

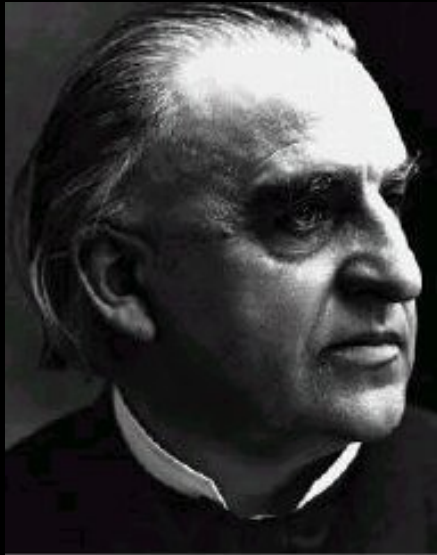
Les maladies de Charcot-Marie-Tooth

Julien Cassereau

Département de Neurologie - CHU Angers
Centre de référence des Maladies Neuromusculaires Nantes-Angers
Centre de référence des maladies neurogénétiques
UMR CNRS 6214 - Inserm U1083

Historique

Charcot



Marie



Tooth



Sur 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) 6: 97–138. 1886

"The peroneal type of progressive muscular atrophy", dissertation, London, 1886



Epidémiologie

- neuropathie périphérique héréditaire sensitive et motrice (HMSN)
 - HSMN 1 : CMT1
 - HSMN2 : CMT2
 - HSMN 3: Déjerine Sottas
- Prévalence: 1/2500
- Début des symptômes en général dans l'enfance ou adolescence

I) Présentation clinique classique et classification

Les maladies de Charcot-Marie-Tooth: 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
- Evolution chronique, progressive et ascendante



*Grande variabilité
interindividuelle et
intrafamiliale*

Les maladies de Charcot-Marie-Tooth: classification

Mode de transmission :

- Autosomique dominant
- Autosomique récessif
- Dominant lié à l' X

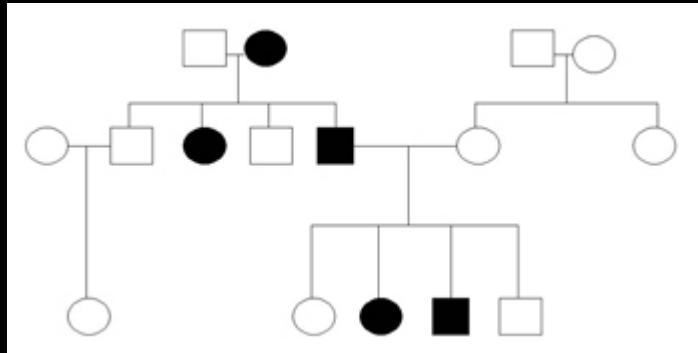
Electrophysiologie :

- CMT démyélinisant : $VCM \leq 30\text{m/s}$
- CMT axonal : $> 40\text{m/s}$
- CMT intermédiaire $30 < VCN \leq 40 \text{ m/s}$

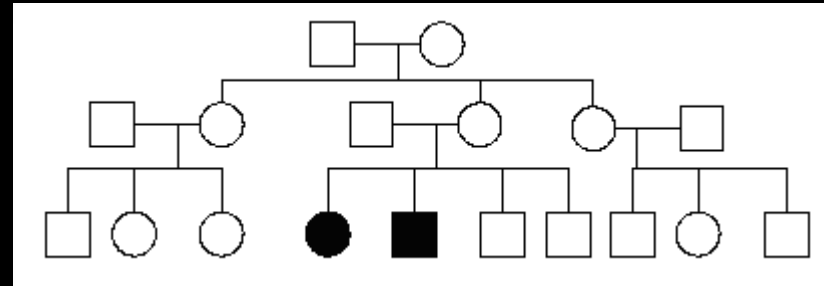
(Bouche, 1983)

Génétique moléculaire

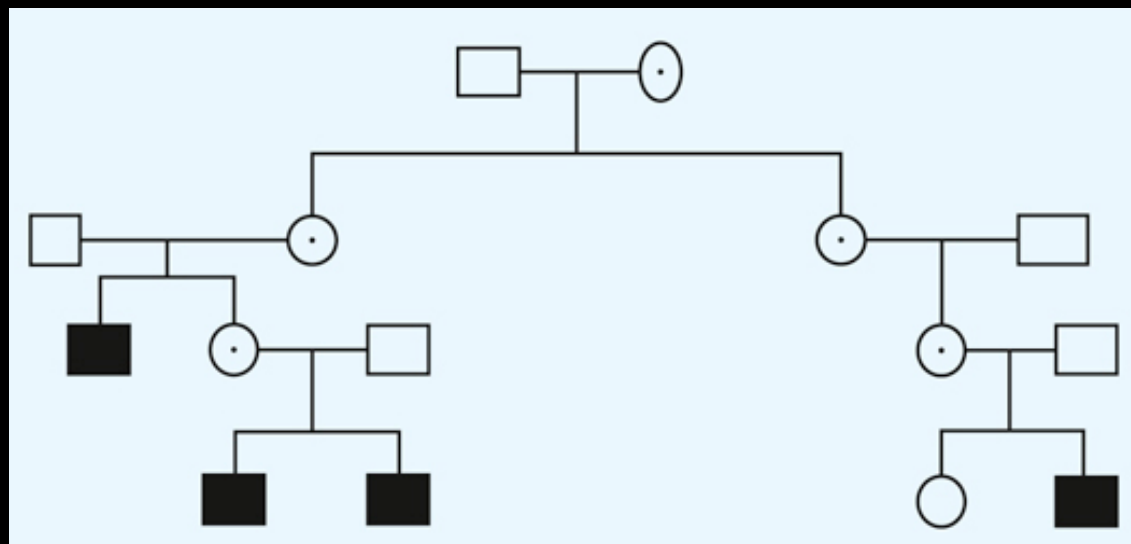
Mode de transmission



Autosomique dominant



Autosomique récessif



Dominant lié à l' X

Les maladies de Charcot-Marie-Tooth:

Mode de transmission :

- Autosomique dominant
- Autosomique récessif
- Dominant lié à l' X

Electrophysiologie :

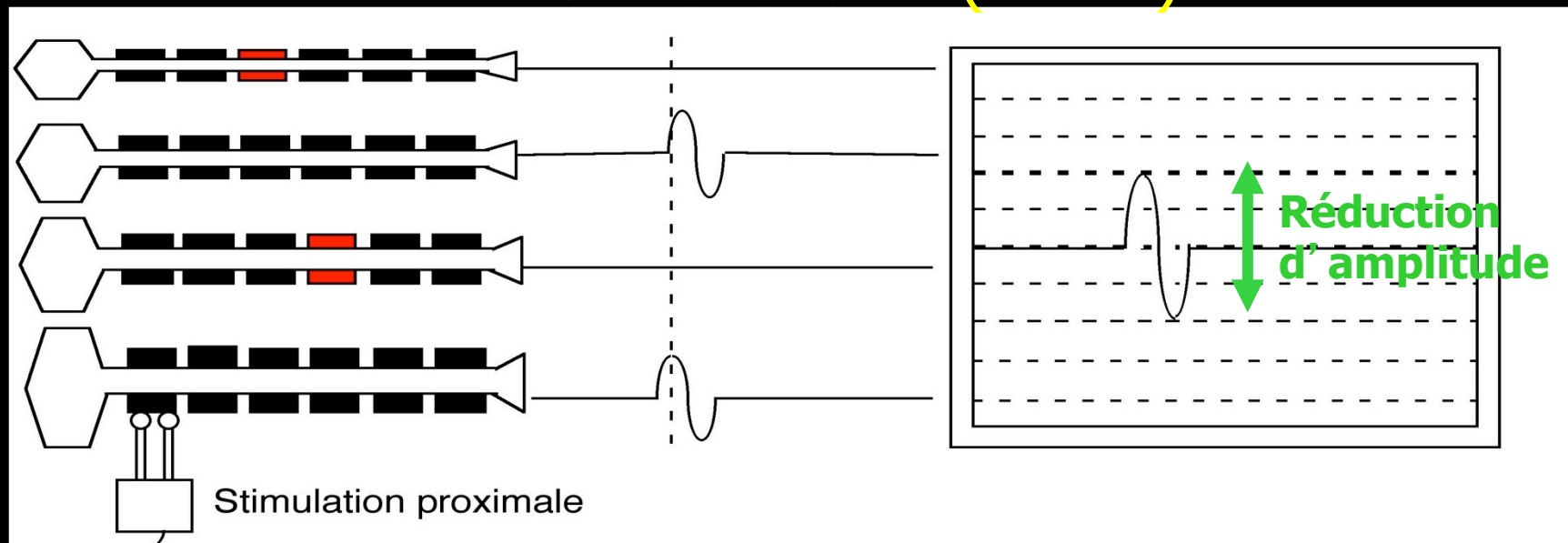
- CMT démyélinisant : $VCM \leq 30\text{m/s}$
- CMT axonal : $> 40\text{m/s}$
- CMT intermédiaire $30 < VCN \leq 40$ m/s ou cut off à 38 m/s

(Bouche, 1983)

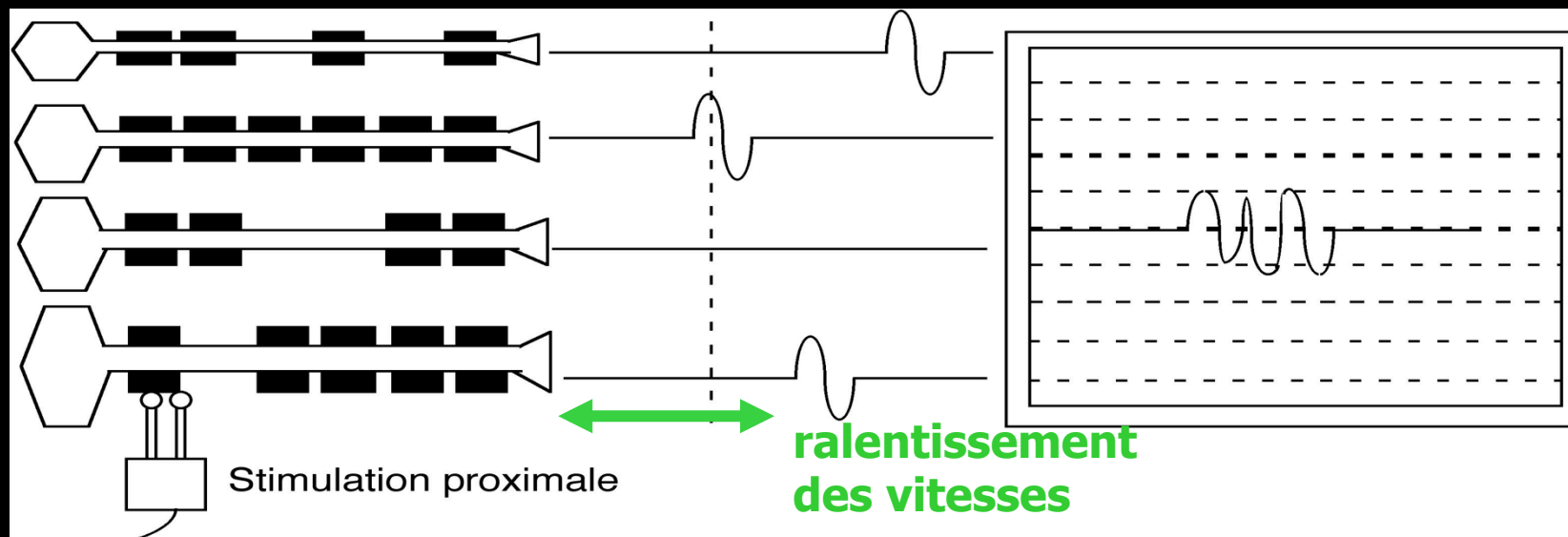
(Harding et Thomas, 1980)

Génétique moléculaire

lésions axonales (CMT2)



lésions démyélinisantes (CMT1)



ENMG: vitesse de conduction des fibres les plus rapides

Perte des plus grosses fibres: réduction notable des vitesses sans aucune démyélinisation.

Les maladies de Charcot-Marie-Tooth:

Mode de transmission :

- Autosomique dominant
- Autosomique récessif
- Dominant lié à l' X

Electrophysiologie :

- CMT démyélinisant : $VCM \leq 30\text{m/s}$
- CMT axonal : $> 40\text{m/s}$
- CMT intermédiaire $30 < VCN \leq 40 \text{ m/s}$

(Bouche, 1983)

Génétique moléculaire

Dominant**Démyélinisant**

CMT1A	<i>PMP22</i>	17p11
CMT1B	<i>MPZ</i>	1q22
CMT1C	<i>LITAF</i>	16p13
CMT1D	<i>EGR2</i>	10q21
CMT1E	<i>MPZ</i>	1q22
CMT1F	<i>NEFL</i>	8p21

Axonal

CMT2A1	<i>KIF1B</i>	1p36
CMT2A2	<i>MFN2</i>	1p36
CMT2B	<i>RAB7</i>	3q13
CMT2C	<i>TRPV4</i>	12q23
CMT2D	<i>GARS</i>	7p15
CMT2E	<i>NEFL</i>	8p21
CMT2F	<i>HSPB1</i>	7q11
CMT2G	<i>non connu</i>	12q12
CMT2I/J	<i>MPZ</i>	1q22
CMT2K	<i>GDAP1</i>	8q21
CMT2L	<i>HSPB8</i>	12q24
CMT2M	<i>DNM2</i>	19p12
CMT2N	<i>AARS</i>	16q22
CMT2O	<i>DYNC1H1</i>	14q32
CMT2P	<i>LRSAM1</i>	9q33
CMT2Q	<i>DHTKD1</i>	10p14

Intermédiaire

DI-CMTA	<i>non connu</i>	10q24
DI-CMTB	<i>DNM2</i>	19p12
DI-CMTC	<i>YARS</i>	1p34
DI-CMTD	<i>MPZ</i>	1q22

Récessif**Démyélinisant**

CMT4A	<i>GDAP1</i>	8q21
CMT4B1	<i>MTMR2</i>	11q23
CMT4B2	<i>SBF2</i>	11p15
CMT4B3	<i>SBF1</i>	22q13
CMT4C	<i>KIAA 1985/SH3TC2</i>	5q32
CMT4D	<i>NDRG1</i>	8q24
CMT4E	<i>EGR2</i>	10q21
CMT4F	<i>PRX</i>	19q13
CMT4G	<i>HK1</i>	10q23
CMT4H	<i>FGD4</i>	12q12
CMT4J	<i>FIG4</i>	6q21

Axonal

AR-CMT2A	<i>LMNA</i>	1q21
AR-CMT2B	<i>MED25</i>	19q13
AR-CMT2C	<i>GDAP1</i>	8q21

Lié à l'X

CMTX1	<i>GJB1</i>	Xq13
CMTX2	<i>non connu</i>	Xp22
CMTX3	<i>non connu</i>	Xq26
CMTX4	<i>non connu</i>	Xq24
CMTX5	<i>PRPS1</i>	Xq22
CMTX6	<i>PK3</i>	Xp22

*II) 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, aggravation par le froid
- Depuis de nombreuses années +++



Examen clinique

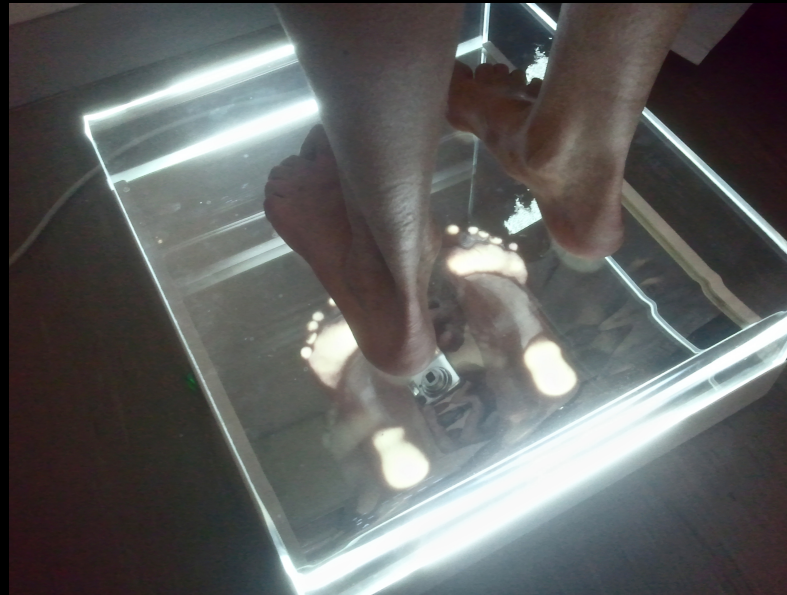
- Examen de la marche, patient dévêtu
- Aspect des membres inférieurs +++
- Contraste atrophie/retentissement clinique



Examen clinique



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

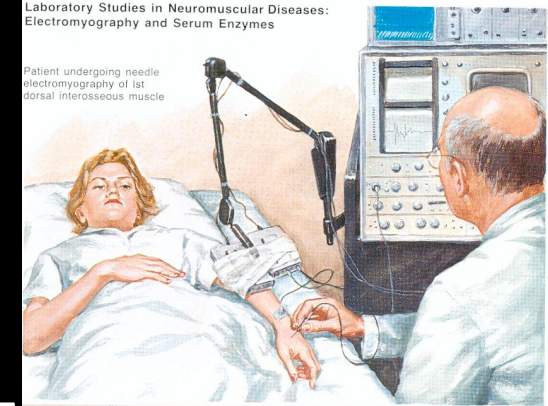


Examen clinique



- Examen de la marche, patient dévêtu
- Aspect des membres inférieurs +++
- Contraste atrophie/retentissement clinique
- Déformation des pieds ++
- Depuis de nombreuses années +++
- Scoliose
- ROT abolis
- Troubles sensitifs modérés ou absents rarement invalidants +++
- Autres signes: visuels, auditifs, respiratoires, déglutition

Electrophysiologie



- Diagnostic de NP héréditaire/type de CMT
- Etude de la conduction nerveuse motrice
 - Vitesses basses ou normales,
 - ralentissement homogène (membres sup): ILT
 - Nerfs difficilement excitables
 - En général pas de bloc ni de dispersion, sauf rares cas: MPZ (Murphy et al, 2011); SH3TC2 (Yger et al, 2012)
- Absence de corrélation entre degré de ralentissement et le handicap
- Étude des potentiels sensitifs: contraste avec la clinique++
- Électromyographie (salves pseudomyotoniques, fibrillation)

III) Comment orienter le diagnostic moléculaire?

Dominant**Démyélinisant**

CMT1A	<i>PMP22</i>	17p11
CMT1B	<i>MPZ</i>	1q22
CMT1C	<i>LITAF</i>	16p13
CMT1D	<i>EGR2</i>	10q21
CMT1E	<i>MPZ</i>	1q22
CMT1F	<i>NEFL</i>	8p21

Axonal

CMT2A1	<i>KIF1B</i>	1p36
CMT2A2	<i>MFN2</i>	1p36
CMT2B	<i>RAB7</i>	3q13
CMT2C	<i>TRPV4</i>	12q23
CMT2D	<i>GARS</i>	7p15
CMT2E	<i>NEFL</i>	8p21
CMT2F	<i>HSPB1</i>	7q11
CMT2G	<i>non connu</i>	12q12
CMT2I/J	<i>MPZ</i>	1q22
CMT2K	<i>GDAP1</i>	8q21
CMT2L	<i>HSPB8</i>	12q24
CMT2M	<i>DNM2</i>	19p12
CMT2N	<i>AARS</i>	16q22
CMT2O	<i>DYNC1H1</i>	14q32
CMT2P	<i>LRSAM1</i>	9q33
CMT2Q	<i>DHTKD1</i>	10p14

Intermédiaire

DI-CMTA	<i>non connu</i>	10q24
DI-CMTB	<i>DNM2</i>	19p12
DI-CMTC	<i>YARS</i>	1p34
DI-CMTD	<i>MPZ</i>	1q22

Récessif**Démyélinisant**

CMT4A	<i>GDAP1</i>	8q21
CMT4B1	<i>MTMR2</i>	11q23
CMT4B2	<i>SBF2</i>	11p15
CMT4B3	<i>SBF1</i>	22q13
CMT4C	<i>KIAA 1985/SH3TC2</i>	5q32
CMT4D	<i>NDRG1</i>	8q24
CMT4E	<i>EGR2</i>	10q21
CMT4F	<i>PRX</i>	19q13
CMT4G	<i>HK1</i>	10q23
CMT4H	<i>FGD4</i>	12q12
CMT4J	<i>FIG4</i>	6q21

Axonal

AR-CMT2A	<i>LMNA</i>	1q21
AR-CMT2B	<i>MED25</i>	19q13
AR-CMT2C	<i>GDAP1</i>	8q21

Lié à l'X

CMTX1	<i>GJB1</i>	Xq13
CMTX2	<i>non connu</i>	Xp22
CMTX3	<i>non connu</i>	Xq26
CMTX4	<i>non connu</i>	Xq24
CMTX5	<i>PRPS1</i>	Xq22
CMTX6	<i>PKD3</i>	Xp22

Les maladies de Charcot-Marie-Tooth: signes associés

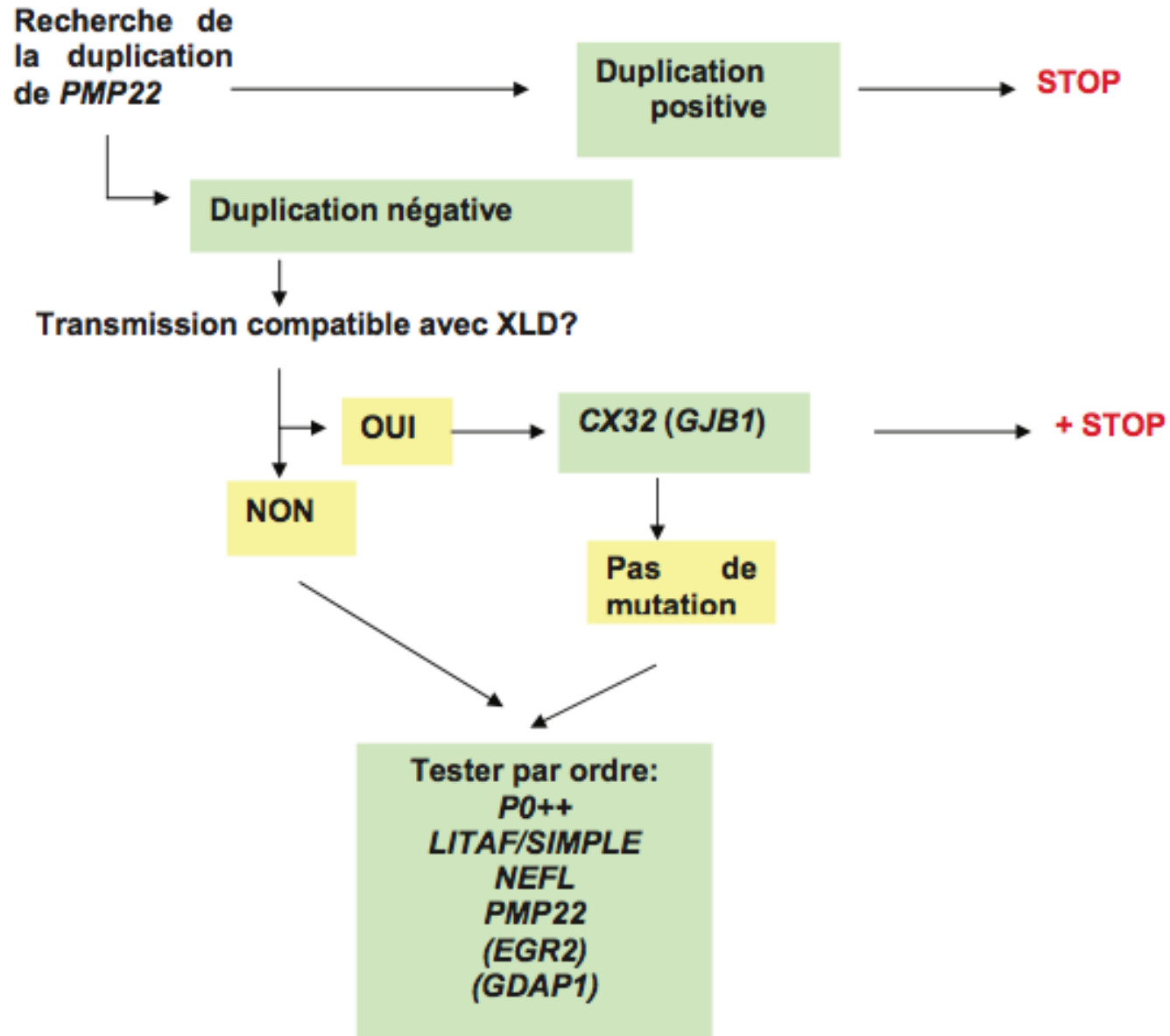
Signes associés

- Atrophie optique: MFN2, PRPS1
- Ophthalmoplégie: EGR2
- Paralyse des cordes vocales: GDAP1, TRPV4
- Scoliose: SH3TC2
- Syndrome pyramidal: MFN2, MPZ, HSPB1, HSPB8
- Nystagmus, ataxie cérébelleuse: SURF1
- DMLA, hyperélasticité cutanée: fibuline 5 (FBLN5)
- Glomérulosclérose (insuff rénale): IFN2 (inverted formin 2)

TRPV4

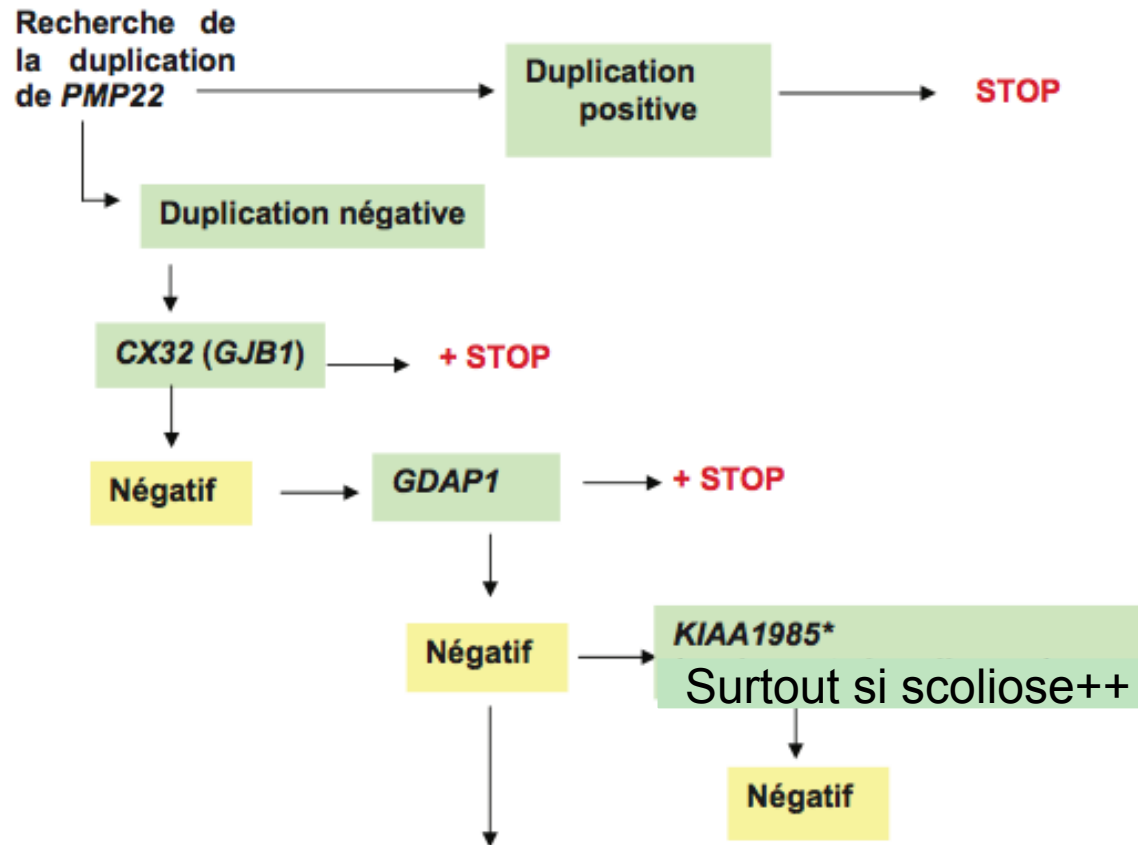
- Gène: cation channel transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4)
- ROLE: canal calcique
- Type de CMT: CMT2C
- Physiopathologie: augmentation du Ca^{2+} intracellulaire (gain de fonction)
- Particularités:
 - formes motrices pures de distribution distale ou scapulo-péronière;
 - paralysie diaphragmatique, dyspnée laryngée, stridor
 - surdité de perception,
 - paralysie des cordes vocales.
- complexité des phénotypes possibles: «TRPV4 family ».

CMT1-formes DOMINANTES



CMT1-formes RECESSIVES

CMT4



- *MTMR2* si Arguments Histologiques (focally folded myelin = ffm), et ou cliniques (signes centraux et paires crâniennes)

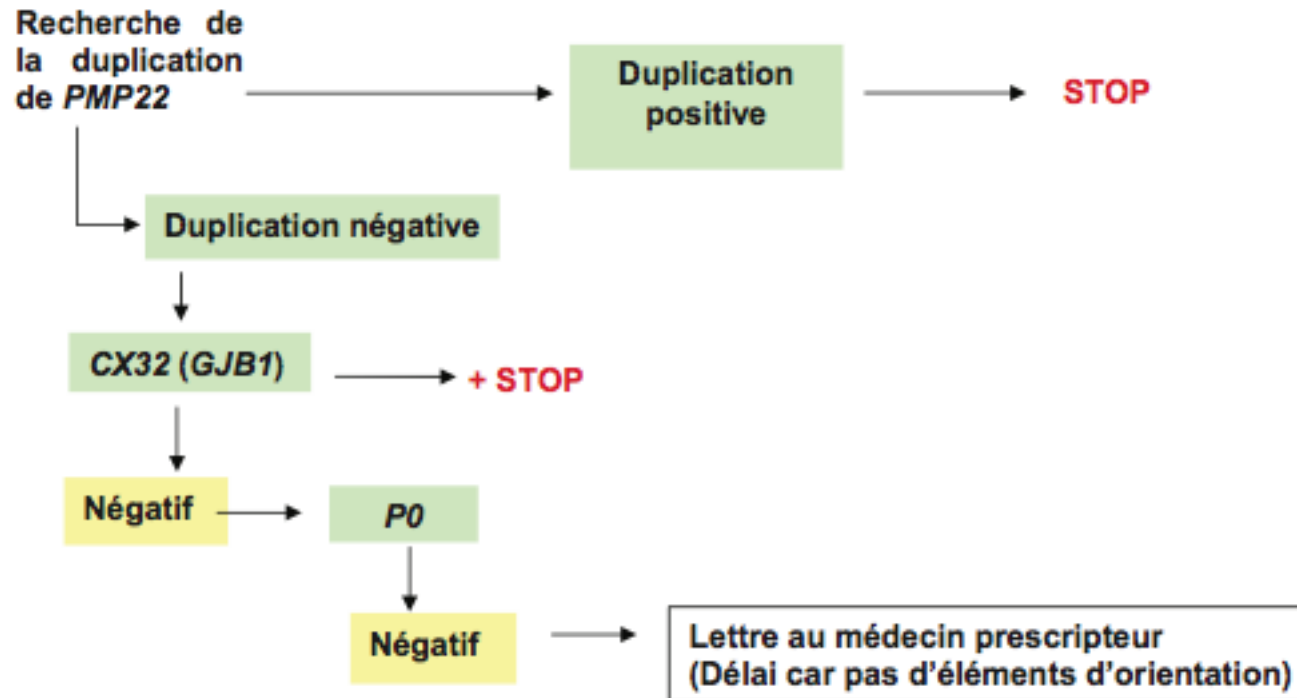
- *PRX* formes sévères

- *P0*, *PMP22*, *EGR2* (Dejerine Sottas Syndrome = DSS, Congenital Hypomyelination = CH)

- *FDG4*

- *NDRG1* en fonction de l'origine ethnique, et si surdité associée

CMT1-CAS SPORADIQUES

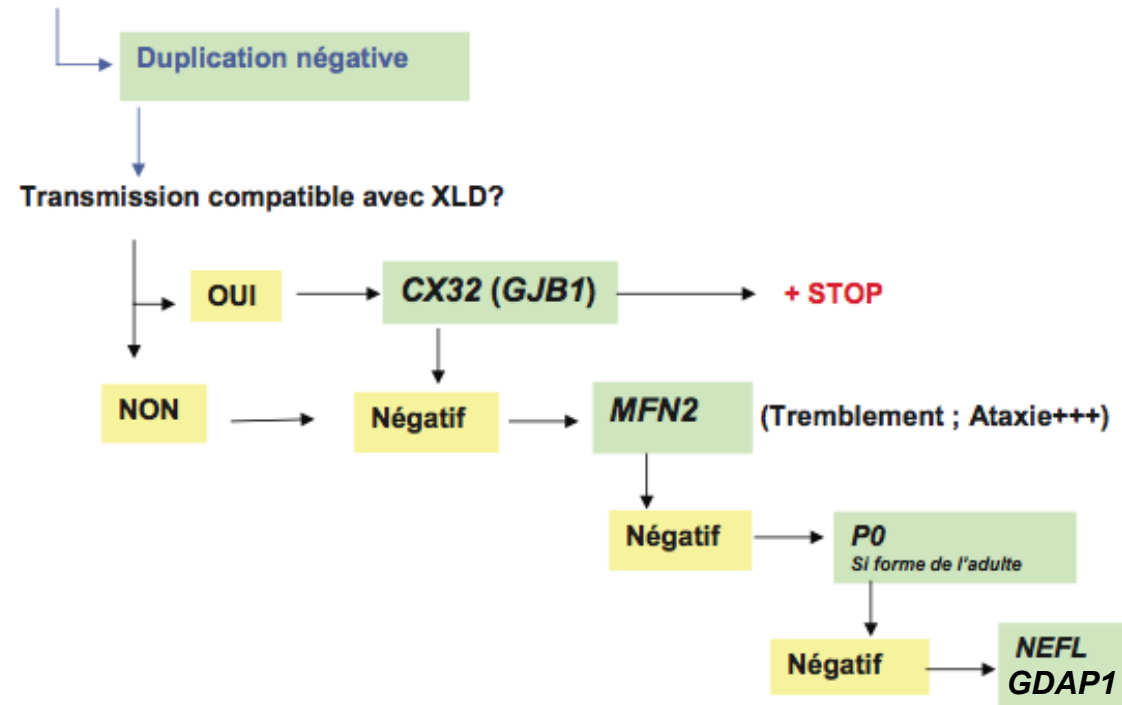


Tester par ordre:

P0++
LITAF/SIMPLE
NEFL
PMP22
(EGR2)
(GDAP1)

CMT2-formes DOMINANTES

Analyse du locus 17p11.2

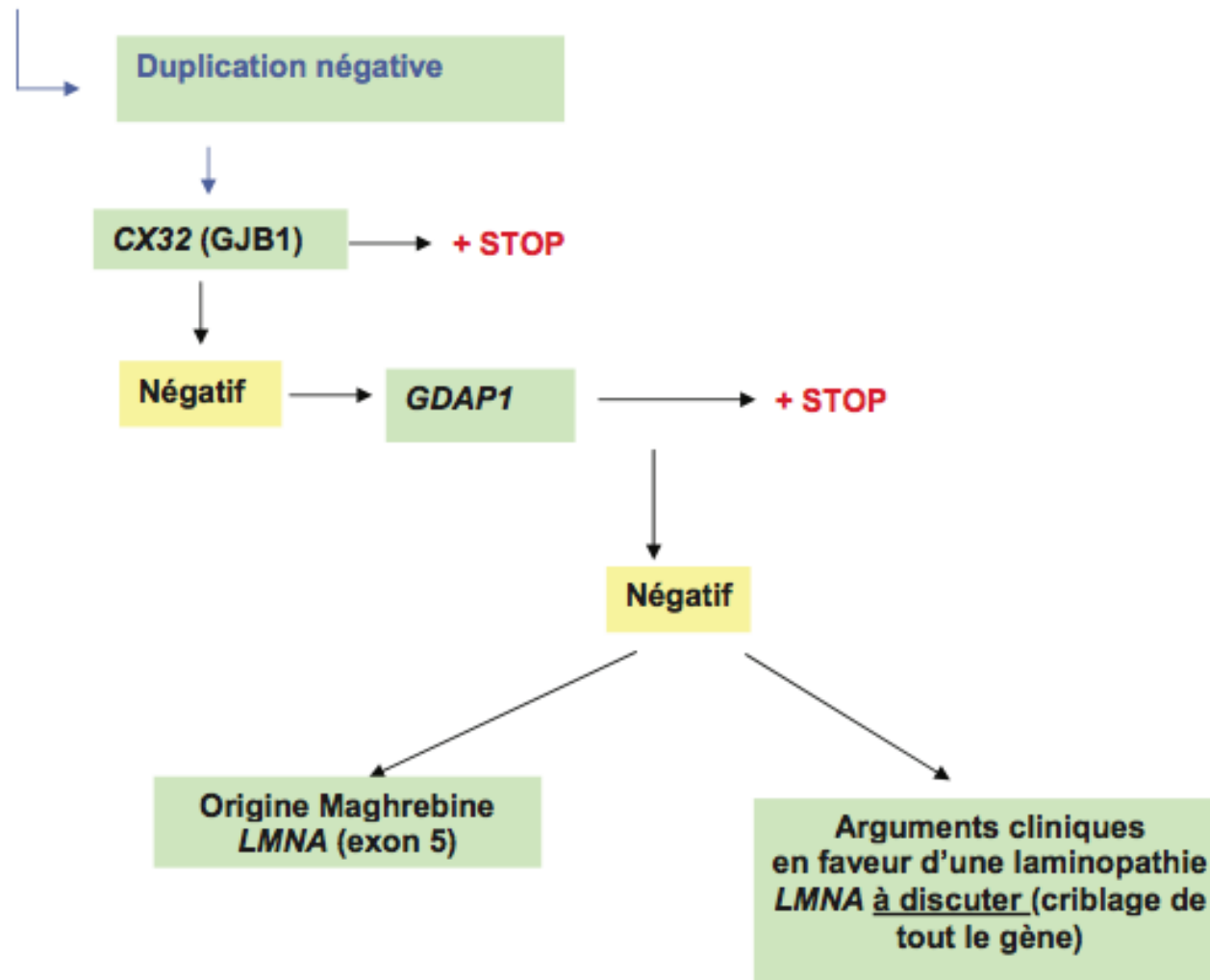


Discuter:

- **RAB7** Troubles trophiques ++
- **GARS** Atteinte mains+++ , formes à prédominance motrice
- **LMNA** Seulement si signes associés évocateurs, dans ce cas criblage de tout le gène
- **HSPB1, HSPB8**
- **SPTLC1** Troubles trophiques ++ (pas de labo en France -> envoi groupé à V. Timmermann ?)

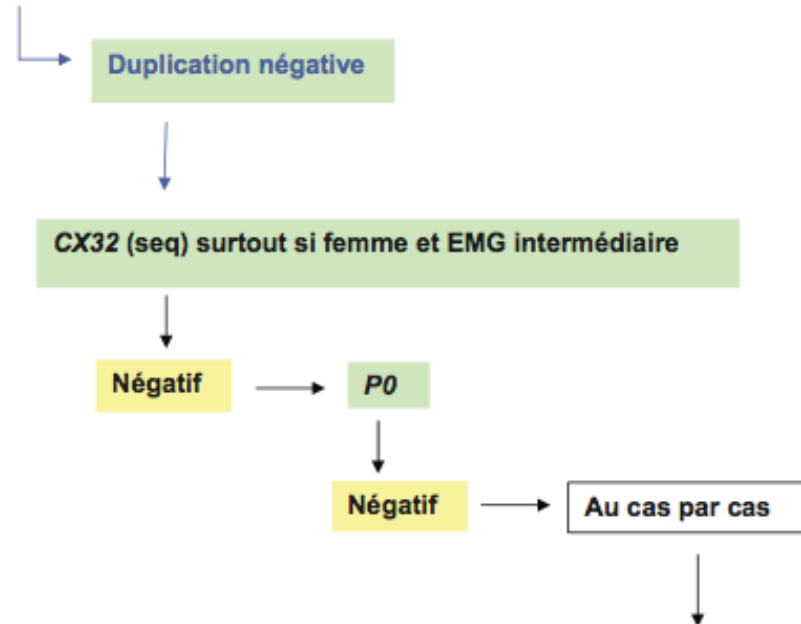
CMT2-formes RECESSIVES

Analyse du locus 17p11.2



CMT2-CAS SPORADIQUES

Analyse du locus 17p11.2



Discuter :

- **GDAP1**
- **MFN2**
- **NEFL** Diagnostic moléculaire assumé par certains labos : envoi des cas sporadiques à discuter
- **LMNA** Diagnostic moléculaire assumé par certains labos : envoi des cas sporadiques à discuter (origine maghrébine ou signes associés évocateurs laminopathie)
- **RAB7** Diagnostic moléculaire assumé par le labo de Lyon : envoi des cas sporadiques à discuter (troubles trophiques)
- **GARS** Diagnostic moléculaire assumé par certains labos : envoi des cas sporadiques à discuter (Atteinte mains+++, formes à prédominance motrice)

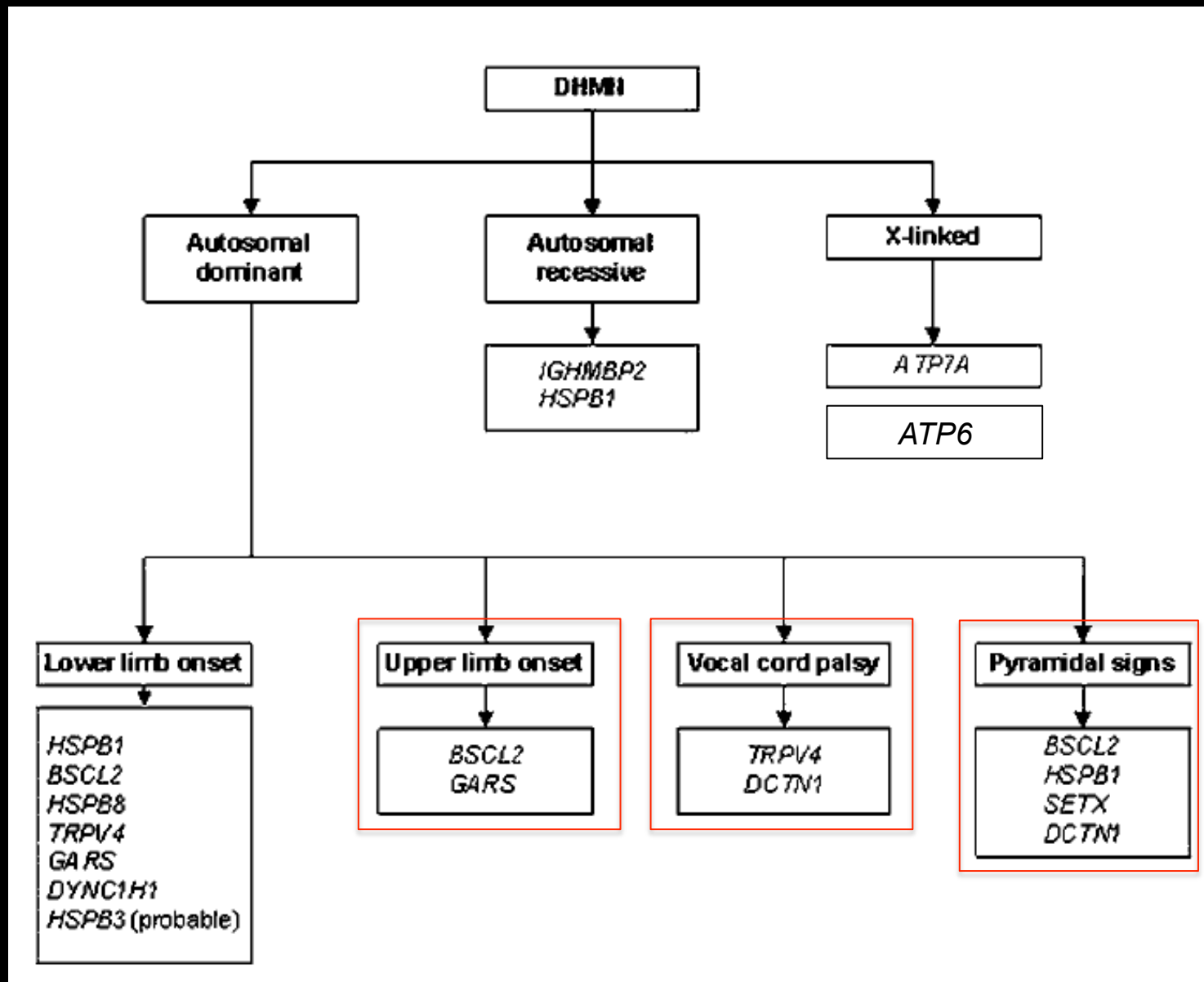
Formes particulières

- Les amyotrophies spinales distales (dHMN)
 - Vraies dHMN: moteur pur tant sur le plan clinique qu'en ENMG (normalité des conceptions sensibles)
 - CMT spinaux: sensitivo moteur sur le plan clinique mais conceptions sensibles normales
 - CMT classique: atteinte sensitivo motrice clinique et électrophysiologique

Tableau 3 – Corrélations génotype-phénotype.
Genotypic-phenotypic correlations.

Devic and Petiot, rev neurol 2011

Gène	Particularités cliniques	Références	
GARS	dHMN I, II ou V (syndrome de MacLeod)	Sivakumar et al., 2005	
DCTN1	Début adulte, atteinte bulbaire (paralysie faciale ou des cordes vocales)	Puls et al., 2003, 2005	
HSPB1/HSP27 HSPB8/HSP22	dHMN I ou II, signes pyramidaux	Evgrafov et al., 2004 ; Kijima et al., 2005 ; Tang et al., 2005 ; Dierick et al., 2008	
BSCL2	Silver syndrome, dHMN V comportant souvent des signes pyramidaux, dHMN I et II	Rohkamm et al., 2007 ; Auer-Grumbach et al., 2005 ; Dierick et al., 2008	
SETX	SLA juvenile (ALS 4)	De Jonghe et al., 2002 ; Chen et al., 2004 ; Dierick et al., 2008	
VAPB	dHMN II, atteinte proximale, signes pyramidaux, tremblement d'attitude, fasciculations, crampes, origine brésilienne	Nishimura et al., 2004	
TRPV4	dHMN I, formes scapulopéronéale de dHMN avec signes associés (atteinte des cordes vocales, troubles vésicosphinctériens, scoliose), dHMN congénitale avec contractures	Zimoń et al., 2010	
IGHMBP2	dHMN avec détresse respiratoire, atteinte distale des membres supérieurs	Grohmann et al., 2001	
PLEKHG5	Sévérité, détresse respiratoire, début dans la première décennie, atrophie scapulopéronéale	Maystadt et al., 2006, 2007	
ATP7A	Transmission liée à l'X	Kennerson et al., 2010	
dHMN V	GARS BSCL2	7p15 11q12-q14	AD Amyotrophie distale débutant et prédominant aux membres supérieurs, signes pyramidaux fréquents



**Tableau 2 – Diagnostics différentiels des neuropathies distales motrices.
Differential diagnosis.**

Diagnostic différentiel	Clinique	Explorations complémentaires
Atteinte de la corne antérieure Amyotrophie spinale liées au gène SMN Syndrome de Kennedy	Atteinte proximale Signes bulbaires, gynécomastie	Mutation du gène SMN ENMG : altérations des vitesses de conduction sensibles, élévation de CK Expansion triplet CAG
Syndrome de Hirayama	Adolescence ou adulte jeune, atteinte d'un ou deux membres supérieurs	IRM : atrophie focalisée de la corne antérieure
Infectieuse Paranéoplasique, processus lymphoprolifératif Toxique et carenciel	West Nile, Lyme, Diphtérie, VIH Intoxication mercure, plomb, carence cuivre	Sérologie Ac antineuronaux, IRM, LCR Urines 24 H, cuprémie
Syringomyélie	Troubles sphinctériens, déficit sensitif dissocié suspendu	IRM : cavité centromédullaie
Atrophie monomélique bénigne Sclérose latérale amyotrophique	Atrophie souvent peu évolutive Atteinte bulbaire, atteinte du neurone moteur central, insuffisance respiratoire, évolution rapide	
Neuropathies Charcot-Marie-Tooth de type 2 Dysimmune	Atrophie péronière, troubles sensitifs souvent discrets Évolution par poussée	Altérations des conductions sensibles, biologie moléculaire Anticorps antiGM1 Connectivite (Acan...)
Myopathies distales	Déficit avec atrophie distale, préservation du muscle pédieux	Biopsie musculaire, biologie moléculaire

IV) Essais et Pistes thérapeutiques

Essais Vitamine C dans le CMT1A

- Posologies entre 1,5g et 4g
- Durée 2 ans
- Aucune amélioration sur score CMTNS, fonction motrice, paramètres électrophysiologiques, qualité de vie (*Micallef et al, Lancet neurol 2009; Pareyson et al. Lancet neurol, 2011*)
- Question: critère de jugement est il adapté?
- Une échelle de mesure améliorée est proposée le CMTNDS (NDS : Neuropathy Disability score) par l'équipe de Marseille: CMTTOOLS

CMTNS

	0	1	2	3	4	Total
Symptômes Sensitifs	Aucun	Limités aux orteils	Étendus aux chevilles	Étendus aux genoux	Étendus au dessus des genoux	
Symptômes Moteurs membres inférieurs	Aucun	Steppage	Orthèse ou support de cheville	Canne ou chirurgie de la cheville	Fauteuil roulant	
Symptômes Moteurs membres supérieurs	Aucun	Difficultés pour boutons ou zip	Incapacité à utiliser boutons ou zip mais peut écrire	Incapacité à écrire ou utiliser un clavier	Atteinte proximale	
Sensibilité Nociceptive	Normale	Réduite dans les doigts ou les orteils	Réduite jusqu'aux chevilles ou poignets	Réduite jusqu'aux genoux ou aux coudes	Réduite au dessus des genoux ou des coudes	
Pallesthésie	Normale	Réduite dans les doigts ou les orteils	Réduite jusqu'aux chevilles ou poignets	Réduite jusqu'aux genoux ou aux coudes	Réduite au dessus des genoux ou des coudes	
Force membres inférieurs	Normale	Flexion dorsale MRC $\geq 4^-$	Flexion dorsale MRC ≤ 3	Flexions dorsale et plantaire MRC ≤ 3	Déficit proximal	
Force membres supérieurs	Normale	Muscles intrinsèques ou extenseurs des doigts MRC $\geq 4^-$	Muscles intrinsèques ou extenseurs des doigts MRC ≤ 3	Extenseurs du poignet MRC < 5	Faiblesse au-dessus du coude	
CMAP ulnaire (mV) (nerf median)	> 6 mV (> 4 mV)	4-5,9 mV (2,8-3,9)	2-3,9 mV (1,2-2,7)	0,1-1,9 mV (0,1-1,1)	Absent	
SNAP ulnaire (μ V) (nerf median)	> 9 μ V (> 22 μ V)	6-8,9 μ V (14-21,9)	3-5,9 μ V (7-13,9)	0,1-2,9 μ V (0,1-6,9)	Absent	

Essai de la pléothérapie dans le CMT1A

- Association de faibles doses de médicaments déjà disponibles sur le marché (pour d'autres maladies), les pléomédicaments.
- Essai français multicentrique, de phase II, contrôlé, en double aveugle: évaluation de la tolérance et de la pharmacocinétique chez 80 personnes atteintes de CMT1A de PXT3003 pendant 1 an.

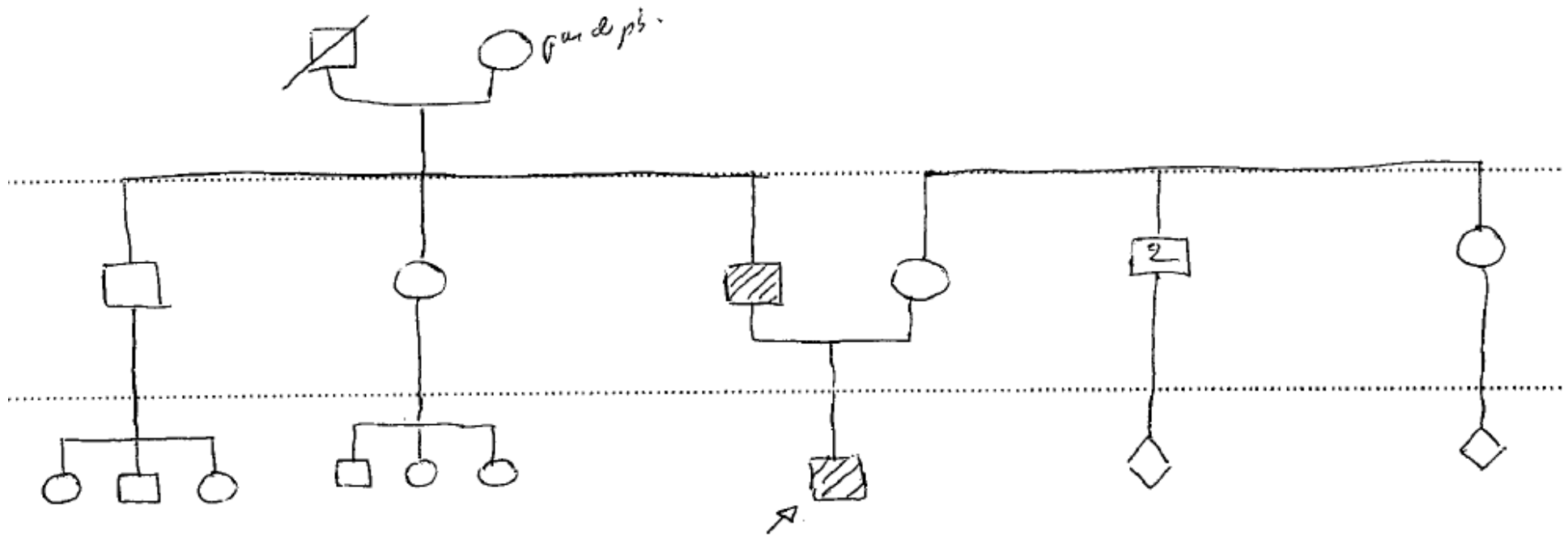
V) Cas cliniques

Cas N°1: M B...

- Patient né en 1986
- Depuis l'enfance, difficultés à la marche d'aggravation progressive avec troubles de l'équilibre
- Mauvais en sport
- Depuis 2008: aggravation avec majoration des troubles de l'équilibre (toilette, habillage)
- Atteinte des membre supérieurs: gestes fins difficiles
- Crampes surtout nocturnes

- Périmètre de marche: 200m
- Chutes quotidiennes
- Examen clinique: ataxie proprioceptive, steppage bilatéral.
Pieds creux
- Scoliose
- Motricité: déficit distal avec extenseurs orteils 1/5, tibiaux antérieurs 3/5. Quadriceps, psoas 3+/5. Faiblesse pince pouce-index et interosseux
- Amyotrophie distale des membres sup et loge thénarienne
- Sensibilité: hypoesthésie épicrotique et nociceptive en chaussettes et en gants. Apallesthésie distale des membres inf.
- Abolition des ROT

ML



Père: pieds déformés, marche avec une canne, steppage bilatéral
Jamais suivi

M B

MESURE DES VITESSES DE CONDUCTION DES FIBRES NERVEUSES

MOTRICES :

S.P.E.G : latence distale 19 ms - amplitude 803 μ v - 21 m/sec

S.P.E.D : latence distale 15,8 ms - amplitude 775 μ v - 13,3 m/sec

S.P.I.D : latence distale 15,7 ms - amplitude 333 μ v - 11 m/sec

MEDIAN G : latence distale 8 ms - amplitude 5.07 mv - 20,1 m/sec

MEDIAN D : latence distale 6.6 ms - amplitude 5.11 mv - 22.2 m/sec

SENSITIVES :

SAPHENE EXTERNE D : pas de réponse enregistrable

SAPHENE EXTERNE G : pas de réponse enregistrable

MEDIAN G (pouce-poignet): latence distale 4 ms - amplitude 4.89 μ v - 22.5 m/sec

MEDIAN D (pouce-poignet): latence distale 3.6 ms - amplitude 4.43 μ v - 25 m/sec

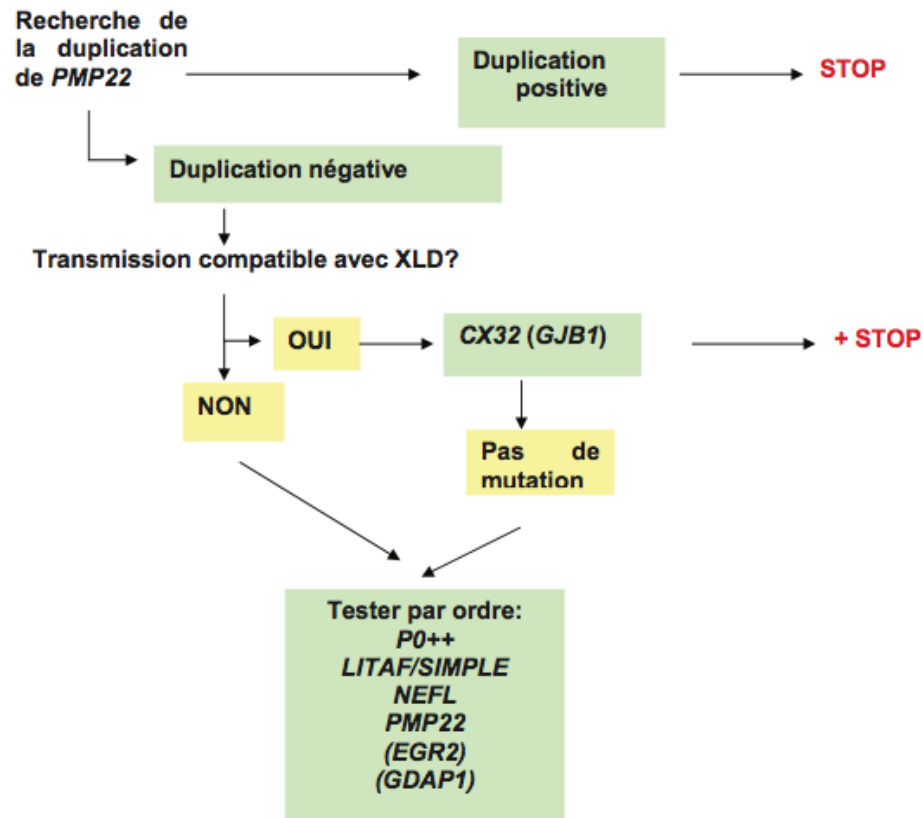
Amplitudes motrices très réduites aux membres inférieurs

Amplitudes sensibles abolies aux membres inférieurs

Latences distales très allongées et vitesses de conduction motrices et sensibles très réduites

CMT démyélinisant transmission dominante

CMT1-formes DOMINANTES



PMP22 –
P0 –
GJB1 –
LITAF –
NEFL –
GDAP1 –

Comment aller plus loin?

- Périmètre de marche: 200m
- Chutes quotidiennes
- Examen clinique:
 - ataxie proprioceptive,
 - steppage bilatéral.
 - Pieds creux
 - Scoliose ++
- Motricité:
 - déficit distal avec extenseurs orteils 1/5, tibiaux antérieurs 3/5. Quadriceps, psoas 3+/5.
 - Faiblesse pince pouce index et interosseux
- Amyotrophie distale des membres sup et loge thénarienne
- Sensibilité:
 - hypoesthésie épicrotique et nociceptive en chaussettes et en gants.
 - Apallesthésie distale des membres inf.
- Abolition des ROT



SH3TC2?

Dominant**Démyélinisant**

CMT1A	<i>PMP22</i>	17p11
CMT1B	<i>MPZ</i>	1q22
CMT1C	<i>LITAF</i>	16p13
CMT1D	<i>EGR2</i>	10q21
CMT1E	<i>MPZ</i>	1q22
CMT1F	<i>NEFL</i>	8p21

Axonal

CMT2A1	<i>KIF1B</i>	1p36
CMT2A2	<i>MFN2</i>	1p36
CMT2B	<i>RAB7</i>	3q13
CMT2C	<i>TRPV4</i>	12q23
CMT2D	<i>GARS</i>	7p15
CMT2E	<i>NEFL</i>	8p21
CMT2F	<i>HSPB1</i>	7q11
CMT2G	<i>non connu</i>	12q12
CMT2I/J	<i>MPZ</i>	1q22
CMT2K	<i>GDAP1</i>	8q21
CMT2L	<i>HSPB8</i>	12q24
CMT2M	<i>DNM2</i>	19p12
CMT2N	<i>AARS</i>	16q22
CMT2O	<i>DYNC1H1</i>	14q32
CMT2P	<i>LRSAM1</i>	9q33
CMT2Q	<i>DHTKD1</i>	10p14

Intermédiaire

DI-CMTA	<i>non connu</i>	10q24
DI-CMTB	<i>DNM2</i>	19p12
DI-CMTC	<i>YARS</i>	1p34
DI-CMTD	<i>MPZ</i>	1q22

Récessif**Démyélinisant**

CMT4A	<i>GDAP1</i>	8q21
CMT4B1	<i>MTMR2</i>	11q23
CMT4B2	<i>SBF2</i>	11p15
CMT4B3	<i>SBF1</i>	22q13
CMT4C	<i>KIAA 1985/SH3TC2</i>	5q32
CMT4D	<i>NDRG1</i>	8q24
CMT4E	<i>EGR2</i>	10q21
CMT4F	<i>PRX</i>	19q13
CMT4G	<i>HK1</i>	10q23
CMT4H	<i>FGD4</i>	12q12
CMT4J	<i>FIG4</i>	6q21

Axonal

AR-CMT2A	<i>LMNA</i>	1q21
AR-CMT2B	<i>MED25</i>	19q13
AR-CMT2C	<i>GDAP1</i>	8q21

Lié à l'X

CMTX1	<i>GJB1</i>	Xq13
CMTX2	<i>non connu</i>	Xp22
CMTX3	<i>non connu</i>	Xq26
CMTX4	<i>non connu</i>	Xq24
CMTX5	<i>PRPS1</i>	Xq22
CMTX6	<i>PK3</i>	Xp22

CMT4C

- Mutation R954X à l'état homozygote

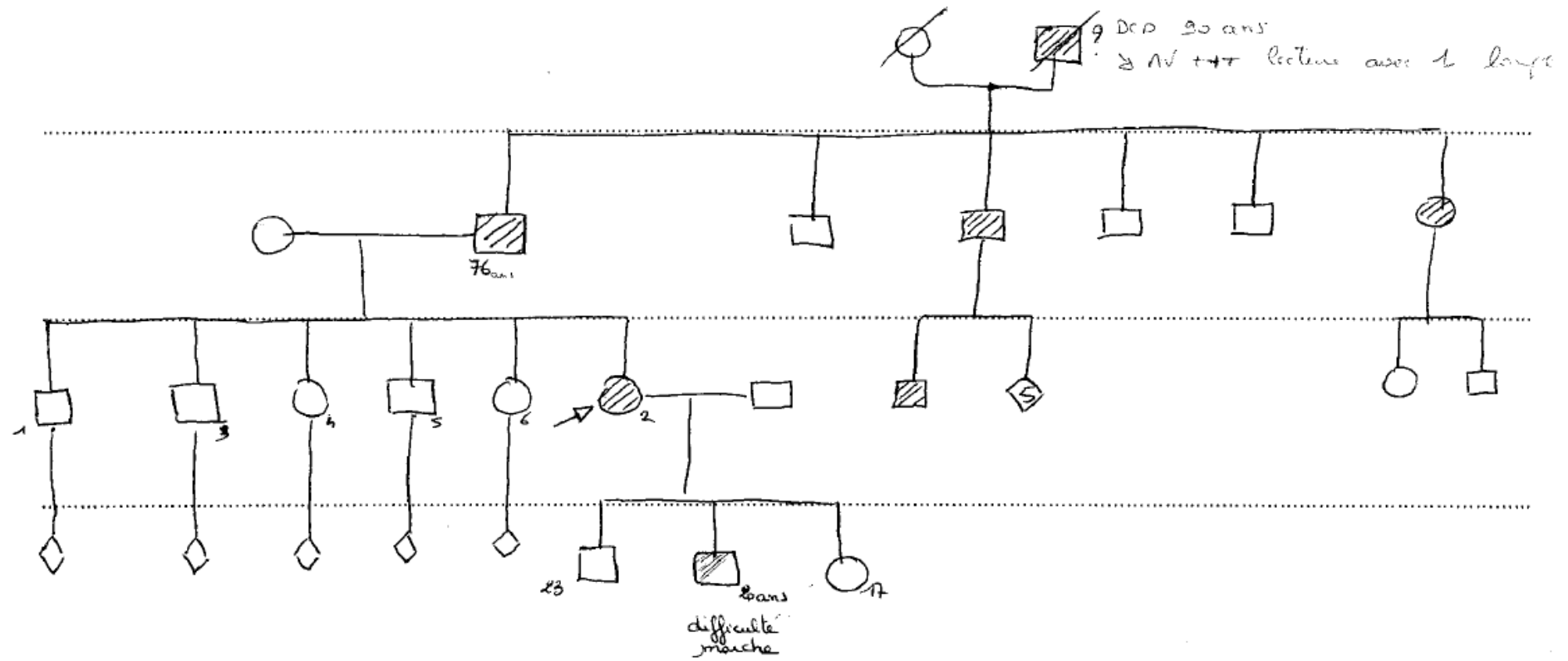
(Azzedine et al, 2006; Gosselin et al, 2008; Houlden et al, 2009; Lupski et al, 2010)

- Père: R954X à l'état homozygote
- Mère: R954X à l'état hétérozygote

- Consanguinité?
- Issus de 2 villages distants de 50 kms
- Conseil génétique

Cas N°2: Me M...

- Née en 1959
- Début des symptômes rapporté au début des années 2000 (40 ans)
 - Trouble de l'équilibre, entorses et chutes
- Enfance: difficultés course de vitesse et monter à la corde



- Examen: steppage modéré bilatéral
- Marche sur la pointe et talons impossible
- Ne se relève pas de la position accroupie
- Ataxie proprioceptive
- Équin droit
- Déficit distal: triceps suraux 2/5, JA 2/5
- Membres sup: RAS
- Sensibilité: hypoesthésie épicrotique et nociceptive jusqu'aux genoux
- ROT vifs en rotulien, abolis en achilléens
- RCP indifférents

Mme M

Etudes CM	Conductions Motrices						Onde F	
	Lat ms	Amp mV	Amp% %	Surf.% %	Dist mm	VC m/s	F% %	F-M ms
Côté / Nerf								
G Fibulaire prof-CEO								
Chevill	5,5	0,4						
< col	12,8	0,4	6	42	280	38,4		
G Median								
Poignet	3,0	8,0						
Coude	8,2	7,2	-9	-8	230	44,2		
D Tibial Postérieur								
Chevill	8,8	0,2						
G Tibial Postérieur								
Chevill	8,0	0,2						

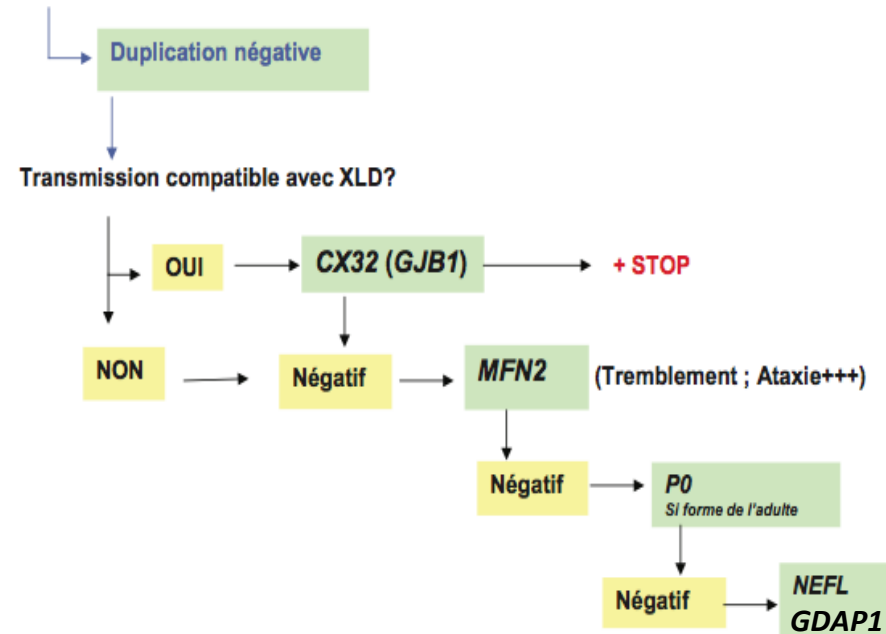
Etudes CS	Segment = S	Conductions Sensitives				
		Lat ms	^Lat ms	Amp μV	Surface μV.ms	Dist mm
Côté / Nerf						
G Fibulaire superf						
1/3extj - Chevill						
G Median						
Pouce - Poignet	1,9	2,4	10	5		
Majeur - Poignet	2,1	2,7	11	5		
G Sural						
< emerg - mal.ext						

Effondrement des amplitudes motrices aux membres inférieurs
 Potentiels sensitifs abolis aux membres inf
 Vitesses limite basses (perte axonale)
 Tracés neurogènes aux membres inférieurs

CMT2 (dominant et axonal)

CMT2-formes DOMINANTES

Analyse du locus 17p11.2



Discuter:

- **RAB7** Troubles trophiques ++
- **GARS** Atteinte mains+++ , formes à prédominance motrice
- **LMNA** Seulement si signes associés évocateurs, dans ce cas criblage de tout le gène
- **HSPB1, HSPB8**
- **SPTLC1** Troubles trophiques ++ (pas de labo en France -> envoi groupé à V. Timmermann ?)

PMP22 –
MPZ –
GJB1 –
MFN2 –
GDAP1 –
NEFL –

Comment aller plus loin?

- Examen: steppage modéré bilatéral
- Marche sur la pointe et talons impossible
- Ne se relève pas de la position accroupie
- Ataxie proprioceptive
- Équin droit
- Déficit distal: triceps suraux 2/5, JA 2/5
- Membres sup: RAS
- Sensibilité: hypoesthésie épicrotique et nociceptive jusqu'aux genoux
- ROT très vifs en rotulien, abolis en achilléens
- RCP indifférents

→ Syndrome pyramidal

Les maladies de Charcot-Marie-Tooth: signes associés

Signes associés

- Atrophie optique: MFN2, PRPS1
- Ophthalmoplégie: EGR2
- Paralyse des cordes vocales: GDAP1, TRPV4
- Scoliose: SH3TC2
- Syndrome pyramidal: MFN2, MPZ, HSPB1, HSPB8
- Nystagmus, ataxie cérébelleuse: SURF1
- DMLA, hyperélasticité cutanée: fibuline 5 (FBLN5)
- Glomérulosclérose (insuff rénale): IFN2 (inverted formin 2)

CMT2F

- HSPB1: mutation c.523C>T, p.Gln175*
hétérozygote
- Retrouvée chez son père et sa tante
- *Rossor et al 2012, p.Glu175**

Cas N°3

- Homme de 75 ans , ancien guide de haute montagne, très bon état général,
- consulte pour troubles de la marche lentement progressif depuis 7 ans,
- Examen:
 - steppage et amyotrophie distale MI,
 - Hypoesthésie en socquettes mais aucune plainte subjective ni douleur ni paresthésies ou brûlures gênantes,
- Pas de symptômes aux MS,
- Évolution très lente, peu évolutive

NORMES				
MOTEUR			SENSITIF	
	AMPLITUDES	VITESSES		AMPLITUDES
	En mV	En m/s		En µV
Fibulaire	> 2	> 42		> 8
Tibial	> 5	> 42	Sural	> 8
Median	> 5	> 48		> 8
Ulnaire	> 6	> 48		> 8
			Radial	> 15

EMG: «très malade».

MOTEUR			SENSITIF	
	AMPLITUDES	VITESSES		AMPLITUDES
	En mV	En m/s		En µV
Fibulaire	NO/NO	NO/NO		NO/NO
Tibial	NO/NO	NO/NO	Sural	NO/NO
Median	3/4	41/44		2/3
Ulnaire	5/5	48/47		5/4
			Radial	7/8

Ondes F et LD allongées en rapport avec les vitesses,
Salves pseudo-myotoniques et potentiels lents de dénervation dans les
JA +++

MOTEUR			SENSITIF	
	AMPLITUDES	VITESSES		AMPLITUDES
	En mV	En m/s		En µV
Fibulaire	NO/NO	NO/NO		NO/NO
Tibial	NO/NO	NO/NO	Sural	NO/NO
Median	3/4	41/44		2/3
Ulnaire	5/5	48/47		5/4
			Radial	7/8

- Bilan étiologique négatif, dont biopsie nerveuse,
- Discordance clinico-électrique ++++
- Profil PN axonale ancienne, et très lentement évolutive type « héréditaire » (maladie de Charcot-Marie-Tooth)
- A rechercher: pieds creux, ATCD de crampes ou entorses à répétition plus jeune, notion familiale ...
- Chez le patient: pas d'ATCD, enfance: RAS, pas de déformation orthopédique
 Biologie moléculaire: PMP22 –; MPZ –; GJB1 –; MFN2 –; GDAP1 –; NEFL –
 Faut-il aller plus loin?

Concept de CMT Like

- Maisonobe T, Viala K, Fournier E, Léger JM, Bouche P. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy of late onset : identification of a CMT like form. Neurology 2004 ; A222 (Suppl. 3) : P03.082. (AAN)
- Présentation clinique:
 - Patients > 65 ans, pas d'ATCD familial
 - Déficit moteur distal (steppage, amyotrophie)
 - Peu de trouble sensitif à l'examen
 - ENMG « très malade » (sensitifs++)
 - Pas de signes orthopédiques
 - Évolution très lentement progressive
- Rôle de la mitochondrie?

L'essentiel à retenir

- Début « ressenti » à tout âge
- **Interrogatoire+++**: enfance, crampes anciennes, entorses, sport à l'école (sprint, saut en hauteur...)
- Examen clinique:
 - Signes orthopédiques
 - **contraste entre l'atrophie et le retentissement fonctionnel modeste**
 - Signes associés (atrophie optique, sd pyramidal, cordes vocales...)
- ENMG: **discordance électro-clinique**
- Concepts CMT spinaux, CMT-like
- Futur: séquençage haut débit « exome »