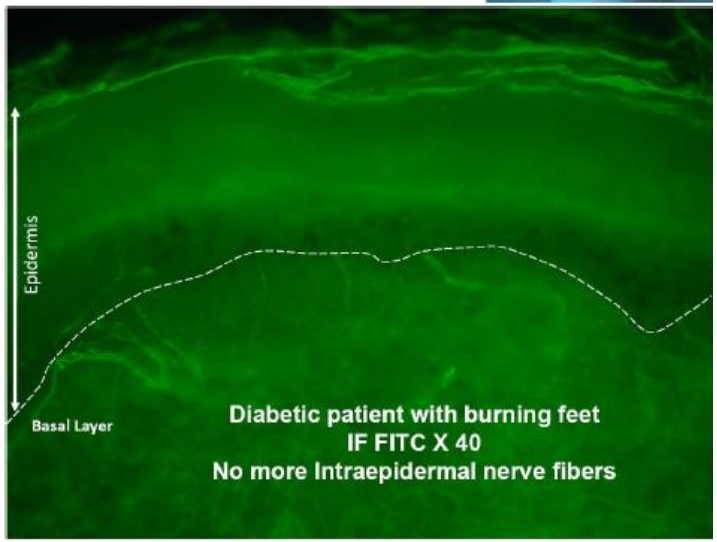
- Equilibre trop rapide d'un diabète très déséquilibré
- Physiopathologie: libération de cytokines proinflammatoires
- Neuropathies aiguës le plus souvent symétriques
- L'atteinte très douloureuse et invalidante (+- dépression réactionnelle).
- L'examen clinique est pauvre et montre peu de perte sensitive et souvent pas de déficit moteur.
- L'électromyogramme est souvent peu altéré.
- La régression des troubles est la règle en 12-18mois

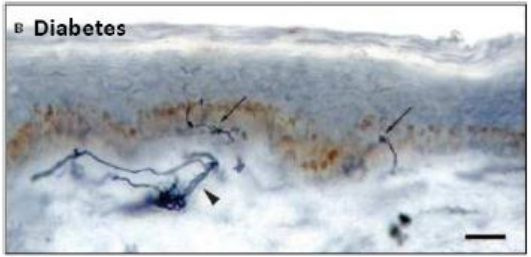
Biopsie cutanée







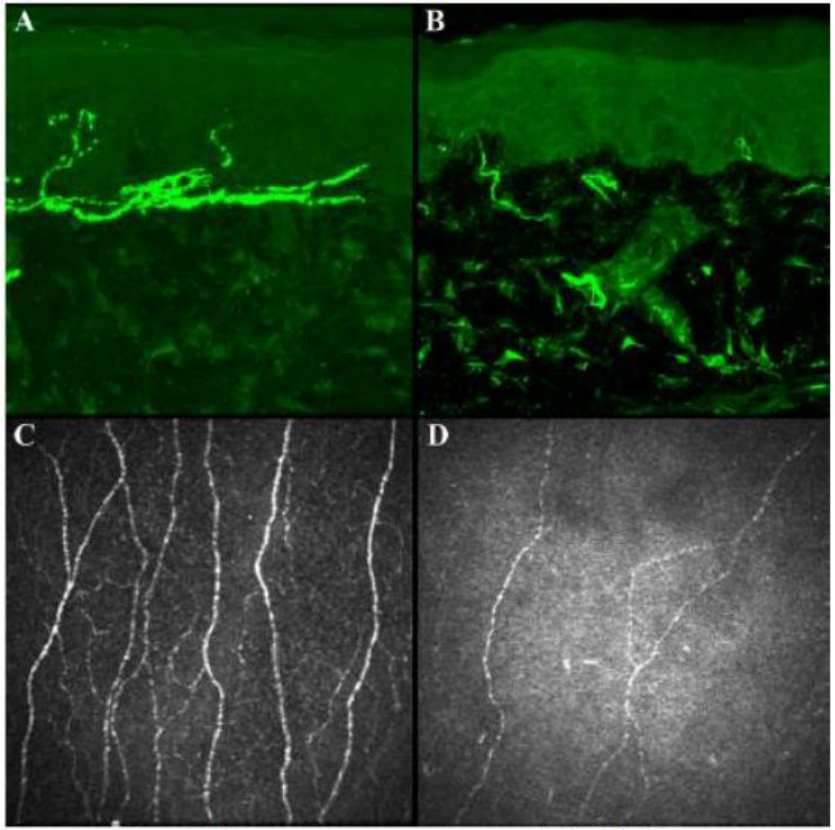




Normal

Diabète

Microscopie confocale cornéenne



Contrôle Diabétique

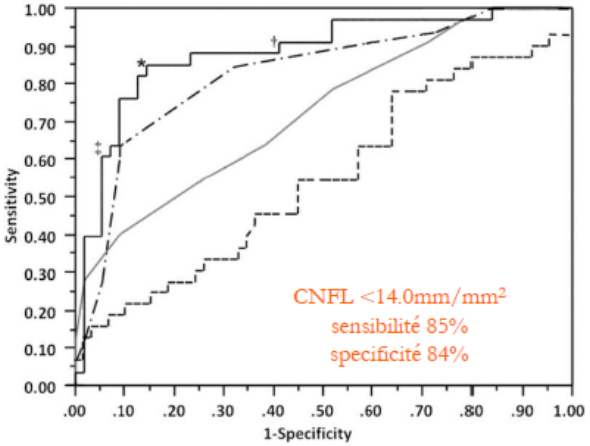
Biopsie cutanée

Microscopie confocale

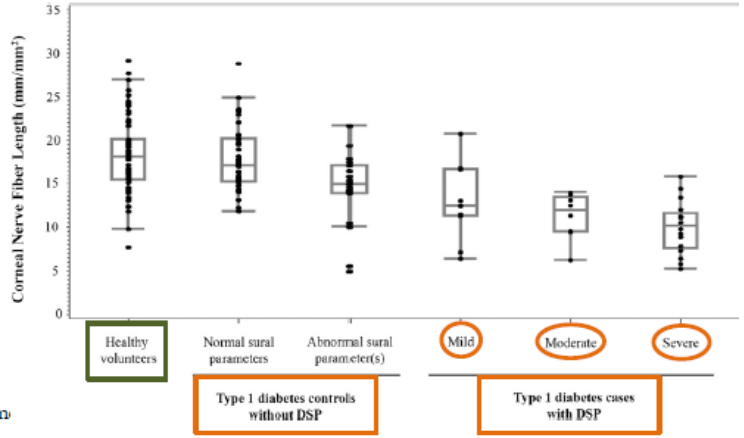
Shtein Diabetes 2013

CCM

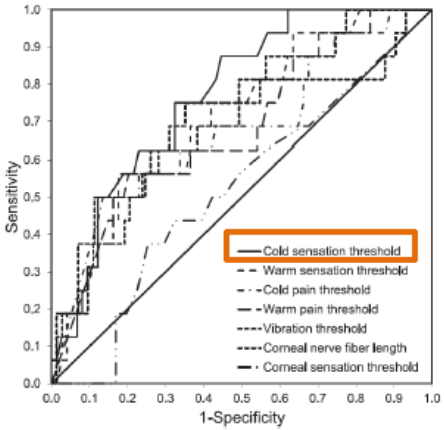
Diagnostic DPN

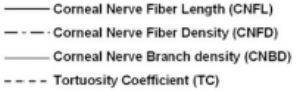


Sévérité DPN



Ahm





Prédire DPN
À 4ans

- **Reproductible** (Petropoulos Cornea 2014)
- Diagnostic **précéder VCN** (Breiner Diab Care 2014)
- **Suivre l'évolution de La neuropathie**
  - Après contrôle des FdR (Tavakoli Diab Med 2011)
  - Post transplantation rein pancréas (Tavakoli Diabetes 2011
  - Avec insuline sous cutanée CCM (Azmi Diab Care 2015)
- **Corrélé à l'atteinte des petites fibres**
  - Structurelle (Quattrini Diabetes 2007)
  - Fonctionnnelle (Sivaskandarajah Diab Care 2013)

Facteurs associés à la progression NP

Test	SBP	Smoking	DM type	DM duration	Age	BMI	A1C	Cholesterol	Triglycerides
Quantitative sensory testing									
Vibration thumb	0.8	**11.7***	0.2	0.1	0.4	0.5	0.3	1.3	0.1
Vibration toe	0.6	**4.4**	0.6	0.5	1.2	0.4	0.3	**7.6**	0.3
Cold detection hand	0.7	0.7	0.1	**0**	0.2	0.2	0.6	0	0
Cold detection foot	0.3	2.6	0	2.4	0.2	0	0.2	0.9	0.6
Warm detection hand	**3.9**	2.3	0.8	2.3	0.5	0	1.7	**7.6**	3.5
Warm detection foot	**7.4**	**8.6***	2.6	**18.5***	2.2	1.3	3.5	0.8	**4.1**
Cold-pain detection hand	0.2	0	2.1	**4.5**	0.6	0.7	0.7	2.9	2.1
Cold-pain detection foot	2.7	0.1	0.8	**0**	0.6	0	0	**4.3**	0
Heat-pain detection hand	1.3	0.1	0.5	1.7	0.2	0.9	1.0	**9.1***	2.3
Heat-pain detection foot	1.0	**13.6***	0.2	2.2	0.3	1.2	1.7	0.7	**8.4***
Autonomic testing									
Heart rate variability	**7.3**	0	**5.6**	0.1	**25.3***	0	1.2	1.1	1.1
Valsalva ratio	0	0	2.6	0.7	**41.2***	0.1	**4.3**	0.1	0.1
Valsalva blood pressure fall	**12.7***	0.1	0	**0**	**3.9**	3.2	0.2	1.3	0.2
Valsalva blood pressure recovery	0.1	1.3	0.4	0.1	**8.7***	1.2	1.7	1.8	0
Valsalva phase 4 overshoot	**3.9**	0	0.1	0.2	**4.2**	1.5	0.2	1.2	0.3
Tilt blood pressure change	**12.0***	**6.8**	1.5	0.4	**6.4**	0.3	**6.9**	2.3	**4.2**
Tilt heart rate change	0	0	0.1	3.0	**8.7***	0.2	1.1	0.5	0
Nerve conduction studies									
Sural amplitude	**4.9**	**5.2**	1.6	1.9	**7.1**	**9.6***	**4.0**	0.5	0.5
Sural velocity	**7.1**	**4.4**	0	**4.5**	1.0	0.3	0.8	**3.9**	0.3
Peroneal amplitude	**5.3**	**3.8**	0.6	2.9	0.4	0	0.2	1.1	0.1
Peroneal velocity	1.5	**4.3**	3.1	0.3	1.0	0.6	2.0	3.0	0.4
Peroneal distal latency	1.6	0.8	0.2	1.0	0.9	0.8	0	1.2	0.8
Laser-Doppler imaging									
Arm % change indirect	0.1	0.1	0	0.1	0.4	0	0	0.1	0.1
Foot % change indirect	0	0	0.4	0.4	**7.7**	2.5	0.1	0.5	0.1
Examination and symptoms									
NDS	0.2	0.5	0	**4.6**	3.3	0.1	**4.4**	3.3	0.1
NSS	0.1	0.7	0.9	**4.8**	0	0.1	0	0.3	0.2
Monofilament	0	0.4	0.2	**4.3**	**5.9**	0.2	1.6	**4.0**	0.2

Gibbons JPNS 2013

Neuropathie hyperglycémique

- Diabète nouvellement diagnostiqué ou mal contrôlé
- Symptômes
  - Paresthésies
  - Douleurs
  - Hyperesthésie
- L'examen clinique
  - Pauvre
- L'électromyogramme
  - Diminution des VCN
- récupération rapide à la normalisation de la glycémie.

Thomas JNNP 1999, Llewelyn JNNP 2003

Neuropathie induite par le traitement

(insuline ou ADO)

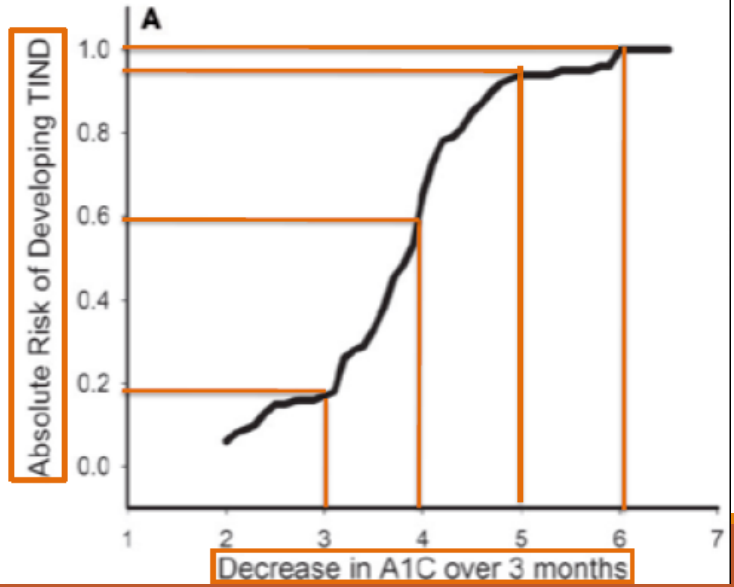
- Equilibre trop rapide d'un diabète très déséquilibré
- Physiopathologie: libération de cytokines proinflammatoires
- Neuropathies aiguës le plus souvent symétriques
- L'atteinte très douloureuse et invalidante (+- dépression réactionnelle).
- L'examen clinique est pauvre et montre peu de perte sensitive et souvent pas de déficit moteur.
- L'électromyogramme est souvent peu altéré.
- La régression des troubles est la règle en 12-18mois

Gibbons Brain 2015

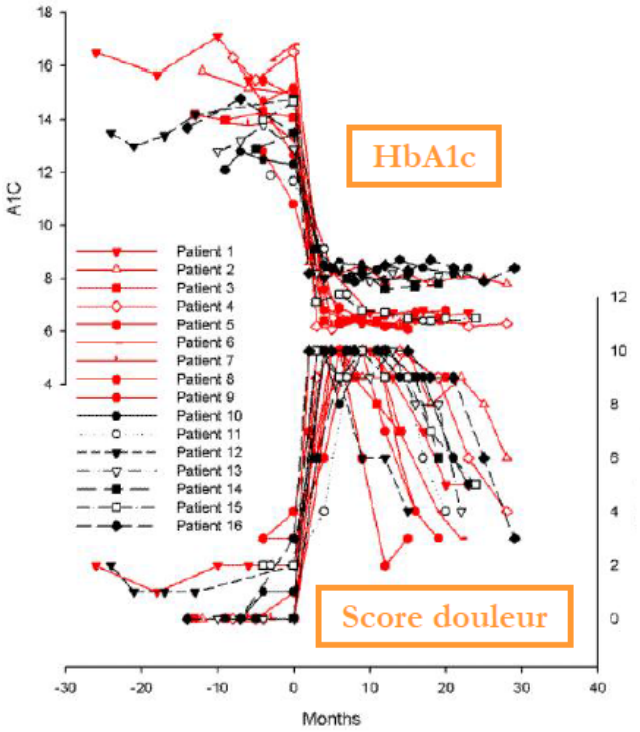
Neuropathies induites par le traitement

- 954 patients suivis pendant 4ans
  - 104 sujets avec chute Hb A1c de plus de 2% en 3 mois
    - DT1: âge:26+-6.8; durée DM 9.7+-3.9
    - DT2: âge 49+-6.7; durée DM 6.1+-2.9

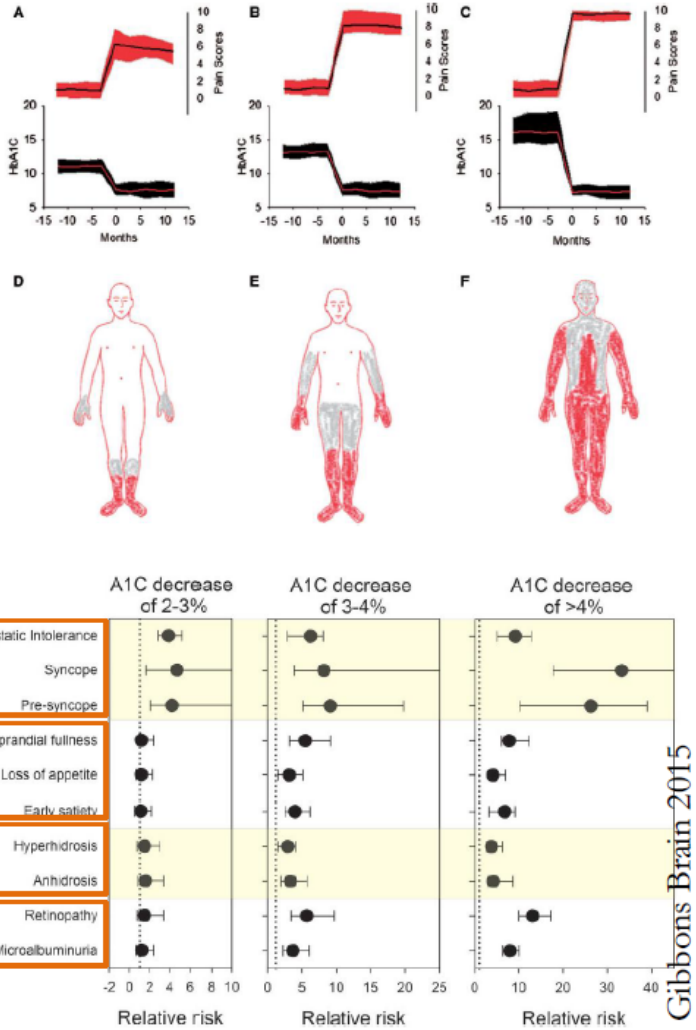
- Résultats
  - Corrélation
    - entre chute HbA1c et risque de NIT
  - Reconnaissance par le médecin
    - dans 21% des cas
  - Corrélation entre ΔHbA1c et
    - Douleur, IENF, dysautonomie



Neuropathie Induite Traitement



Gibbons Ann Neurol 2010



Gibbons Brain 2015

Neuropathie dysautonomique

- Prévalence non déterminée avec précision 7-90% (environ 15-25%)
- Peut être très invalidante
- Peut être asymptomatique au début mais mise en évidence possible
  - Dès 1 an pour Diab type 2
  - Dès 2 ans pour diab type 1
- Facteurs favorisants
  - Mauvais contrôle glycémique; Durée d'évolution du diabète
  - Age avancé; Femme; BMI élevé
- Taux de mortalité 3 fois plus élevé que les autres diabétiques
  - 1/3 meurt dans les 5 ans
    - Maladie cardiaque
    - Néphropathie

Dysautonomie et mortalité

Neuropathie dysautonomique premier facteur de risque de mortalité

Variable	Change in Rao's V	Significance
Autonomic neuropathy	44.8	0.0001
Systolic blood pressure	18.1	0.0001
Foot disease	13.4	0.0002
BMI	3.1	0.08
Peripheral sensorimotor neuropathy	3.5	0.06
Proteinuria	2.6	0.1
Macrovascular disease	1.9	0.2
Duration of diabetes	—	—
Retinopathy	—	—
Smoking	—	—

Vinik Diabetes care 2003

Diabète

- Progression de CAN

Ko Diabetes Care 2008

	Progressor	Nonprogressor	*P* value
n	270	513	
Age (years)	53.2 ± 9.7	48.8 ± 9.8	<0.001
Sex (male/female)	105/165	215/298	0.570
Duration (years)	8.30 ± 6.9	6.27 ± 5.7	<0.001
BMI (kg/m^2)	25.1 ± 3.6	24.7 ± 3.2	0.195
Hypertension	124 (45.9)	183 (35.7)	0.005
Smoking	55 (20.3)	74 (14.4)	0.045
Retinopathy at baseline	97 (35.9)	101 (19.7)	<0.001
Nephropathy at baseline			0.004
Normal	199 (73.7)	426 (83.0)	
Microalbuminuria	55 (20.4)	74 (14.4)	
Overt proteinuria	16 (5.9)	13 (2.6)	
Diabetes treatment			0.773
Diet and exercise	13 (4.8)	22 (4.3)	
Oral agents	150 (55.6)	289 (56.3)	
Insulin	43 (15.9)	86 (16.8)	
Insulin + oral agents	64 (23.7)	116 (22.6)	
Baseline			
FPG (mmol/l)	9.52 ± 4.2	8.76 ± 3.0	0.004
Creatinine (μmol/l)	72 ± 22	72 ± 18	0.972
Total cholesterol (mmol/l)	4.73 ± 0.9	4.74 ± 1.2	0.827
Triglyceride (mmol/l)	1.54 (0.54–8.24)	1.50 (0.41–8.64)	0.995
HDL cholesterol (mmol/l)	1.06 (0.44–1.78)	1.09 (0.47–2.12)	0.110
Follow-up			
FPG (mmol/l)	8.55 ± 3.1	8.34 ± 2.8	0.331
Creatinine (μmol/l)	90 ± 65	81 ± 21	0.006
Total cholesterol (mmol/l)	4.71 ± 1.0	4.62 ± 0.8	0.200
Triglyceride (mmol/l)	1.42 (0.34–9.15)	1.40 (0.32–8.03)	0.911
HDL cholesterol (mmol/l)	1.14 (0.34–2.79)	1.14 (0.59–2.43)	0.624
A1C (%)	8.33 ± 1.7	8.03 ± 1.6	0.017
Postprandial glucose (mmol/l)	14.4 ± 4.8	13.6 ± 4.9	0.024
Microalbuminuria (μg/min)	17.3 (0.5–3620)	13.9 (5301.8)	0.004
Mean A1C (%)	8.4 ± 1.4	7.9 ± 1.3	<0.001

- Atteinte cardiovasculaire
  - Tachycardie de repos: signe précoce
  - Intolérance exercice
  - hypoTA orthostatique asymptomatique puis symptomatique
  - Aggravée par tricycliques ou diarrhées
  - Infarctus silencieux

- Atteinte digestive
  - Gastroparésie svt asymptomatique
    - Parfois vomissement
    - Peut entraîner mauvais contrôle glycémique
  - Constipations, Diarrhées nocturnes, incontinence fécale

- Atteinte génito urinaire
  - Impuissance: 50%, éjaculation rétrograde
  - Dysurie

- Perte sensation d'hypoglycémie
  - Défaut de relargage des catécholamines

- Troubles de la réponse pupillaire
  - Myosis ou diminution du réflexe photomoteur

- Anhydrose

Neuropathies multifocales

Différents types

- Atteintes de nerfs crâniens
- Atteintes des nerfs intercostaux
- Atteintes focales des membres

- A la différence de la polynévrite
  - Evolution limitée dans le temps
  - Rechutes possibles
  - Déficits invalidants possibles

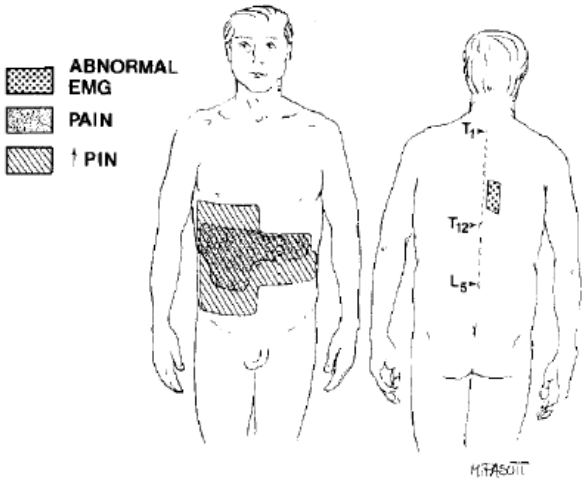
Atteinte des nerfs crâniens

- III le plus fréquent
  - VI beaucoup plus rarement,
  - « Jamais » IV
- Le plus souvent après 50 ans
- DNID ou DID
- Installation rapide (1-2 jours)
- Origine ischémique

Atteinte du III

- Douleurs peuvent précéder de quelques jours
  - Atteinte du V1 V2 ou fibres sensitives peri III dans sinus caverneux
  - Lancinante periorbitaire
  - Toujours homolatérale
  - Disparaît avec l'apparition de la diplopie
- Ophtalmoplégie complète dans 50%
- Respect de fonction pupillaire (atteinte centro fasciculaire)
- Régression spontanée et complète en 2-3 mois

- Aigue
- Brulure; coups de poignards
- Prédominance nocturne
- Hypo ou plutôt Hyperesthésie
- Déficit moteur possible
- Association PDN
- Résolution en 6 mois



Boulton Diabetes care 2004

Patient No., Age (yr)	Duration of Diabetes (yr)	Diabetic Therapy	Weight Loss from Onset of Pain to Diagnosis (kg	Predominant Pain Location	Pain Laterality	Multiple Dermatomal Segments	"Radicular" Pain	Pain Duration (mo) To Diagnosis	Pain Duration (mo) Total	Sensory Symptoms[a]	Sensation by Examination	EMG Laterality	EMG Abnormal in Multiple Myotomes
1. 63, M	0.5	Insulin	0	Upper chest	R > L	+	–	4	...[b]	Dysesthesia	Normal	R > L	+
2. 66, F	10	Insulin	15.9	Lower chest	R	+	+	12	24	None	Decreased	R > L	+
3. 56, M	11	Insulin	34.0	Lower chest	L	+	+	5	...[b]	Dysesthesia + numbness	Decreased + hyperpathic	L > R	+
4. 66, F	10	Insulin	0	Lower chest	R = L	–	–	5	8	Dysesthesia	Normal	R = L	+
5. 69, M	0	None	0	Upper quad.	R > L	–	–	8	14	Dysesthesia	Decreased + hyperpathic	R	+
6. 77, F	50	Oral	10.4	Upper quad.	R > L	+	+		...[c]	Dysesthesia	Hyperpathic	R	–
7. 43, F	11	Insulin	11.8	Upper quad.	R > L	+	–	6	...[b]	Numbness	Decreased	R	–
8. 53, F	4	Insulin	...	Upper quad.	L	–	–	5	7	Dysesthesia	Decreased + hyperpathic	L	+
9. 67, F	12	Oral	2.2	Upper quad.	L	–	–	1	2	None	Normal	L	+
10. 67, F	0.5	Diet	13.6	Upper quad.	L > R	+	+	12	15	Dysesthesia	Not examined	L > R	+
11. 49, F	6	Insulin	11.8	Upper quad.	R = L	+	–	3	5	Paresthesia	Normal	R = L	+
12. 69, M	15	Oral	10.0	Upper quad.	R = L	–	+	16	20	Dysesthesia	Hyperpathic	R = L	+
13. 58, M	2	Oral	0	Lower quad.	R	–	–	6	9	Pruritus	Normal	R > L	+
14. 63, F	25	Insulin	6.8	Lower quad.	R	+	–	5	8	Paresthesia	Not examined	R > L	+
15. 60, F	18	Insulin	10.4	Lower quad.	L	+	+	1	5	Numbness	Decreased	L	–
66.3y	11.8y		9.1Kg										

Dikta Ann Neurol 1983

Compressions focales: CTS

- Fréquence (2% population générale)
  - 14% diabétiques sans NP
  - 30% diabétiques avec NP (CTS risque x3 de diabète)
- FF: 40-60 ans, main dominante, femme, obésité, claviers+++
- Clinique
  - Force normale, examen sensitif peu fiable
  - Tinel 61%, Phalen 46% (FP+++)
- EMG
  - Très sensible (se 80%)
  - Asymptomatiques
- Traitement
  - Repos
  - Injection corticoides
  - Chirurgie (Ozcul Acta Neurol Scand 2002) récupération plus lente

Vinik Diabetes Care 2004

Autres compressions focales

- Cubital
  - Au coude (2% population générale)
    - Traitement conservateur
  - Au poignet (canal de Guyon)

- Radial au bras (0,6%)
- SPE au genou
- Tunnel tarsien
- Femorocutané (méralgie paresthésique)

Neuropathie diabétique proximale

- Début aigu ou subaigu
- Engourdissements et douleurs (brûlures)
  - Majorés la nuit et par le contact
  - Face antérieure de la cuisse
- Déficit moteur
  - psoas et quadriceps
  - asymétrique
  - Difficultés
    - monter les escaliers
    - marcher
- Amyotrophie précoce du quadriceps
- Abolition du réflexe rotulien

Bilan à réaliser

- Clinique: nécrose de hanche?
- IRM lombaire+-pelvienne : processus expansif?
- Ponction Lombaire: infiltration cellulaire?

Evolution

PJB Dyck Neurology 1999

	Symptom severity			Anatomic location				
Severity*	Pain	Prickling	Weakness	Leg	Thigh	Buttock or back	Symmetry	
At Mayo Clinic evaluation (n = 33)								
First	13	0	20	14	19	0	Unilateral	1
Second	19	1	13	19	10	2	Bilat. asym.	21
Third	1	30	0	0	1	6	Bilat. sym.	11
Total	33	31	33	33	30	8		
At telephone follow-up (n = 31)†								
First	6	2	21	24	5	0		
Second	9	7	3	4	6	2		
Third	2	5	1	0	0	1		

Autres neuropathies

Etude de 100 patients
présentant une neuropathie invalidante atypique
(Lozeron J Neurol 2002)

- Deux tiers des patients présentent une neuropathie longueur dépendante

- Un tiers des patients présentent une neuropathie non liée au diabète
  - PRNc 9%
  - Toutes les neuropathies peuvent être rencontrées

PIDC et diabète

- Prévalence PIDC chez les diabétiques
  - 9% des neuropathies sévères du diabète Lozeron J Neurol 2002,
    - Neuropathie non diabétique la plus fréquente
  - 19% des PIDC ont un diabète (14/74) Gorson MN 2000
    - Plus de perte axonale (ENMG et Biopsie)
    - Evolution sous traitement moins favorable
  - 26% des PIDC ont un diabète Rotta J Neurol Sci 2000
    - Plus de formes sensitives pures (Polynévrite diabétique?)
    - Même taux de réponse aux traitement (70%)
- Forme indolore de la NDP indolore

Autres causes

AOMI

Putz Diab Care 2009

	Level of effect	OR	Estimate	*P*
Age (years)		1.12 (1.03–1.21)	0.11	0.008
Diabetes duration (years)		1.08 (0.98–1.19)	0.08	0.1
IGFBP-1 (µg/l)		1.03 (1.00–1.05)	0.03	0.05
Urinary albumin (mg/l)		1.00 (1.00–1.01)	0.00	0.2
HDL cholesterol (mmol/l)		0.21 (0.04–0.98)	−1.57	<0.05
Sex	Male	2.01 (1.10–3.67)	0.70	0.02
PVD	PVD+	2.31 (1.25–4.25)	0.84	0.007
Sex*PVD	1	1.60 (0.88–2.91)	0.47	0.1

Insuffisance rénale

Tesfaye NEJM 2010

	No-dialysis (n=187)[α]	Dialysis (n=139)[α]	OR (95% CI)	P-value
Lower limb complications				
Prevalent foot ulcer (%)	4.8	21	5.1 (2.3 to 11)	<0.0001
Prior amputation (%)	6.4	15	2.6 (1.2 to 5.6)	0.008
PAD (%)	43	64	2.4 (1.5 to 3.8)	<0.0001
Neuropathy (%)	65	79	2.0 (1.2 to 3.3)	0.006
Prior foot ulcer (%)	20	32	1.9 (1.1 to 3.1)	0.011
Deformity (%)	33	22	0.6 (0.4 to 1.0)	0.019

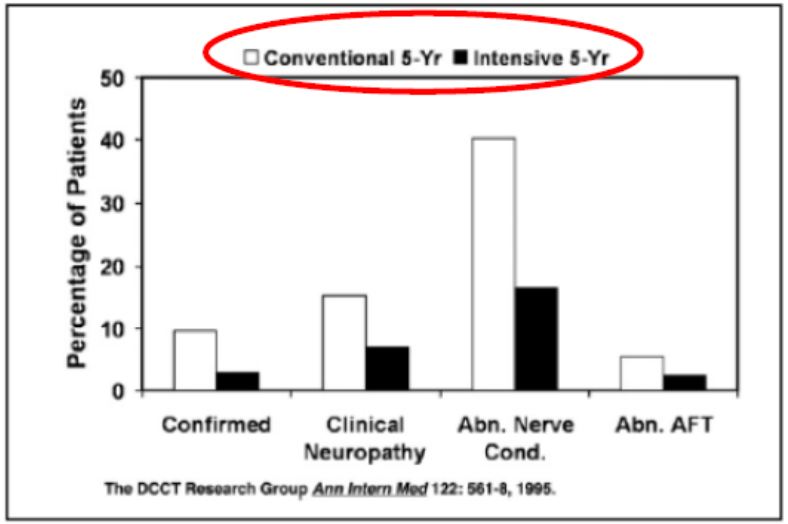
Traitements

Contrôle glycémique

Diabète de type 1

- DCCT 1995:

réduction de 64% de la survenue de la neuropathie par contrôle glycémique intensif



Contrôle glycémique intensif

DT1

Review: Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus

Comparison: 1 Intensive glucose control versus conventional glucose control

Outcome: 15 Manifestation of neuropathy, random-effects model, RR

Study or subgroup	Intensive n/N	Conventional n/N	Risk Ratio IV,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio IV,Random,95% CI
DCCT1 1993	7/248	28/291		25.1 %	0.29 [0.13, 0.66]
DCCT2 1993	21/315	52/307		70.9 %	0.39 [0.24, 0.64]
Linn 1996	1/23	6/19		4.0 %	0.14 [0.02, 1.05]
Total (95% CI)	**586**	**617**		**100.0 %**	**0.35 [0.23, 0.53]**

Total events: 29 (Intensive), 86 (Conventional)

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.0$; $Chi^2 = 1.22$, df = 2 ($P = 0.54$); $I^2 = 0.0\%$

Test for overall effect: $Z = 5.06$ ($P < 0.00001$)

Test for subgroup differences: Not applicable

Fullerton Cochrane review 2014

Contrôle glycémique

DT2

Review: Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy

Comparison: 2 Type 2 diabetes: enhanced versus standard therapy

Outcome: Annualized risk difference (%)

Study or subgroup	Enhanced N	Control N	Annualized risk difference (%) (SE)	Annualized risk difference (%) IV,Fixed,95% CI	Weight	Annualized risk difference (%) IV,Fixed,95% CI
Accord 2010	2815	2791	-0.6973 (0.359459)		70.6 %	-0.70 [-1.40, 0.01]
Azad 1999	35	35	-1.43 (5.54)		0.3 %	-1.43 [-12.29, 9.43]
Duckworth 2009	464	498	-0.28571 (0.5625)		28.8 %	-0.29 [-1.39, 0.82]
Tovi 1998	16	15	0 (5.98)		0.3 %	0.0 [-11.72, 11.72]
Total (95% CI)					**100.0 %**	**-0.58 [-1.17, 0.01]**

Heterogeneity: Chi?? = 0.41, df = 3 (P = 0.94); I?? =0.0%

Test for overall effect: Z = 1.92 (P = 0.055)

Test for subgroup differences: Not applicable

Callaghan B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012

Contrôle glycémique

synthèse DT1/DT2

Table 2. Glycemic intervention differentially affects diabetic polyneuropathy in type 1 diabetes mellitus versus type 2 diabetes mellitus

	Trial size	Length of study (years)	Positive effects of enhanced glycemic control?
T1DM			
Holman *et al.* [8]	74	2	Yes
Dahl-Jorgensen *et al.* [9]	45	2	Yes
DCCT [6]	1441	5	Yes
Reichard *et al.* [10]	102	7.5	Yes
Linn *et al.* [11]	49	5	Yes
T2DM			
UKPDS [12]	3867	10	No[a]
Azad *et al.* [13]	153	2	No
Gaede *et al.* [14]	160	8	No
Duckworth *et al.* [15]	1791	5.6	No
Ismail-Beigi *et al.* [16]	10251	3.7	No

Callaghan Curr Opin Neurol 2012

Acide lipoic

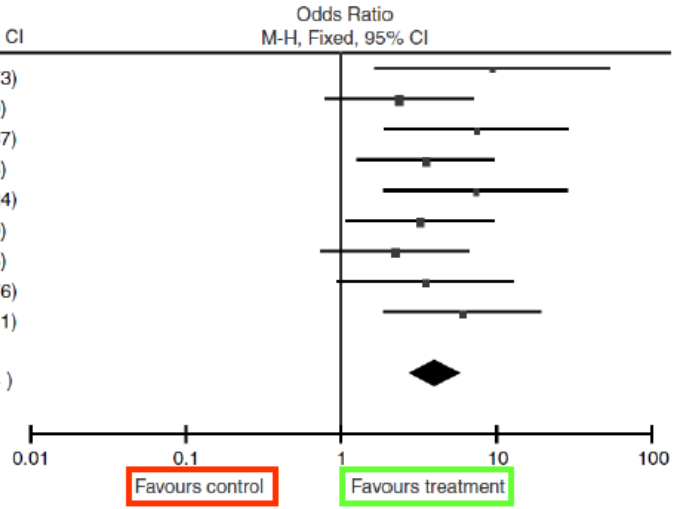
ALA (300–600 mg/day i.v. for 2–4 weeks)
15-28j

« Contrôle de la neuropathie »

Study or Subgroup	Treatment Events	Treatment Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Chen *et al.* (2008)	17	19	9	19	3.6%	9.44 (1.69, 52.73)
Li & Xu (2008)	39	45	33	45	16.5%	2.36 (0.80, 6.99)
Lu (2009)	23	27	10	23	6.0%	7.47 (1.95, 28.67)
Qiao (2009)	41	48	30	48	16.4%	3.51 (1.30, 9.48)
Wang (2009)	37	40	25	40	7.0%	7.40 (1.94, 28.24)
Wu *et al.* (2008)	40	46	27	40	14.2%	3.21 (1.09, 9.49)
Xia *et al.* (2008)	31	38	24	36	17.1%	2.21 (0.76, 6.48)
Zhang *et al.* (2009)	28	32	20	30	9.7%	3.50 (0.96, 12.76)
Zhao (2008)	34	39	19	36	9.5%	6.08 (1.94, 19.11)
Total (95% CI)		334		317	100.0%	4.03 (2.73, 5.94)
Total events	290		197			

Heterogeneity: $\chi^2 = 5.45$, df = 8 ($P = 0.71$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 7.00$ ($P < 0.00001$)



Han, Eur J Endoc 2012

Synthèse traitements

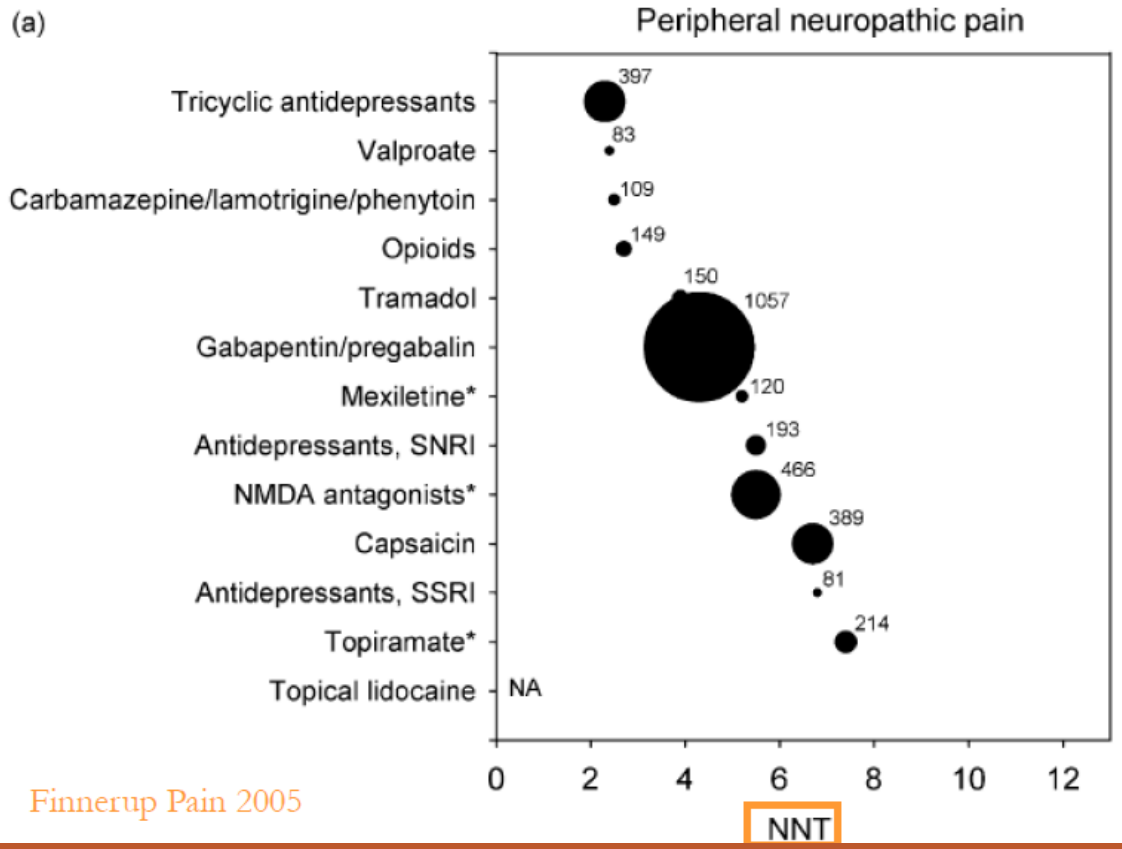
Abnormality	Compound	Aim of treatment	Status of RCTs
Polyol pathway ↑	Aldose reductase inhibitors	Nerve sorbitol ↓	
	Sorbinil		Withdrawn (AE)
	Tolrestat		Withdrawn (AE)
	Ponalrestat		Ineffective
	Zopolrestat		Withdrawn (marginal effects)
	Zenarestat		Withdrawn (AE)
	Lidorestat		Withdrawn (AE)
	Fidarestat		Effective in RCTs, trials ongoing
	AS-3201		Effective in RCTs, trials ongoing
	Epalrestat		Marketed in Japan
Myo-inositol ↓	*Myo*-inositol	Nerve *myo*-inositol ↑	Equivocal
Oxidative stress ↑	α-Lipoic acid	Oxygen free radicals ↓	Effective in RCTs, trials ongoing
Nerve hypoxia ↑	Vasodilators	NBF ↑	
	ACE inhibitors		Effective in one RCT
	Prostaglandin analogs		Effective in one RCT
	phVEGF$_{165}$ gene transfer	Angiogenesis ↑	RCTs ongoing
Protein kinase C ↑	Protein kinase C-β inhibitor (ruboxistaurin)	NBF ↑	RCTs ongoing
C-peptide ↓	C-peptide	NBF ↑	Studies ongoing
Neurotrophism ↓	Nerve growth factor (NGF)	Nerve regeneration, growth ↑	Ineffective
	BDNF	Nerve regeneration, growth ↑	Ineffective
LCFA metabolism ↓	Acetyl-L-carnitine	LCFA accumulation ↓	Ineffective
GLA synthesis ↓	γ-Linolenic acid (GLA)	EFA metabolism ↑	Withdrawn
NEG ↑	Aminoguanidine	AGE accumulation ↓	Withdrawn

AE, adverse event; AGE: advanced glycation end product; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; EFA: essential fatty acid; LCFA, long-chain fatty acid; NBF, nerve blood flow; NEG, nonenzymatic glycation; RCT, randomized clinical trial.

Traitements symptomatiques

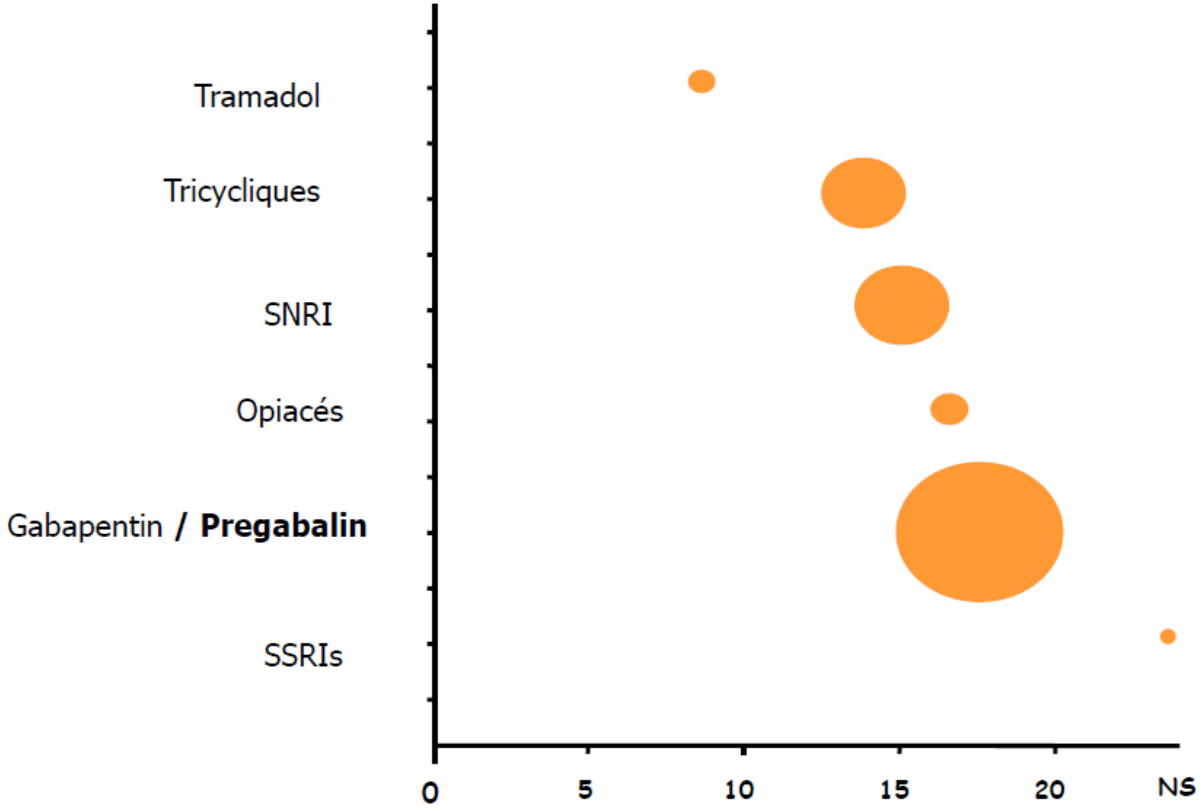
- Douleurs
- Dysautonomie
  - Hypotension orthostatique
  - Impuissance
  - …
- Complications vasculaires et articulaires
- Rééducation

Efficacité comparée



Finnerup Pain 2005

Tolérance comparée



C. Wells and G. Mick

NEURONTIN vs CYMBALTA vs LAROXYL

150mgX2 vs 300mg x2 | 60mg vs 60mg x2 | 25. 0 .25 vs 25. 0. 50 mg

Task	Treatment by visit effect	Pregabalin, mean (SE)			Duloxetine, mean (SE)			Amitriptyline, mean (SE)		
		Plc	Low dose	High dose	Plc	Low dose	High dose	Plc	Low dose	High dose
Subjective pain and QoL										
n		24	21	19	23	23	23	27	24	23
BPI severity	NS	3.1 (0.4)	2.3* (0.4)	2.4 (0.4)	3.4 (0.5)	2.5** (0.4)	2.2* (0.4)	3.5 (0.4)	2.7* (0.4)	2.6 (0.4)
BPI interference on sleep	NS	3.1 (0.5)	2.7** (0.6)	2.9* (0.7)	3.9 (0.7)	3.3* (0.7)	2.5** (0.6)	3.8 (0.5)	2.7** (0.6)	2.0** (0.5)
VAS	NS	16.8 (2.0)	13.5* (2.1)	13.2 (1.7)	23.3 (2.5)	16.3** (2.3)	13.2*** (2.2)	29.6 (2.3)	22.3** (2.1)	23.6 (2.4)
SF-36 mental component summary	NS	52.8 (9.3)		52.4 (10.0)	50.2 (9.0)		51.0 (8.8)	51.1 (7.3)		51.7 (8.0)
SF-36 physical component summary	NS	34.2 (8.2)		31.1 (10.9)	37.8 (10.0)		36.6 (9.4)	39.5 (9.3)		38.5 (8.8)
Cognitive functioning										
n		25	21	17	21	20	23	26	23	23
CTT MD	$P < 0.01$	14.0 (0.6)	16.8** (1.4)	19.6*** (1.7)	17.0 (1.4)	15.1 (1.0)	15.0 (1.1)	16.6 (1.0)	16.1 (0.9)	16.7 (1.2)
CRT TRT	$P < 0.05$	871.7 (30.4)	768.6 (19.5)	780.8 (17.1)	812.6 (75.8)	752.4*** (13.5)	726.5*** (12.5)	808.1 (15.2)	773.9** (14.7)	750.3** (13.6)
CFF	$P < 0.001$	27.1 (0.3)	27.4 (0.2)	26.9* (0.2)	28.0 (0.3)	30.0*** (0.3)	30.1*** (0.3)	27.2 (0.2)	26.8 (0.3)	27.2 (0.2)
Stroop VR	NS	68.6 (0.4)	68.2 (0.7)	68.5 (0.5)	67.2 (0.8)	70.1* (0.2)	69.8* (0.2)	68.2 (0.5)	68.7 (0.6)	69.2 (0.4)
DSST correct	NS	28.6 (0.8)	32.1 (0.9)	32.1 (0.9)	29.1 (0.9)	31.3** (0.9)	32.0** (0.9)	27.7 (0.9)	29.9*** (1.1)	31.3*** (1.2)
STM RT	NS	838.6 (13.9)	768.3*** (15.5)	795.6 (20.8)	911.6 (14.2)	860.8*** (12.7)	829.7*** (12.7)	845.2 (17.2)	800.2*** (14.5)	771.4** (14.2)
IWR correct	NS	7.0 (0.2)	7.5 (0.3)	7.3 (0.3)	7.5 (0.4)	7.5 (0.3)	7.6 (0.3)	6.3 (0.3)	6.0 (0.3)	5.4** (0.3)
DWR correct	NS	2.7 (0.2)	3.4 (0.3)	3.2 (0.3)	4.1 (0.3)	4.3 (0.3)	4.1 (0.3)	3.0 (0.3)	2.5 (0.3)	2.3* (0.2)

A 4 semaines

Réduction de la douleur identique entre les molécules

50% réduction douleur

*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001

Boyle Diabetes Care 2012

Drug	EFNS[67]	AAN [69]
Pregabalin (300–600 mg/d)	A	A
Gabapentin	A	B
Lamotrigine	A/B ineffective/discrepant	B against
Oxcarbazepine	A/B ineffective/discrepant	B against
Lacosamide	A/B ineffective/discrepant	B against
Sodium Valproate	A/B ineffective/discrepant	B
TCA	A	B (amitriptyline)
SNRI	A	B (venlafaxine, Duloxetine)
Opioids	A (oxycodone)	B (morphine sulfate, oxycodone)
Tramadol	A	B
Dextromethorphan	B	B
Topical capsaicin	A/B ineffective/discrepant	B
Isosorbide dinitrite spray	A	B
ABT-594	A	
Botulimum toxin	B	
Levodopa	B	
Lidocaine patch		C

Topiques locaux

Patch de lidocaine

Versatis

Efficace chez les patients allodyniques

Capsaïcine patch

Qutenza

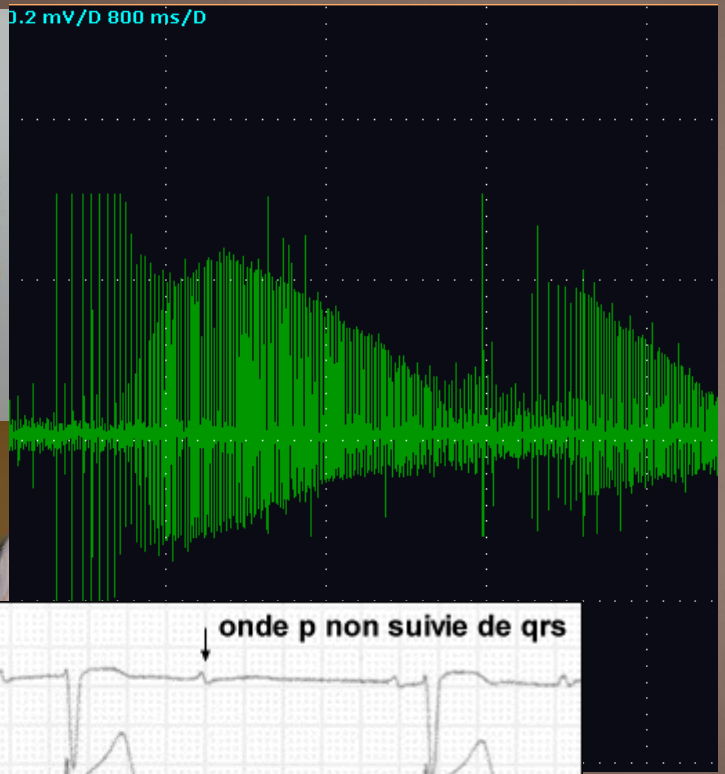
Prescription hospitalière centres spécialisés

Merci de votre attention

Les maladies neuromusculaires faciles

Les diagnostics de salle d'attente

Diagnostic de salle d'attente



- Facies
- Déficit distal
- Myotonie clinique
- Cataracte
- Tr rythme & conduction
- Troubles cognitifs
- AD
- Expansion CTG dans *DMPK*

Dystrophie myotonique1- Steinert

- La plus fréquente des myopathies de l'adulte (1/20 000)

Steinert

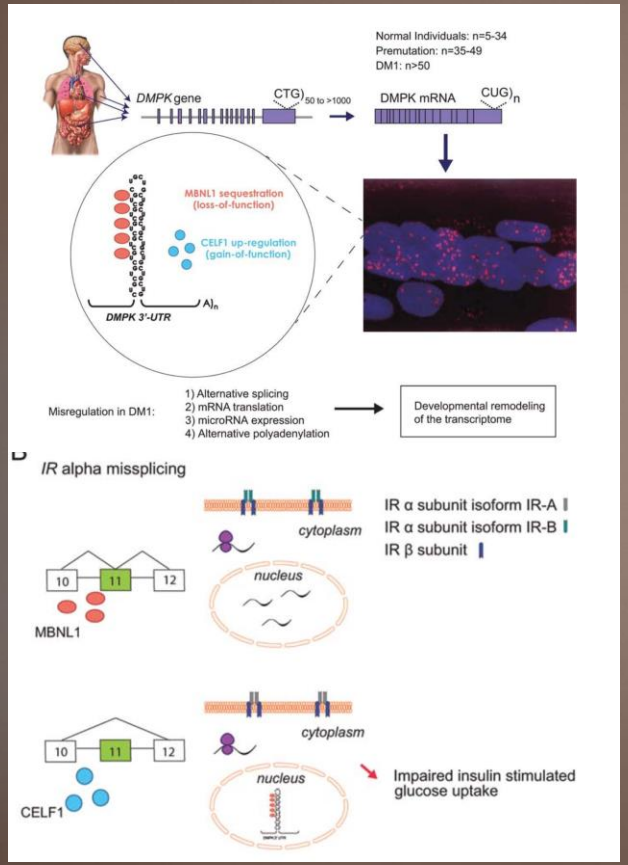
- Myotonie
- Déficit distal avec amyotrophie
- Facies
  - Amimie
  - Ptosis
  - Calvitie frontale
  - Amyotrophie temporale
  - Trouble de l'articulée dentaire
- Cataracte souscapsulaire postérieure
- Troubles cognitifs et de la personnalité
- Somnolence diurne excessive
- Apnées centrales et périphériques
- Troubles biologiques
  - Intolérance au glucose
  - Dysthyroidies
  - Hypotestostéronémie
  - Diminution des Ig
  - Perturbations du bilan hépatique
- ….

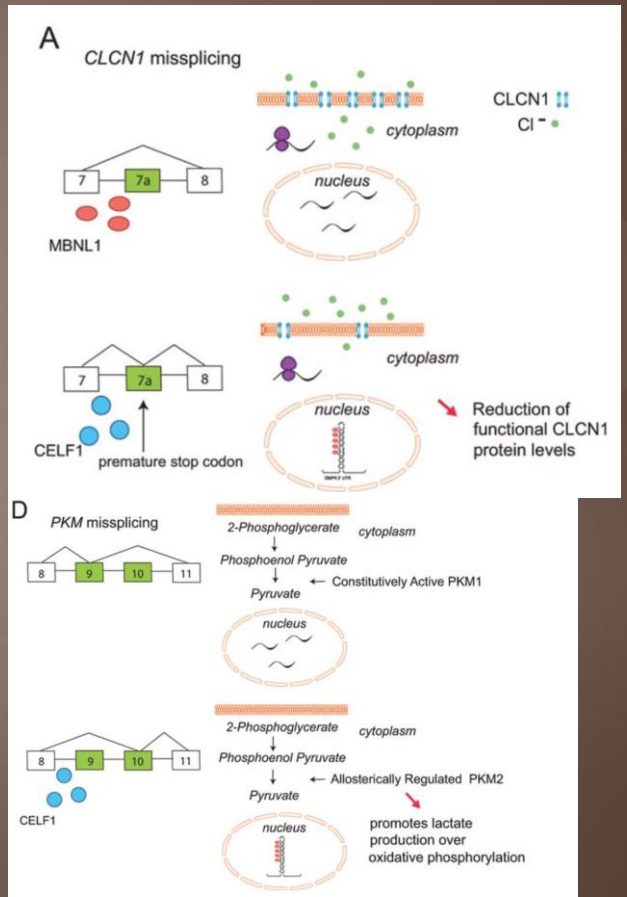
Dystrophies myotoniques: Type 1-Steinert

- Diagnostic
  - Génétique:
    - Répétition de triplets CTG >50 dans *DMPK*
    - Anticipation

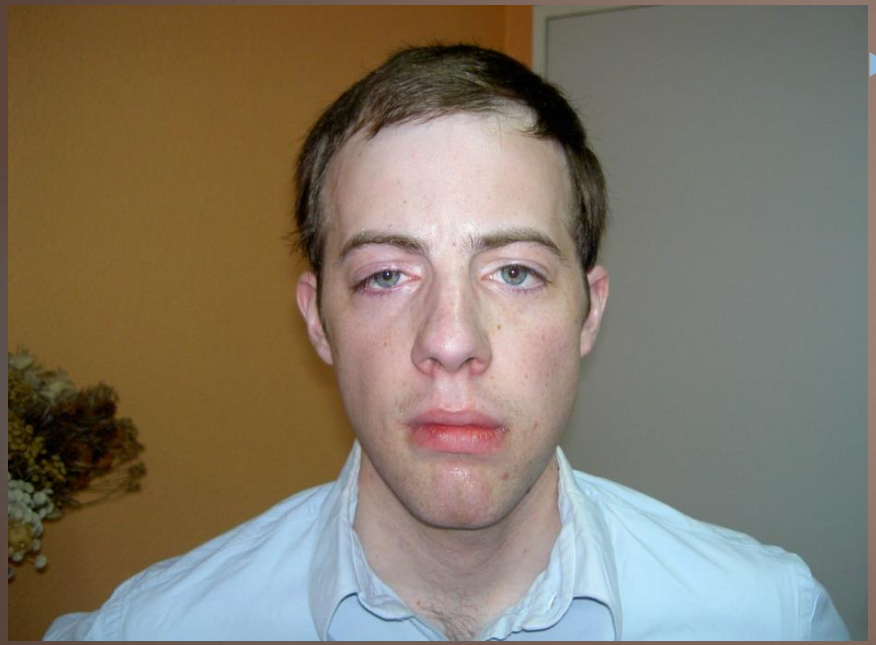
Chau et Kalsotra, 2015

Physiopathologie : *splicopathy*





Dystrophies myotoniques: Type 1-Steinert



- Surveillance
  - Cardiaque +++
  - Respiratoire ++
  - Ophtalmologique, …

Dystrophies myotoniques

- **Forme évoluées**
  - Déficit proximal
  - Déficit axial (tête tombante ++)
  - Syndrome cérébelleux

Dystrophies myotoniques

- **Type 2: PROMM**
  - Déficit proximal (pelvien), myalgies
  - Myotonie clinique discrète et fluctuante
  - Signes extra-musculaires
    - Cataracte
    - Atteinte cardiaque+++
    - …
  - Origine : Europe de l'Est?

Dystrophies myotoniques

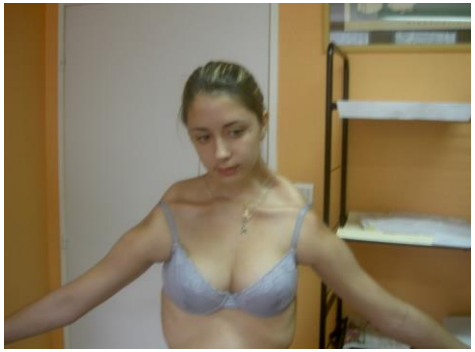
- **Type 2: PROMM**
  - CPK peu élevées
  - Bilan hépatique perturbé (PBH avant le diagnostic dans plus de 15% des cas de notre série)
  - EMG : OUI +++
  - Biopsie: non
  - Biologie moléculaire
    - Expansion quadruplet CCTG dans *ZNF9*

Myopathie Facio Scapulo Humérale FSH

FSHD
Maladie de Landouzy-Déjerine

Cas faciles: tableau classique

- Hommes ou femmes
- Histoire familiale AD

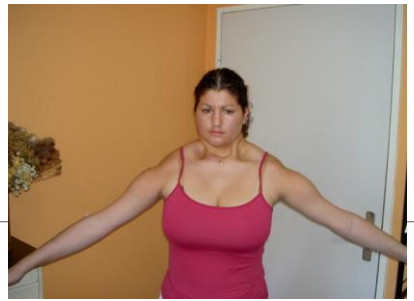


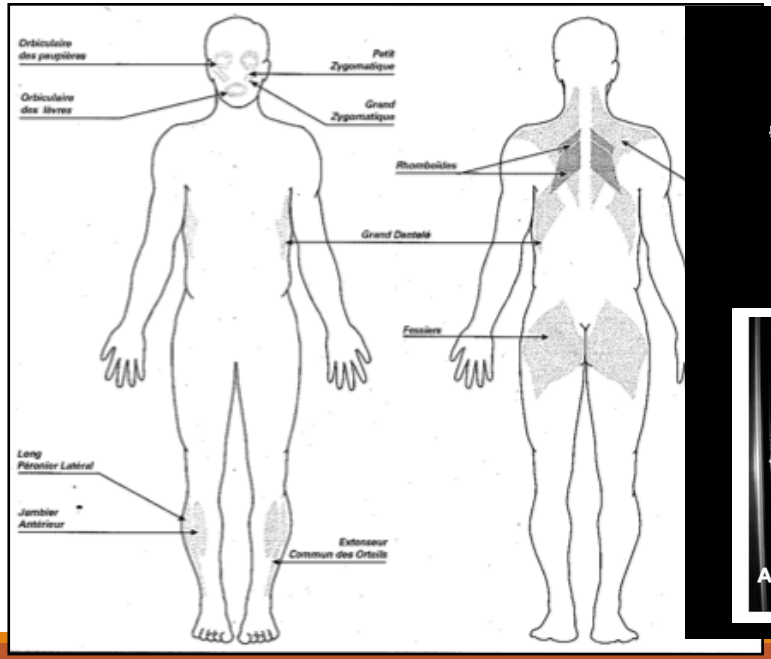
FSHD

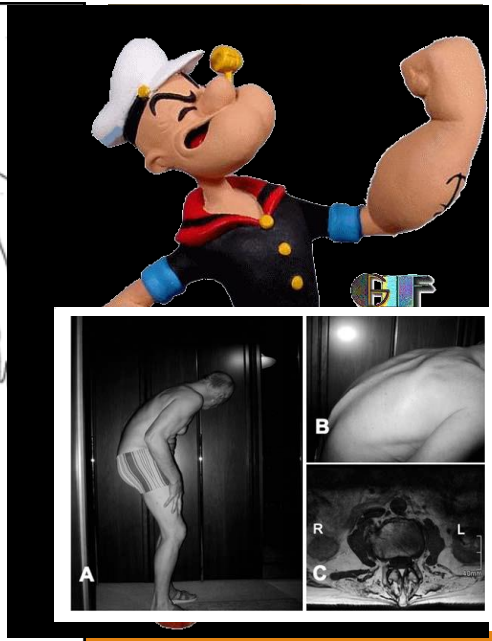
Cas faciles: tableau classique

Asymétrie +++

- Atteinte faciale
  - Orbiculaire des lèvres
  - Orbiculaire des paupières
- Atteinte scapulaire
  - Classique scapula alata asymétrique
- Atteinte humérale
  - Bras de popeye
- Atteinte des membres inférieurs
  - Jambier antérieurs : steppage
- Atteinte axiale
  - Abdominaux inférieurs : signe de Beevor
  - Camptocormie



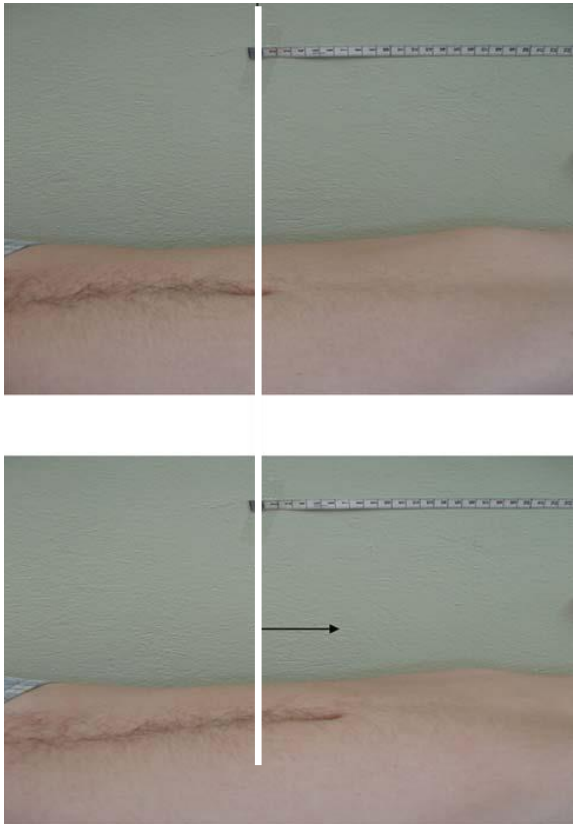




Signe de Beevor

Accession de l'ombilic par atteinte préférentielle des abdominaux inférieurs

- Decubitus dorsal
- Demander au patient de fléchir le cou
- Amusant mais totalement aspécifique



Myopathie facio-scapulo-humérale
Maladie de Landouzy-Déjerine

Cas plus difficiles

- Formes sans atteinte faciale ou avec une atteinte discrète

Myopathie facio-scapulo-humérale
Maladie de Landouzy-Déjerine

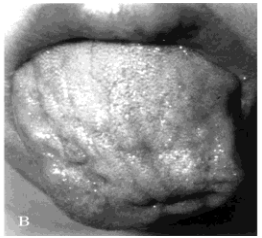
Cas plus difficiles

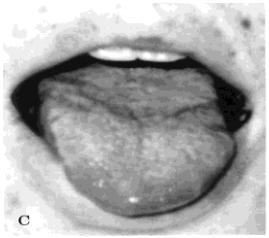
- Formes « prédominantes » aux membres inférieurs

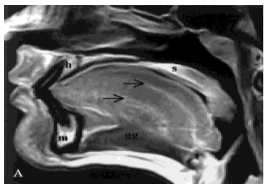
Myopathie facio-scapulo-humérale
Maladie de Landouzy-Déjerine

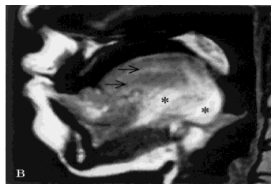
Cas plus difficiles

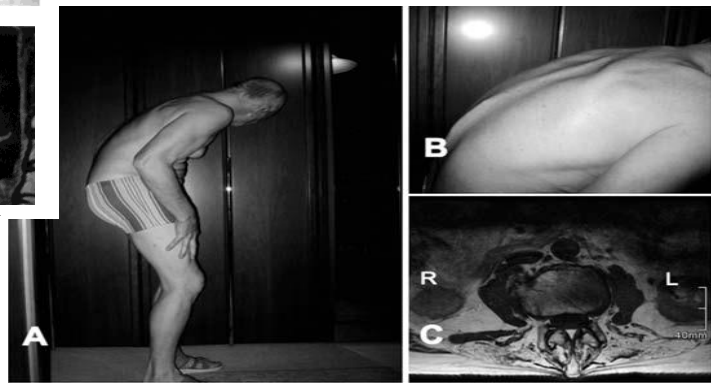
- Formes très focalisées

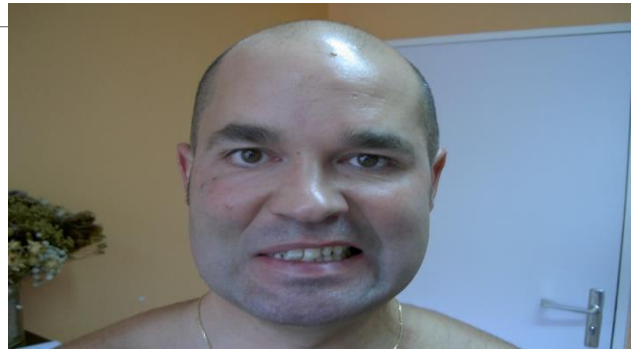










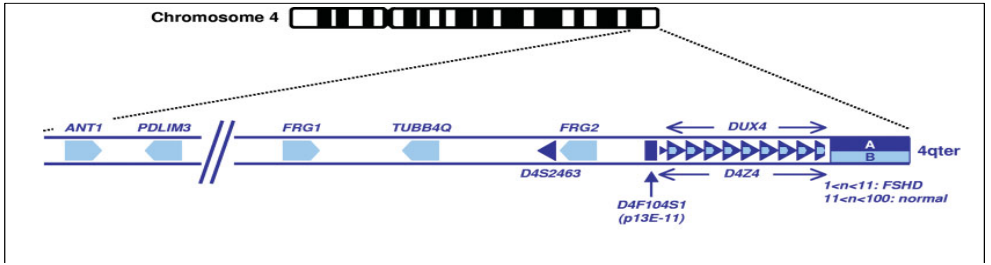


Myopathie facio-scapulo-humérale
Maladie de Landouzy-Déjerine

Cas plus difficiles

- Formes focalisées asymétriques: déficit scapulaire unilatéral

Myopathie facio-scapulo-humérale
Maladie de Landouzy-Déjerine



Diagnostic clinique

- CK peu élevées
- EMG : non
- BM : non
- Biologie moléculaire:

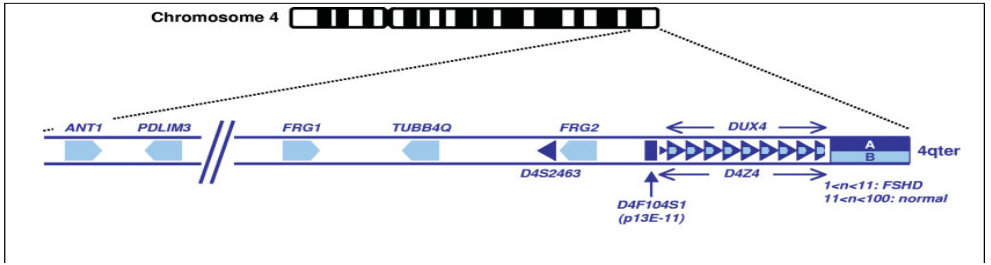
FSHD1 : contraction du locus D4Z4

FSHD2 : mutation du gène *SMCHD1*

Physiopathologie

- Hypométhylationdu gène *DUX4* qui est réexprimé

Myopathie facio-scapulo-humérale
Maladie de Landouzy-Déjerine



Diagnostic clinique

- CK peu élevées
- EMG : non
- BM : non
- Biologie moléculaire:

FSHD1 : contraction du locus D4Z4

FSHD2 : mutation du gène *SMCHD1*

Physiopathologie

- Hypométhylationdu gène *DUX4* qui est réexprimé

Maladie de Charcot Marie Tooth

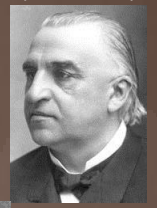
Histoire du CMT (1): 1° descriptions de CMT

Quelques cas « d'amyotrophie progressive des membres inférieurs » (possiblement de type CMT) furent rapportés par Virchow (1855), Eulenburg (1856), Bamberger (1860), Hemptenmacher (1862), Friedreich (1873), Eichhorst (1873), et Ormerod (1884).

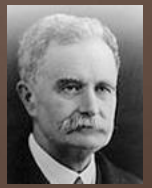
- 1886 (février): **Jean-Martin Charcot et Pierre Marie**
  - Ils individualisent une « ***forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains*** » (***Charcot & Marie***, *Rev Med 1886*)
  - Distinction entre « **l'amyotrophie de type Charcot-Marie** » et « l'atrophie musculaire progressive » classique, même si les auteurs hésitaient encore entre une **atteinte primitive de la moelle épinière OU une atteinte primitive du système nerveux périphérique**.

- 1886 (quelques mois plus tard):
  - **Howard Tooth** (thèse) décrit « ***the peroneal type of muscular atrophy*** »
  - Il émet l'hypothèse d'une **atteinte primitive du système nerveux périphérique**, ce qui sera finalement admis par tous.

Jean-Martin CHARCOT
(1825-1893)



Pierre Marie
(1853-1940)



Howard H. Tooth
(1856-1925)

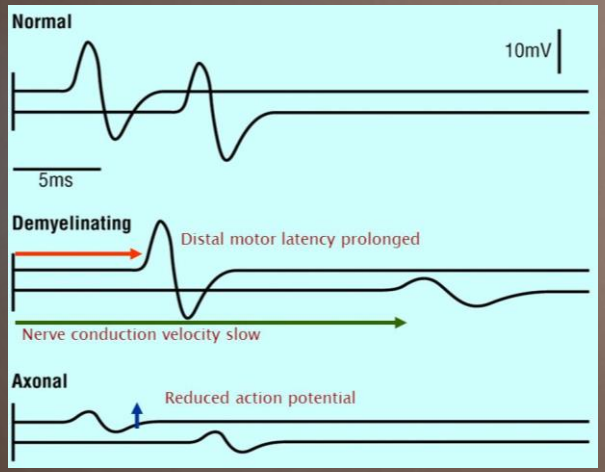
Maladie de Charcot Marie Tooth

- Première maladie neurologique **héréditaire** par la fréquence
- Début dans l'enfance ou adulte jeune (80%)
- Déformation :
  - Pieds creux
  - Orteils en griffes
- Amyotrophie distale
- Steppage
- Atteinte sensitive

Maladie de Charcot Marie Tooth

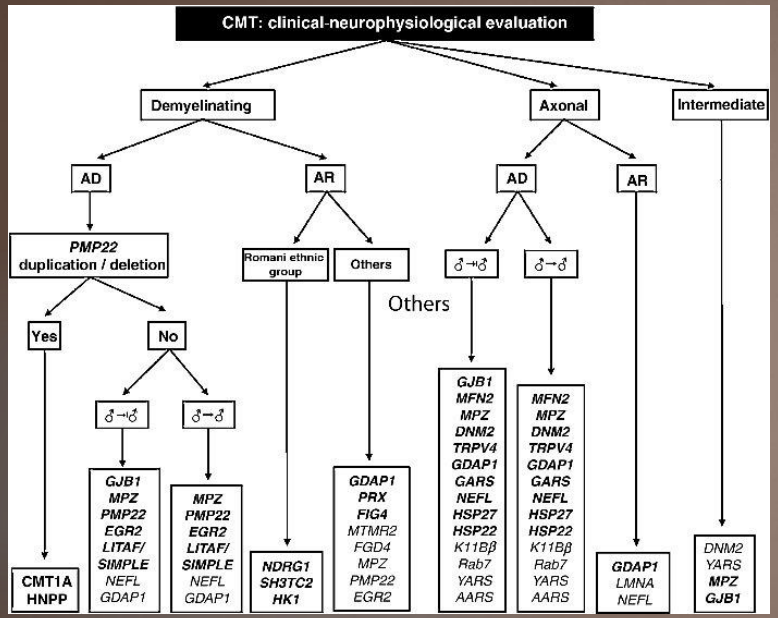
Histoire du CMT (7): avancées électro-cliniques

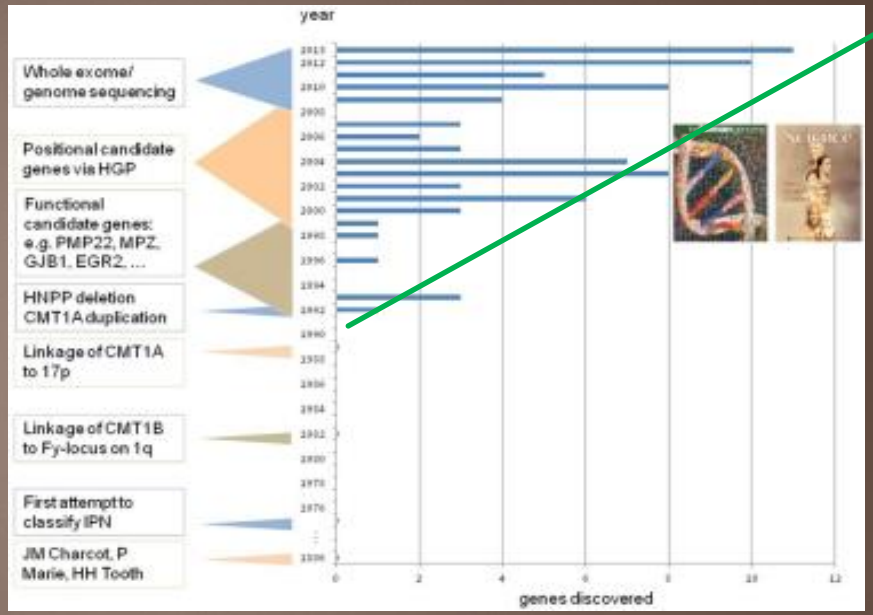
- Formes démyélinisantes: VCM < 38 m/s
- Formes axonales: VCM > 38 m/s
- Formes intermédiaires: 30 m/s > VCM > 40 m/s (***Madrid et al.***, *J Neurol Sci 1977*; ***Bouche et al.***, *J Neurol Sci 1983*)



- Mais le simplisme est l'ennemi de la vérité

Génétique complexe





NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS)

HUMAN GENOME PROJECT (2001)

> 70 gènes de CMT/dHMN identifiés

Timmerman et al. , *Genes* 2014

Le cas des CK…

Norme habituelle <170

En fait étude norvégienne (13000 individus)

- Homme
  - < 50 ans : <500
  - > 50 ans : <280
- Femme : <280

Elévation physiologique

- Activité physique importante (métier!)
- Sujets de peau noire (Antilles ++)

Cas de faux négatifs

- Dénutrition
- Amyotrophie sévère

Attention aux fausses perturbations du bilan hépatique

- Que de PBH pour dystrophie musculaire…