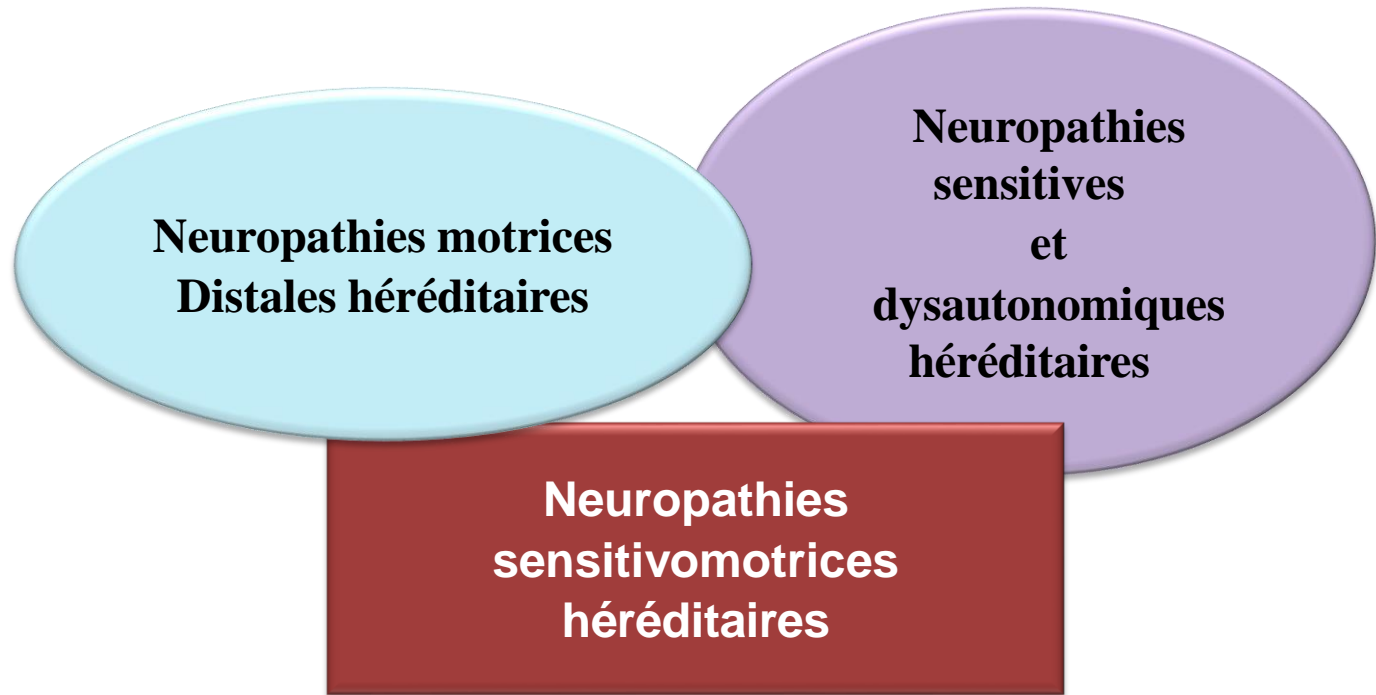


# **Graduation de Neurologie**

## **Neuropathies héréditaires**

**Pr Bahbouh  
Service de neurologie  
EHS Ali Aït Idir**

# Neuropathies héréditaires du SNP



# **Neuropathies sensitivomotrices héréditaires**

**Maladies de Charcot- Marie-Tooth**

=

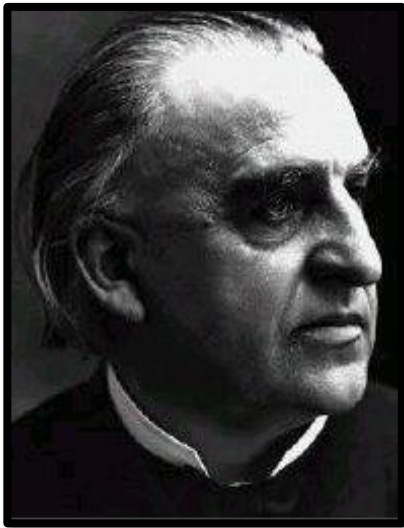
**Atrophie jambio-péronière familiale**

*40% des neuropathies héréditaires*

# Maladies de Charcot-Marie-Tooth

## *Historique*

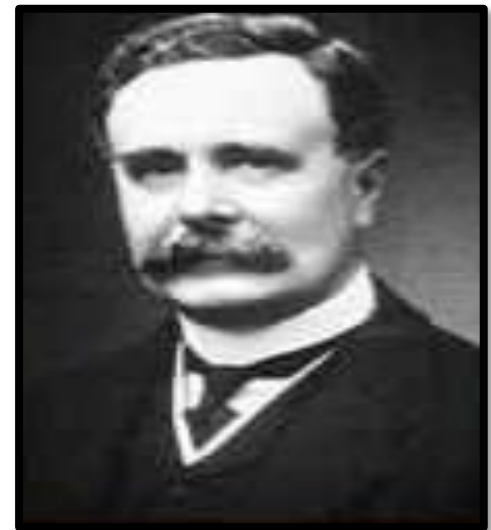
CHARCOT



MARIE



TOOTH



Une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains *Revue médicale (Paris) 1886*

The peroneal type of progressive muscular atrophy  
*Dissertation, London, 1886*

# Epidémiologie

- La prévalence est variable, estimée de 9.7 à 82.3 cas /100 000 habitants dans la population caucasienne.
- La neuropathie CMT constitue l'affection neuromusculaire héréditaire la plus fréquente.
- Les hommes sont plus touchés que les femmes. Cette prédominance serait liée en partie au mode de transmission lié à l'X de la maladie.

# Épidémiologie

- Neuropathie périphérique héréditaire sensitive et motrice (HMSN)
  - HSMN 1 : CMT1
  - HSMN 2 : CMT2
  - HSMN 3 : syndrome de Déjerine-Sottas
- Début des symptômes en général dans l'enfance ou l'adolescence

# Présentation clinique classique

## Neuropathie héréditaire sensitivo-motrice

- Déficit moteur et amyotrophie des membres
- Troubles sensitifs
- Abolition des réflexes ostéo-tendineux
- Pieds creux ou plats
- Scoliose
- Évolution chronique, progressive et ascendante
- **Grande variabilité interindividuelle et intrafamiliale**



## *Étapes du diagnostic*

- **Clinique (+++)**
- **Explorations électro physiologiques : EMG (+++)**
- Parfois biopsie neuromusculaire nécessaire

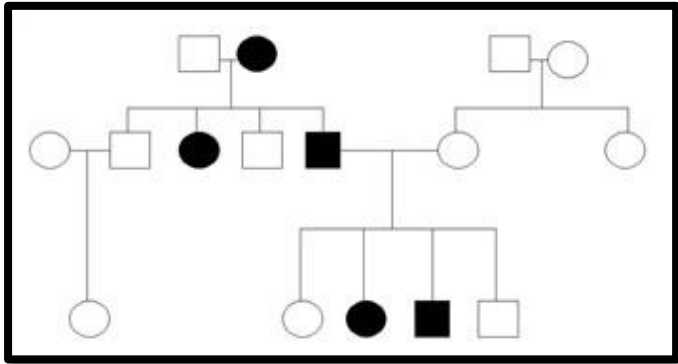


# Maladies de Charcot-Marie-Tooth

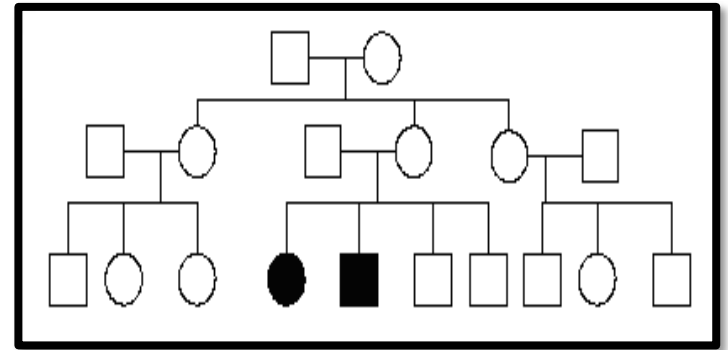
## Classification

- *Mode de transmission :*
  - Autosomique dominant
  - Autosomique récessif
  - Dominant lié à X
- *Électrophysiologie :*
  - CMT démyélinisant :  $VCN \leq 30\text{m/s}$
  - CMT axonal :  $VCN > 40\text{m/s}$
  - CMT intermédiaire :  $30 < VCN \leq 40\text{ m/s}$
- *Génétique moléculaire* (protéines déficitaires)

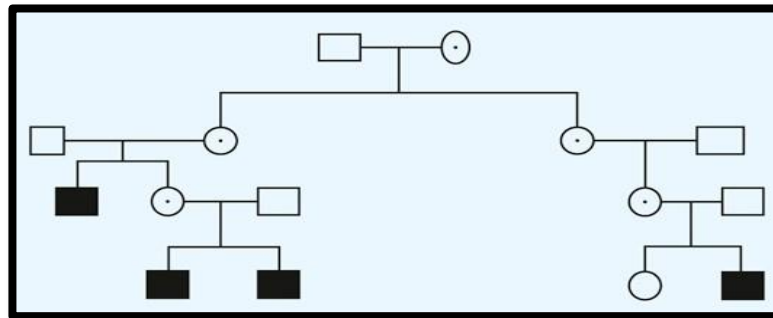
# Mode de transmission



**Autosomique dominant**



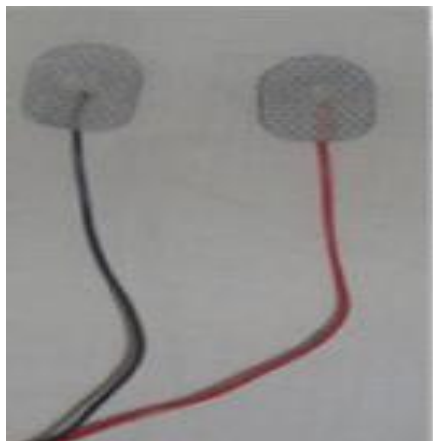
**Autosomique récessif**



**Dominant lié à l'X**

*Électromyogramme*  
=  
*EXAMEN PRIMORDIAL*





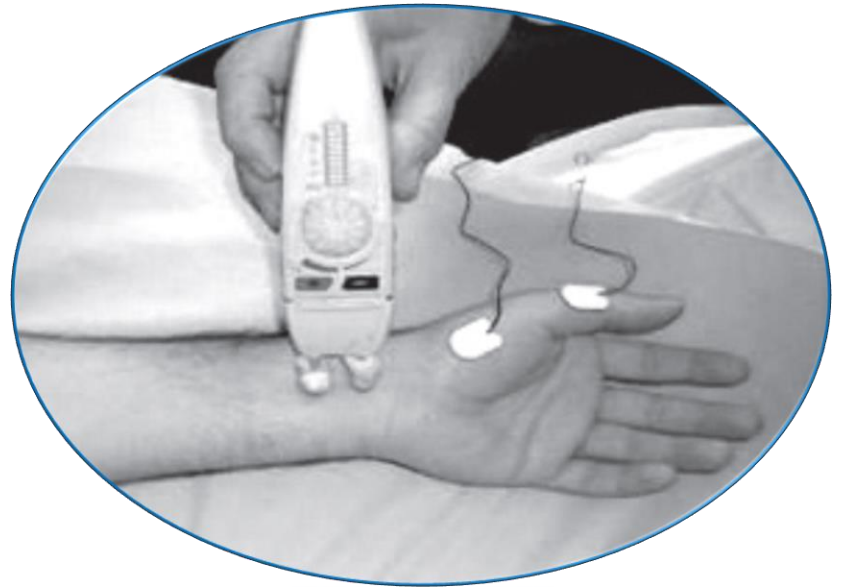
Electrodes de surface  
de recueil reliées à  
l'amplificateur

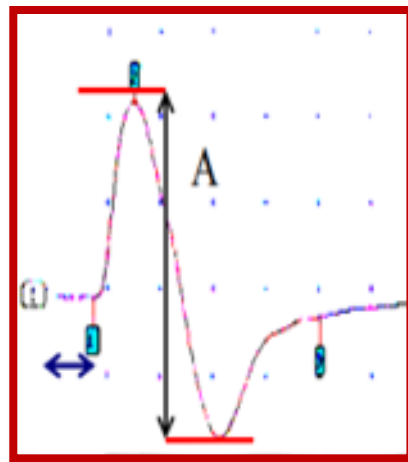
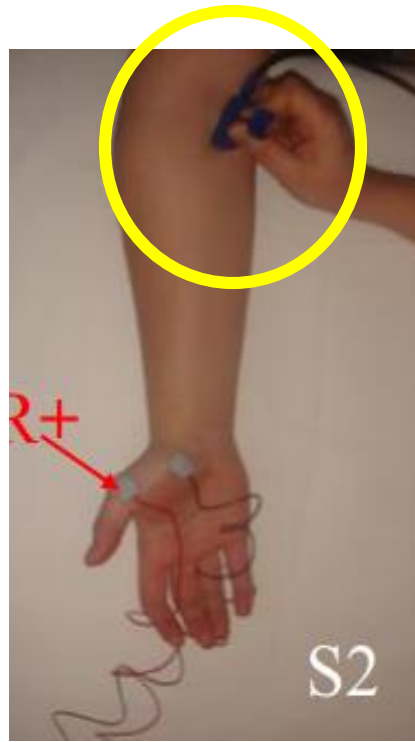
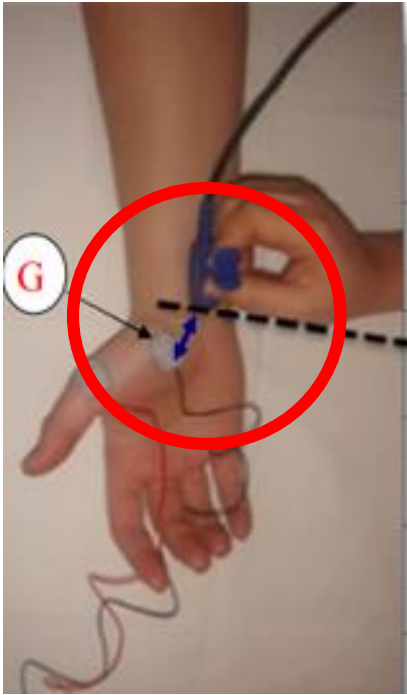


# *Électroneuromyogramme*

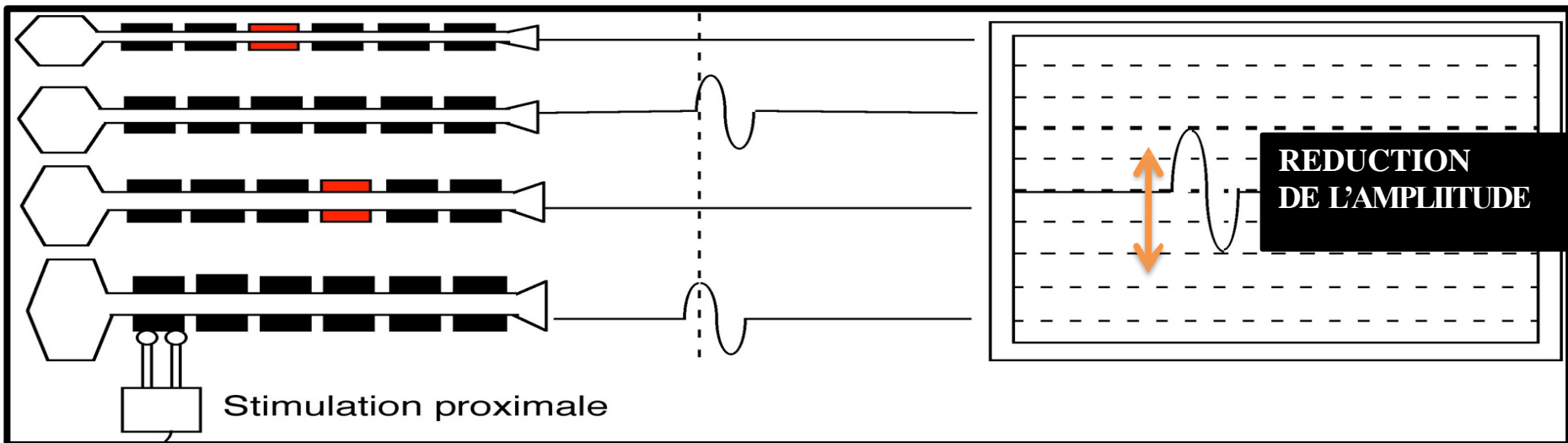
## *ENMG*

- Stimulation électrique en un point du trajet du nerf.
- Recueil en un autre point.
- Amplitude du potentiel.
- Vitesse de conduction (VC) du nerf (motrice et sensitive).
- $VCN = \text{distance} / \text{différence latence du potentiel}$ .
- **Atteinte axonale: amplitude**
- **Atteinte myélinique : vitesse**

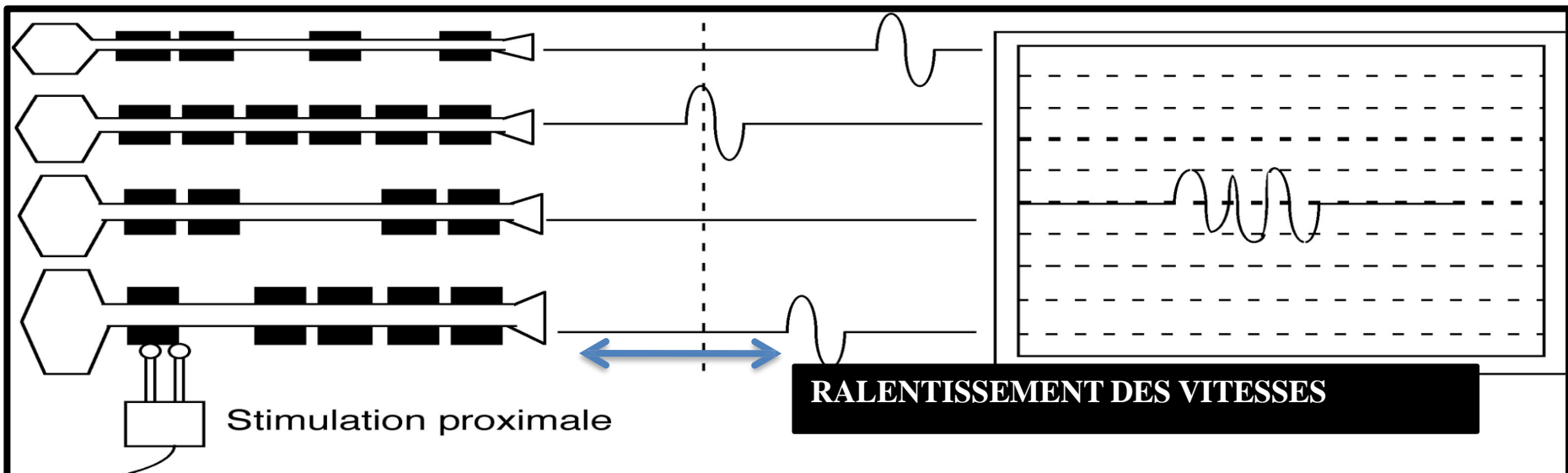




## Lésions axonales (CMT2)



## Lésions démyélinisantes (CMT1)



- **Formes démyélinisantes :**

- **Atteinte de la myéline**
- Vitesse de conduction nerveuse :  **$VCN \leq 30 \text{ m/s}$**

- **Formes intermédiaires :**

- **Atteinte de la myéline et de l'axone**
- Vitesse de conduction nerveuse :  **$30\text{m/s} < VCN \leq 40\text{m/s}$**

- **Formes axonales :**

- **Atteinte de l'axone**
- Vitesse de conduction nerveuse :  **$VCN > 40 \text{ m/s}$**



## Formes autosomiques dominantes (AD)

- Maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1 (**CMT1**)  
correspond à **la forme démyélinisante**
- Maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (**CMT2**)  
correspond à **la forme axonale**

## Formes autosomiques récessives (AR)

- Maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 4 (**CMT4**) correspond à **la forme démyélinisante**
- Maladie de Charcot-Marie-Tooth autosomique récessive de type 2 (**AR-CMT2**) correspond à **la forme axonale**

- Appellation des formes liées à l'**X** : **CMTX**
- Puis, à chaque forme génétique, est associée une lettre qui correspond au gène ou locus identifié :
  - **CMT1A** correspond à la forme **AD** démyélinisante, liée au **gène *PMP22***
  - **CMT1B** correspond à la forme **AD** démyélinisante, liée au **gène *P0***

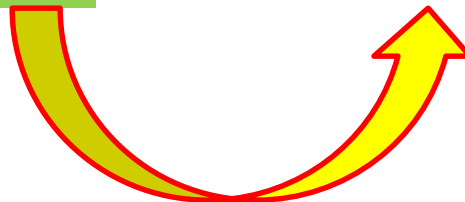
Le nombre croissant de gènes impliqués rend les lettres de l'alphabet insuffisantes pour le classement des différents CMT.

Ce qui a conduit à proposer une nouvelle classification :

- remplacer les lettres par le nom du gène impliqué
- et prenant en compte la forme démyélinisante (De), axonale (Ax) ou intermédiaire (In),
- ainsi que l'hérédité (AD, liée à l'X ou AR)

Dans la région du Maghreb et L'Algérie,

- Nous rencontrons toutes les formes de CMT les dominantes, les liées à l'X, et les intermédiaires.
- Cependant, **les formes AR y sont fréquentes,**
- Elles représentent plus de **50%** des cas du fait du taux de **consanguinité** ce qui reste **important .**



## **Différentes protéines altérées dans les maladies de Charcot-Marie-Tooth**

***Plus de 80 gènes sont identifiés, et plus de 1000  
mutations sont rapportées***

## Composants de la myéline

- Protéine 22 de la myéline périphérique ou **PMP22** (CMT1A)
- **Protéine 0** (CMT1B, CMT2J)
- **Connexine 32** (CMTX1)

## Régulation du fonctionnement mitochondrial

- **Mitofusine 2 (CMT2A)**
- GDAP1 (CMT4A, CMT2K)

# **Quand penser à une neuropathie héréditaire de type Charcot-Marie-Tooth ?**



# Interrogatoire

- Grande importance +++
- Symptômes précoces passés inaperçus
- Vie socioprofessionnelle normale
- Performances physiques dans l'enfance
- Crampes, entorses
- Depuis de nombreuses années +++

## Signes cliniques initiaux des CMT

- Retard à la marche (rare, observé dans les formes récessives)
- Marche sur la pointe des pieds
- Difficultés pour courir, sauter, marcher
- Instabilité
- Entorses de chevilles
- Crampes
- Tremblement d'attitude
- Scoliose, pied creux ou plat

# Clinique

(Même phénotype)



- **Déficit et amyotrophie distale** des membres inférieurs (loges antérieures > postérieures)
- Évolution ascendante (quadriceps)
- Atteinte des mains (muscles intrinsèques)
- Ceinture scapulaire et pelvienne épargnées
- Atteinte symétrique le plus souvent



# Signes cliniques des CMT

- *Signes sensitifs :*

Modérés ou absents, rarement invalidants +++

- *Subjectifs :*

- Paresthésies rares
- Douleurs de type neurogénique : brûlures, picotements
- Diminution de la sensibilité thermique
- Instabilité fréquentes : atteinte proprioceptive

- *Objectifs :*

- Hypoesthésie à tous les modes
- Instabilité posturale

## Signes cliniques des CMT

- L'examen clinique permet de palper une hypertrophie de troncs nerveux dans certaines formes démyélinisantes.
- **Autres signes :**
  - visuels
  - auditifs
  - respiratoires

# Examen clinique

- Patient **dévêtu**
- **Aspect des membres inférieurs +++**
- **Contraste atrophie/retentissement clinique**
- **Déformation des pieds ++**
- Examen de la marche



# **Description des formes les plus fréquentes**

**CMT dominants**

sont les formes les plus fréquentes



*Forme démyélinisante dominante CMT1A (duplication PMP22) =  
**AD-CMTDe-PMP22** (nouvelle classification)*

- forme est la plus fréquente (80% des cas),
- symptômes débutent dans les 20 premières années de vie.
- l'examen objective un déficit moteur prédominant en distal avec atrophie des muscles des pieds, une aréflexie, des pieds creux,
- et la mise en évidence hypertrophies nerveuses qui peuvent être diagnostiquées en palpant un gros nerf comme le cubital au coude.
- VCN sur le nerf médian sont inférieure à 30m/s,
- des signes neuropathologiques comprenant des fibres uniformément démyélinisées ou finement remyélinisées avec aspects dit en bulbes d'oignon

*Forme démyélinisante dominante CMT1A (duplication PMP22) =  
**AD-CMTDe-PMP22** (nouvelle classification)*

- **PMP22 +++**, **1<sup>er</sup> gène majeur** (70-75% des formes CMT1)  
Recherche d'une duplication : 3 copies du gène PMP22 (au lieu de 2 chez le sujet sain).
- **P0 ++**, **2<sup>ème</sup> gène à tester** si l'analyse de PMP22 est normale.

# HNPP

## Neuropathie avec hypersensibilité à la pression

- Début entre 15 et 30 ans, AD
- **Paralysies récidivantes tronculaires (syndrome canalaire)**
- Facteur postural déclenchant (CPS nerf dans un défilé anatomique).
- Troncs nerveux les plus touchés : SPE au col du péroné, le cubital au coude et le radial dans la gouttière humérale, le médian au canal carpien.
- Déficit sensitivomoteur, indolore.
- Paresthésies posturales.
- **EMG : démyélinisation, ralentissement des VCM dans les zones d'étranglement anatomique, bloc de conduction.**
- **Biopsie : hypermyélinisation focale du nerf périphérique formant une saucisse (tomacula).**
- **Génétique : Délétion du gène PMP22.**
- **TRT : préventif, éviter attitudes prolongées (facteur de paralysie).**
- **Pronostic : bénin.**



*Forme démyélinisante dominante CMT1B (P0/ MPZ) =  
AD-CMTDe-MPZ*

- Cette neuropathie était en relation avec des mutations dans le gène *MPZ*,
- de transmission autosomique dominante.
- *MPZ* code pour la glycoprotéine P0 qui un des composants protéiques de la gaine de myéline du système nerveux périphérique.
- Le début des symptômes est variable, mais plus il était précoce plus la maladie était sévère.

## *Forme axonale dominante CMT2 = AD-CMTAx*

- La neuropathie héréditaire de CMT2 est une neuropathie axonale.
- La CMT 2 représente environ 30% des CMT.
- Les patients ont un phénotype CMT classique avec une VCM sur le nerf médian supérieur à 40 m/s,
- La mutation du gène *MFN2* (*Mitofusine* une protéine mitochondriale) est la plus fréquent de ces formes axonales et constitue la forme CMT2A.
- Certains CMT axonaux sont de transmission récessive et le phénotype clinique est plus sévère.
- Une atteinte auditive est fréquemment retrouvée dans les différents CMT2.
- Une atrophie optique peut également se rencontrer.

## *CMTX* (*connexine*)

- L'implication du gène *GJB1/connexine 32* avec une transmission liée à l'X.
  - Elle représente 10% des CMT.
  - Les sujets masculins développent une neuropathie plus sévère et plus précoce en comparaison avec les sujets féminins.
  - Début : 10-20 ans
  - Le déficit moteur est plus important,
  - Il existe une atteinte proprioceptive,
  - Déformation des pieds et une aréflexie.
  - L'ENMG révèle une atteinte démyélinisante ( $VCM \text{ ♂} < VCM \text{ ♀}$ )
- 
- Pour les sujets féminins, la neuropathie est axonale ou avec un ENMG sub normal.

**Formes récessives de CMT**  
**CMT4 (Formes Démyélinisantes)**  
**AR-CMT2 (Formes Axonales)**

- **Formes récessives**
  - **AR-CMT (axonale)**
  - **CMT4 (démýélinisante)**
- **Caractéristiques communes**
  - Phénotype CMT, mais
  - Retard à la marche
  - **Déficit moteur distal et proximal (ceintures scapulaire et pelvienne)**
  - **Handicap plus sévère : fauteuil roulant**
  - **Scoliose précoce, sévère, arthrodèse**
- **Autres signes associés :**
  - Atteinte des nerfs crâniens
  - Paralysie des cordes vocales
  - Atteinte respiratoire.....





## Formes récessives

### AR-CMT (**axonale**)

- **AR-CMT2A** (gène : **LMNA**, localisé en 1q21, codant pour la lamine A/C)
- Fréquente en Algérie
- Début : 6-27 ans
- Atteinte **proximale ++ scapulaire**
- **Cyphoscoliose**
- Durée d'évolution : 5-10 ans

## *Formes récessives (CMT4)*

- Mutation gène **SH3TC2** OU KIAA (1985)
- Fréquente en Algérie
- Âge début précoce (**avant 2 ans**)
- Malformations squelettiques précoces invalidantes
- Mais il est généralement très sévère par l'apparition de l'atteinte proximale.



# Formes frontières avec les CMT

## Maladie de Déjerine Sottas (CMT3)

- Il s'agit d'une forme précoce sévère,
- à révélation **pédiatrique**,
- elle peut être considéré comme un continuum entre les formes CMT1 et les neuropathies par hypomyélinisation congénitales.

## Formes frontières avec les CMT

### Neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression

- Appelée aussi « Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy, HNPP ou neuropathie tomaculaire.
- Il s'agit d'une neuropathie de transmission autosomique dominante dont l'anomalie est une délétion de la région du chromosome 17 dupliquée dans le CMT1A,
- Responsable d'épisodes récurrents de mono neuropathies
- Avec déficit sensitivomoteurs non douloureux,
- consécutives à des compressions nerveuses dans des zones vulnérables du nerf (étroitesse anatomique).

# Formes frontières avec les CMT

## Neuropathies héréditaires distales motrices

- Appelées aussi « dHMN, distal hereditary motor neuropathies ».
- Il s'agit de formes **purement motrices** de neuropathies héréditaires, avec une **dégénérescence des neurones moteurs spinaux de façon longueur-dépendante**.
- Les patients ont un **phénotype typique de CMT purement moteur,**
- et **sans aucune atteinte sensitive clinique ou à l'ENMG.**
- Leur transmission peut être autosomique **dominante,** **récessive** ou liée à **l'X**.

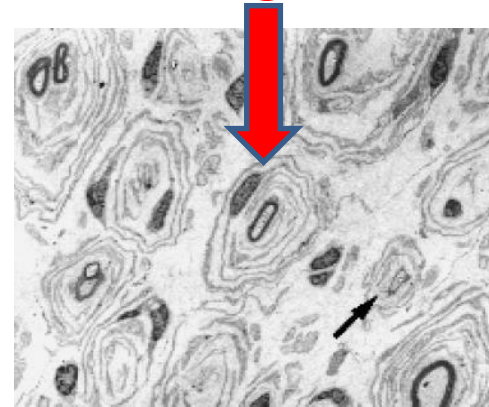
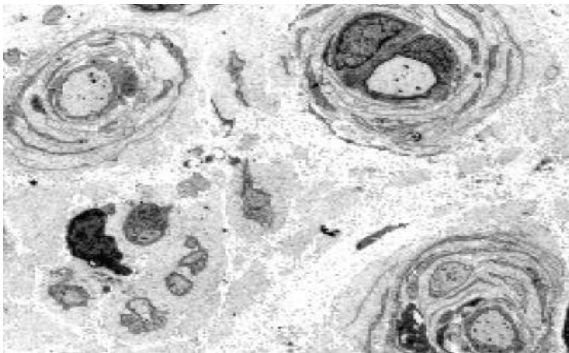
# Formes frontières avec les CMT

## Neuropathies héréditaires sensibles et dysautonomiques

- Appelées aussi «Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies, HSAN ».
- Les patients ont un **phénotype soit purement sensitif associé à des ulcérations sévères,**
- **ou à une dysautonomie mineure,**
- **ou bien l'atteinte est purement dysautonomique.**
- Le mode de **transmission peut être autosomique dominant ou récessif.**

# Neuropathologie

- Biopsie nerveuse supplantee / diagnostic génétique moléculaire
- **CMT1** : biopsie nerveuse montre des fibres uniformément **démyélinisées** ou finement **remyélinisées** avec aspects dit **en bulbes d'oignon**



- **CMT2** : **perte axonale** et groupements de régénérations avec **petits bulbes d'oignon**
- **CMTX** : lésions nerveuses **mixtes** avec atteinte **axonale prépondérante**

# Prise en charge médicamenteuse

- **Aucun traitement spécifique n'a à ce jour fait la preuve d'une efficacité.**
- **Plusieurs études sont cependant en cours.**



## Prise en charge médicamenteuse Vitamine C dans CMT1A

- Posologies entre 1,5 g et 4 g
- Durée 2 ans
- **Aucune amélioration** sur score fonction motrice, paramètres électrophysiologiques, et qualité de vie

*(Lancet neurol 2009; Pareyson et al.)*

## Prise en charge médicamenteuse

- ***Essai PLEO-CMT, PTX 3003 :***

Il s'agit d'une association à **faible dose** de médicaments déjà commercialisés et utilisés dans d'autres indications (baclofène, sorbitol et naltrexone) dont le rôle est de **cibler le réseau de signalisation des récepteurs** couplés aux protéines G qui inhiberait la transcription de PMP22, dupliquée dans le CMT1A.

# Traitement de la douleur

- Les patients CMT se plaignent de douleurs,
- le plus souvent **musculosquelettiques**
- et/ou **neuropathiques**.
- Les traitements habituels sont les antiépileptiques et les antidépresseurs.

# Appareillage / kinésithérapie

## ➤ Appareillage

- La prise en charge du pied creux : on prescrit des *orthèses plantaires*.
- Quant au steppage, les orthèses de type *releveurs* améliorent l'équilibre et de la stabilité à la marche.

## ➤ kinésithérapie permet de lutter contre la fixation des déformations orthopédiques

# CMT – Traitement

## Rééducation kinésithérapeutique motrice et proprioceptive



**Attelle de  
positionnement**



**Releveur du pied**

## *Rôle du diagnostic moléculaire*

- Diagnostic moléculaire possibles dans la plus part des neuropathies héréditaires,
- Outil diagnostic +++ (évite les explorations invasives),
- Évolution de la classification (élargissement du spectre clinique)

# Conseil génétique

Rôle du médecin dans l'annonce du diagnostic  
et  
le conseil génétique +++

## Le conseil génétique a pour objectif :

- ✓ informer le patient sur le caractère génétique de sa maladie,
- ✓ organiser une enquête familiale
- ✓ et en cas de transmission autosomique récessive, **définir le statut de porteur** chez le conjoint en cas de projet de procréation, surtout utile en cas de consanguinité.