

Classification et diagnostic des neuropathies héréditaires



31.01.2019



Philippe Manceau
Service de Neurologie
Hôpitaux Universitaires de Paris-Seine Saint Denis
philippe.manceau@aphp.fr

ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS

Hôpitaux Universitaires

Avicenne Paris-Seine Saint-Denis

Qu'entend-on par neuropathie héréditaire ?

1. Maladie de Charcot-Marie-Tooth

2. Neuropathie héréditaire par hypersensibilité à la pression

3. Neuropathie amyloïde familiale

4. Neuropathies et ataxies cérébelleuses génétiques

5. Neuropathies métaboliques (maladies de surcharge, mitochondriopathies,...)

1. Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Watermark PDF
AS de Piquette 2019

Historique : 86, année (n)e(u)ro(pa)t(h)ique

SUR UNE FORME PARTICULIÈRE
D'ATROPHIE MUSCULAIRE PROGRESSIVE
SOUVENT FAMILIALE
DÉBUTANT PAR LES PIEDS ET LES JAMBES
ET ATTEIGNANT PLUS TARD LES MAINS
Par J.-M. CHARCOT et P. MARIE

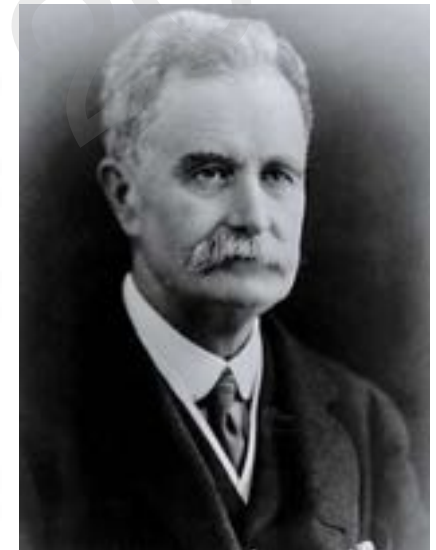
La Revue de Médecine 1886; 6:96-138



THE
PERSONAL TYPE
OF
PROGRESSIVE MUSCULAR ATROPHY

BY
HOWARD H. TOOTH, M.A., M.D., M.R.C.P.
OF ST. JOHN'S COLLEGE,
OXFORD

LONDON:
H. K. LLOYD, 25, AVONDALE STREET, W.C.
1919



Epidémiologie des CMT

Neuropathie héréditaire sensitivo-motrice la plus fréquente

Neuro
epidemiology

Systematic Review

Neuroepidemiology 2016;46:157-165
DOI: 10.1159/000443706

Received: July 5, 2015
Accepted: December 27, 2015
Published online: February 6, 2016

Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review

Lidiane Carine Lima Santos Barreto Fernanda Santos Oliveira
Paula Santos Nunes Iandra Maria Pinheiro de França Costa
Catarina Andrade Garcez Gabriel Mattos Goes Eduardo Luis Aquino Neves
Jullyana de Souza Siqueira Quintans Adriano Antunes de Souza Araújo

Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Rua Cláudio Batista S/N, Bairro
Sanatório, Aracaju, SE, Brazil

Prévalence :

- 9,7/100.000 (Serbie)
- 82,3/100.000 (Norvège)

CMT 1 : 37,6 à 84 %

CMT 2 : 12 à 35,9 %

A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland

Neurology® 2017;88:304-313

Stela Lefter, MD
Orla Hardiman, MD
Aisling M. Ryan, PhD

Prévalence :

- 10,52/100.000 (Irlande)

Sémiologie des CMT

- Déficit moteur et **amyotrophie progressive des extrémités**
- Troubles sensitifs distaux de même topographie
- **↘ ou abolition des ROTs**



- **Symptômes orthopédiques :**
 - **Pieds creux**
 - **Scoliose**
 - Entorses à répétition



- Difficultés à la course
- **Evolution chronique et lentement progressive**
- **Recherche de signes associés**

Éléments de classification des CMT

1.

Mode de transmission : importance de l'arbre généalogique

- autosomique dominant
- autosomique récessif
- lié à l'X

2.

ENMG (discordance clinico-électrophysiologique) : VCM du nerf médian :

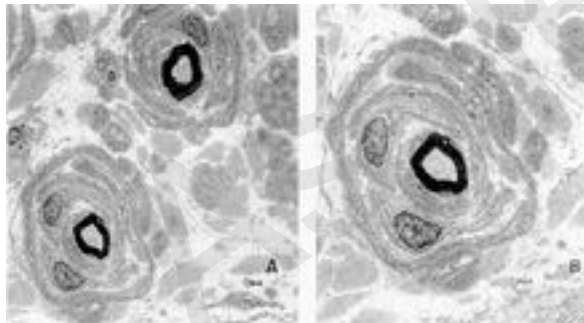
- CMT 1 : forme démyélinisante : $VCM < 35 \text{ m.s}^{-1}$;
- CMT 2 : forme axonale : $VCM > 45 \text{ m.s}^{-1}$;
- CMT I : forme intermédiaire : $35 \text{ m.s}^{-1} < VCM < 45 \text{ m.s}^{-1}$

3.

Biopsie nerveuse :

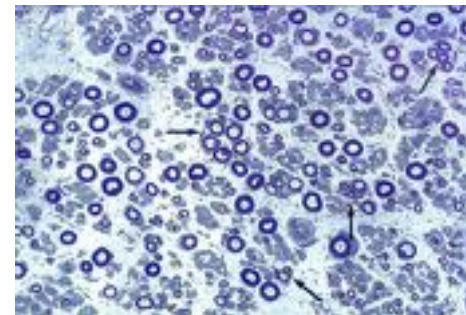
CMT démyélinisant

- Bulbes d'oignon
- Hypomyélinisation



CMT axonal

- Perte en fibres myélinisées
- Faisceaux de régénération



Classification

Maladie de Charcot Marie Tooth

↓
Forme dominante

↓
Forme récessive

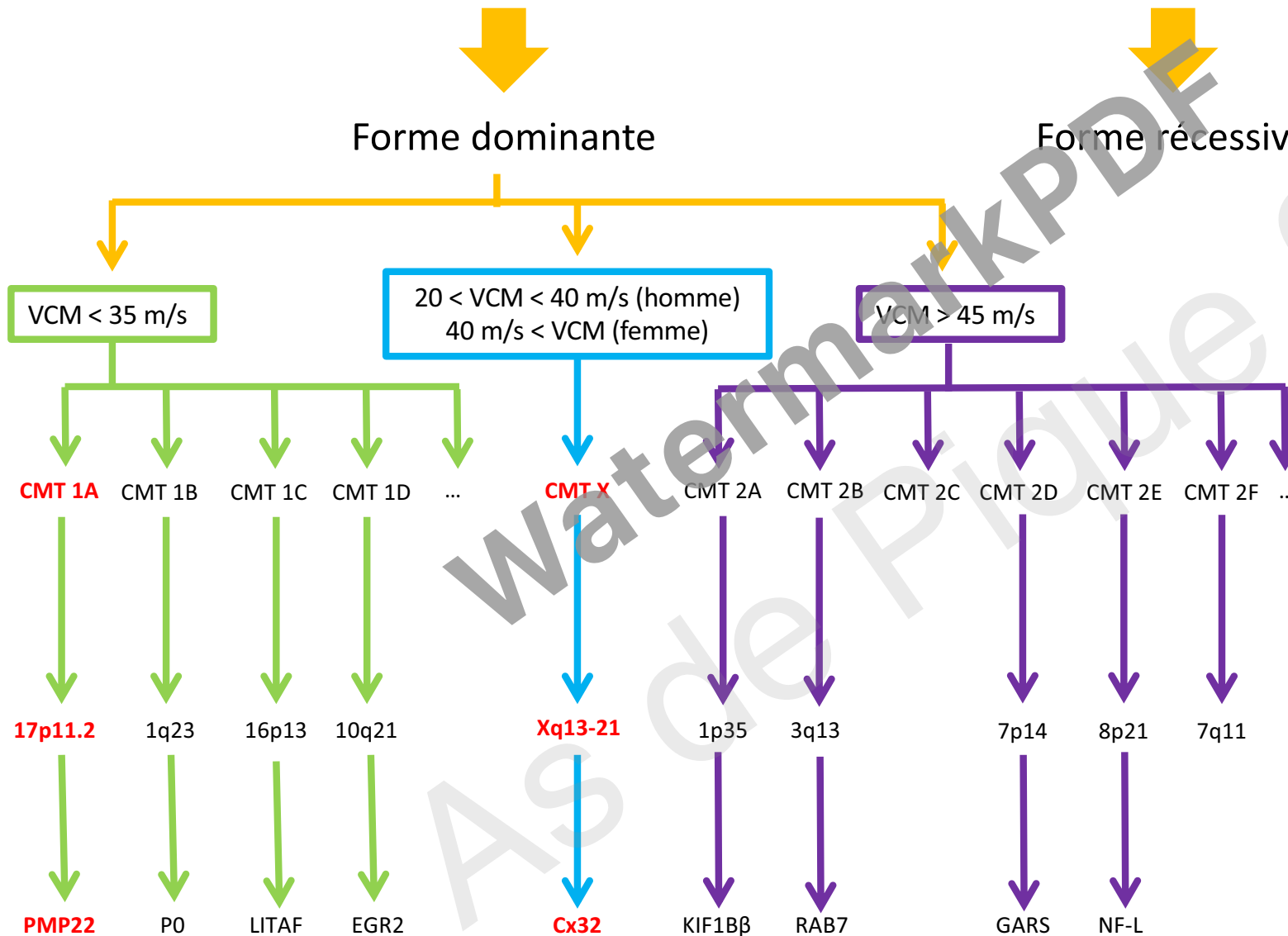
WatermarkPDF
AS de Pique 2019

Classification

Maladie de Charcot Marie Tooth

Forme dominante

Forme récessive

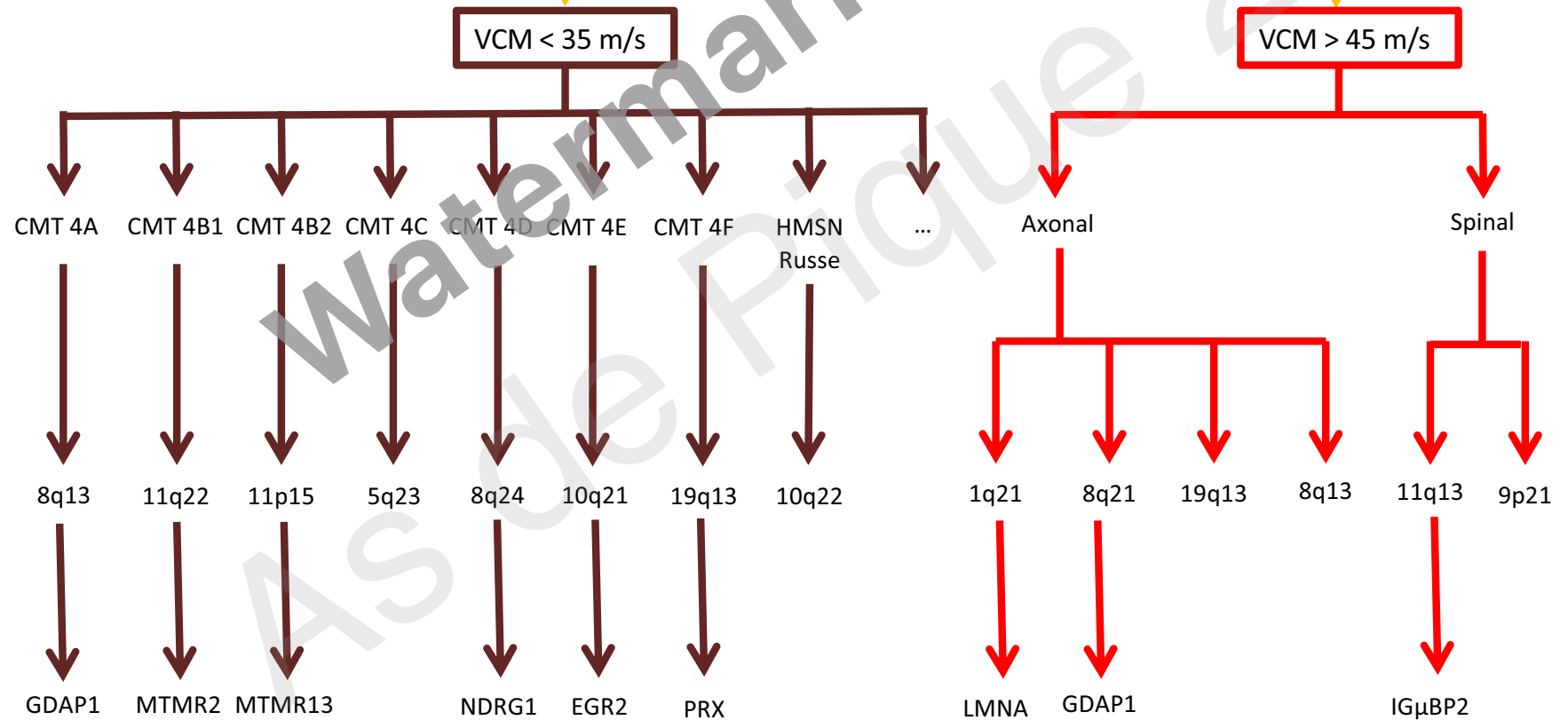


Classification

Maladie de Charcot Marie Tooth

Forme dominante

Forme récessive



Le séquençage haut débit : des éléments de classifications obsolètes ?

Identification de plus de 90 gènes impliqués dans les CMT

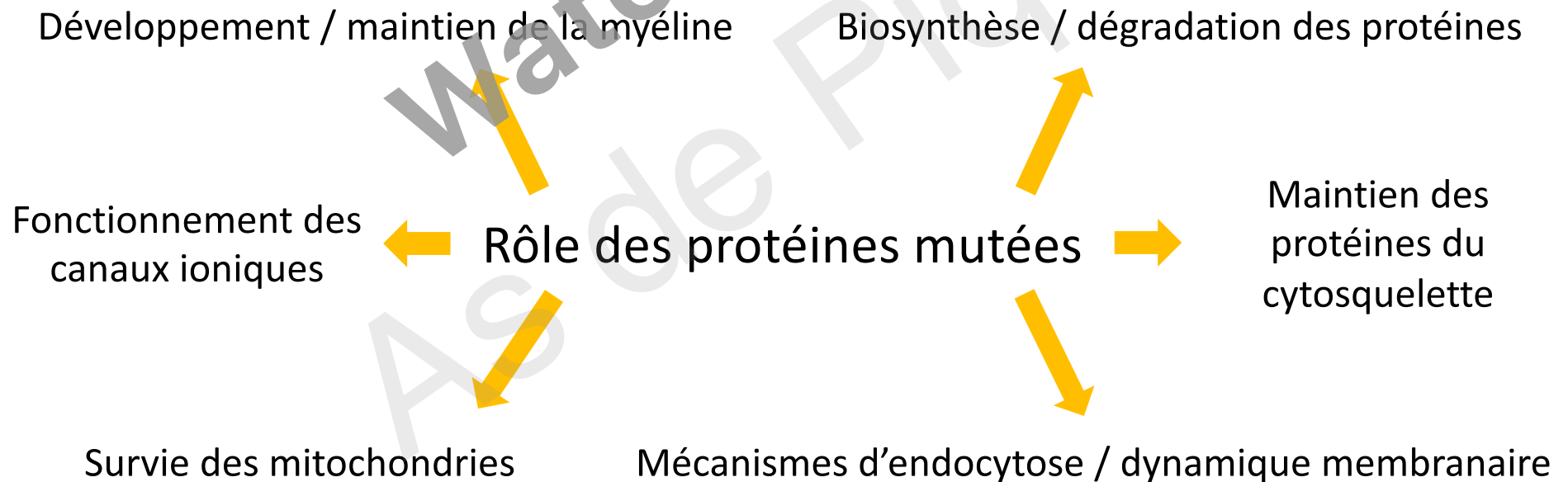
Méthodes diagnostiques :

- 1/ Recherche d'une délétion ou duplication du gène PMP22
- 2/ Etude ADN sur panel de gènes

Braathen GJ et al, Eur J Neurol 2011; 18(1):39-48
Karadima G et al, Clin Genet 2011; 80(5):497-9

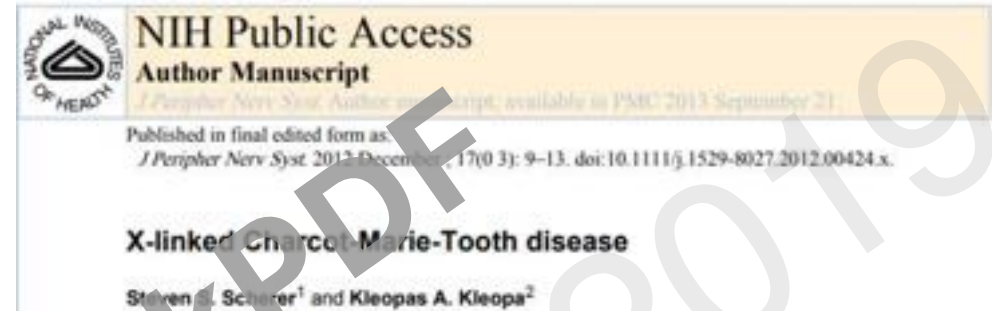
Solution diagnostique moléculaire : 60 % des CMT :

- CMT démyélinisants : 95 %
- CMT intermédiaires : 60 %
- CMT axonaux : 20-30 %



Maladie de Charcot-Marie-Tooth lié à l'X

- **Age de début** : homme < femme
- **Absence de transmission père-fils**
- Atteinte souvent **sévère des mains**
- **Evolution plus sévère : homme > femme** : après 20 ans d'évolution :
 - Asymptomatique : 10 % des hommes, 30 % des femmes
 - Trouble de la marche invalidant : 60 % des hommes, 20 % des femmes
- **Caractéristiques des VCM du nerf médian** :
 - Chez l'homme : $20 \text{ m.s}^{-1} < \text{VCM} < 40 \text{ m.s}^{-1}$
 - Chez la femme : $40 \text{ m.s}^{-1} < \text{VCM}$
- Atteinte possible de la SB encéphalique
- **Aspect histologique** : mixte (démyélinisation et dégénérescence / faisceaux de régénération)



2. Neuropathie héréditaire par hypersensibilité à la pression

Watermark PDF
AS de Piquette 2019

Présentation clinique

- **Episodes transitoires, récurrents et indolores de déficit moteur et/ou sensitif d'un tronc nerveux**

van Paasoen et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:38
<http://www.orphjrd.com/content/9/1/38>



REVIEW

Open Access

PMP22-related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies

Esther Helen Paasoen^{1*}, Annelie J van der Kooij², Karin Y van Spaendonck-Zwarts¹, Camiel Verhamme³, Frank Baas⁴ and Wilianne de Visser²

- **Début** : 1^{ère}-3^{ème} décennie (70% des patients)
- Facteur déclenchant : **compression externe** (SPE, médian, radial, ulnaire)
- **Récupération** :
 - en plusieurs jours ou mois
 - le + souvent complète (déficit moteur résiduel dans 10 % des cas)

Aspects cliniques et génétique

- **Examen physique :**
 - le + souvent normal
 - aréflexie achilléenne / globale / pieds creux / déficit résiduel
- **Présentation atypique** chez 15 % des sujets (mononeuropathie progressive, polyneuropathie sensitivo-motrice progressive, etc)
- **Mode de transmission :** autosomique dominant
- **Pénétrance incomplète :** 25 % des sujets porteurs asymptomatique toute leur vie
- **Génétique :** délétion de la région 17p11.2 contenant le gène PMP 22

3. Neuropathie amyloïde familiale

Watermark PDF
AS de Piquette 2019

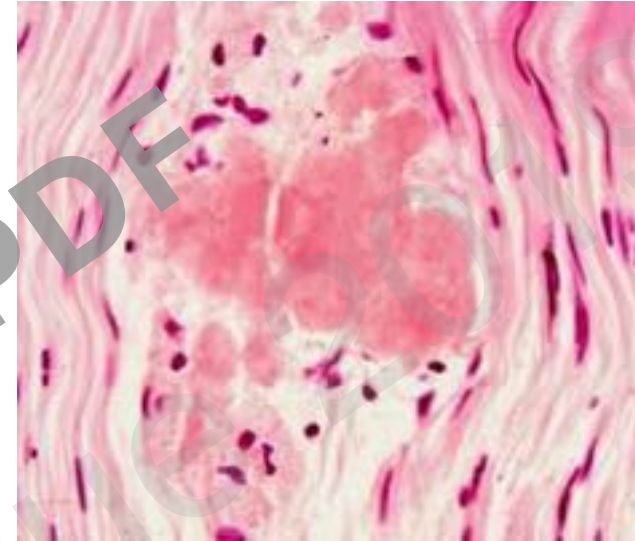
Présentation clinique

- **Description historique** : Andrade, 1952
- **Polyneuropathie sensitive** > motrice touchant MI puis MS
- **Atteinte des petites fibres** :
 - **Atteinte thermo-algique**
 - **Dysautonomie**
- **Atteinte extra-neurologique** :
 - **Cardiaque** : trouble du rythme, trouble de la conduction, cardiomyopathie
 - **Oculaire** : atteinte du vitré
 - **Rénale**

A PECULIAR FORM OF PERIPHERAL NEUROPATHY
FAMILIAR ATYPICAL GENERALIZED AMYLOIDOSIS WITH SPECIAL INVOLVEMENT
OF THE PERIPHERAL NERVES
BY
GEORGINO ANDRADE

Aspects diagnostiques et thérapeutiques

- **Histologie** (nerf, peau, glande salivaire) :
 - Coloration par le Rouge Congo (dépôts amyloïdes)
 - Biréfringence en lumière polarisée
 - Dépôt d'une protéine fibrillaire β plissée dans les espaces extracellulaires
- **Mode de transmission** : autosomique dominant
- **Protéines impliquées** :
 - transthyrétine (mutation Val30Met) +++
 - gelsoline
 - apolipoprotéine A1
- **Traitement** : Transplantation hépatique



4. Neuropathies et ataxies cérébelleuses génétiques

Watermark PDF
AS de Piquette 2019

Ataxies cérébelleuses génétiques et neuropathies

Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond

Alexandra Durr

Lancet Neurol 2010; 9: 885-94

Ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes : Ataxies spino-cérébelleuses (SCA)

- **Maladie génétique à expansion de triplet CAG (polyglutamine)**
- **SCA + neuropathie :**
 - **SCA 3** (petite expansion de triplet)
 - **SCA 4**
 - **SCA 18** (sensitivo-motrice)
 - **SCA 25** (sensitive)

Ataxies cérébelleuses génétiques et neuropathies

Ataxies cérébelleuses autosomiques récessives :

- **Neuropathie sensitivo-motrice axonale :**
 - ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1 et 2
 - ataxie télangiectasie
 - ataxie spastique autosomique récessive de Charlevoix-Saguenay (ARSACS)
- **Neuronopathie sensitive pure :**
 - ataxie de Friedreich
 - ataxie avec déficit en vitamine E (AVED)
 - abetalipoprotéinémie (ABL)



Ataxies cérébelleuses liées à l'X :

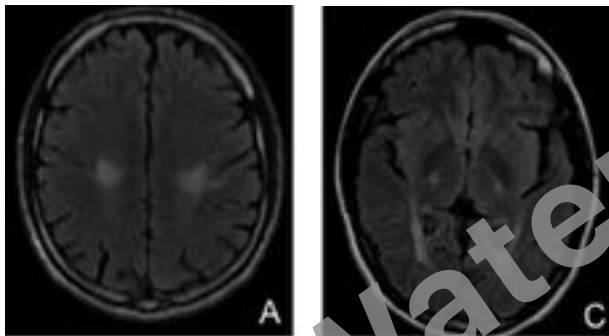
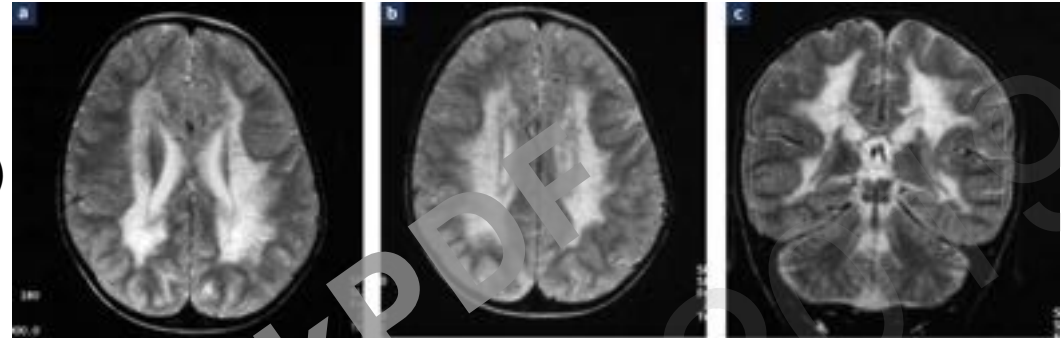
- **FXTAS** (Fragile X Tremor Ataxia Syndrome) : possible neuropathie axonale

5. Neuropathies métaboliques

Watermark PDF
AS de Piquette 2019

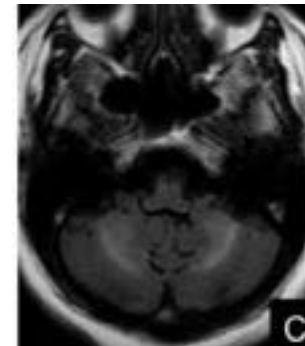
Neuropathies et maladies de surcharge

Leucopathie périventriculaire :
Leucodystrophie métachromique (arylsulfatase A)



Anomalie des faisceaux pyramidaux :
Maladie de Krabbe (galactocérébrosidase)
Adrénoleucodystrophie (acide gras à très longue chaîne)

Anomalie des noyaux dentelés :
Xanthomatose cérébro-tendineuse (dosage du cholestanol)



+ Maladie de Refsum (acide phytanique)

Neuropathies et mitochondriopathies

- **SANDO** : Syndrome d'Ataxie Neuropathie sensitive-Dysarthrie-Ophthalmoplégie (mutation POLG1 ou TWINKLE)
- **MNGIE** : Mitochondrial NeuroGastrointestinal Encephalomyopathy (mutation de la Thymidine Phosphorylase)
- **NARP** : Neurogenic weakness, Ataxia, Retinitis Pigmentosa

Conclusion

- Neuropathies héréditaires : **maladies rares de début précoce**
- **La plus fréquente : maladie de Charcot Marie Tooth**
- **Éléments clés** du diagnostic de neuropathie héréditaire :
 - **arbre généalogique** (mode de transmission)
 - **données ENMG**
 - biopsie nerveuse
 - **analyse génétique** (séquençage haut débit)

• **La neuropathie est-elle isolée ?**

OUI :

CMT (la plupart)

NON :

- Neuropathie amyloïde familiale
- Ataxies cérébelleuses génétiques
 - Maladies de surcharge
 - Mitochondriopathies



AS de Pratique 2019