

LES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES HEREDITAIRES

TAZIR M, BELLATACHE M, NOUIOUAS.

*Service de Neurologie et Laboratoire de Recherche en Neurosciences,
CHU Mustapha Bacha, Université d'Alger, Alger.*

RÉSUMÉ :

Les neuropathies périphériques héréditaires comprennent les neuropathies héréditaires motrices et sensibles (HMSN) ou maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT), les neuropathies motrices héréditaires (HMN) et les neuropathies héréditaires sensibles et dysautonomiques (HSAN). Ces trois entités sont caractérisées par l'évolution chronique et progressive de la neuropathie et sont classées sur des bases cliniques, électrophysiologiques et génétiques. Malgré la diversité génétique, il est possible d'établir une distinction entre HMSN qui comportent des troubles moteurs et sensitifs et les HSAN où prédominent les manifestations sensibles et dysautonomiques et les HMN dans lesquelles seules les fibres motrices sont atteintes. Les progrès récents dans les domaines de la génétique moléculaire et la biologie cellulaire ont révolutionné nos connaissances sur les neuropathies héréditaires, sachant que plus de 75 gènes associés aux CMT ont été identifiés et une vingtaine d'anomalies génétiques sont en relation avec les HMN et HSAN.

Mots clés : Neuropathies héréditaires motrices et sensibles, Maladie de Charcot-Marie-Tooth, Neuropathies héréditaires motrices, Neuropathies héréditaires sensibles et dysautonomiques.

ABSTRACT : HEREDITARY PERIPHERAL NEUROPATHIES

Hereditary peripheral neuropathies include the hereditary motor and sensory neuropathies (HMSN) or Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), the hereditary motor neuropathies (HMN) and the hereditary sensory and autonomic neuropathies. They are characterized by chronic and progressive evolution and classified on clinical, electrophysiological and genetic bases. These three conditions could be clinically distinguished by the presence of motor and sensory signs in HMSN, the predominance of sensory and autonomic signs in HSAN, and only motor signs in HMN. Great advances in molecular genetics and cellular biology have identified more than 75 genes associated with CMT diseases and more than twenty modified genes in relation with HMN and HSAN.

Key words : Hereditary Motor and Sensory Neuropathies, Charcot-Marie-Tooth disease, Hereditary Motor Neuropathies, Hereditary sensory and autonomic neuropathies.

INTRODUCTION

Les neuropathies périphériques héréditaires sont les pathologies héréditaires du système nerveux périphérique les plus fréquentes, et réalisent un groupe hétérogène sur le plan clinique et génétique.

Cet article se focalise sur les neuropathies héréditaires pures, celles-ci incluent les neuropathies héréditaires motrices et sensitives ou HMSN (Hereditary Motor Sensory Neuropathy) ou maladie de Charcot-Marie-Tooth, les neuropathies héréditaires motrices ou NHM (Hereditary Motor Neuropathy) connues aussi sous le nom d'Amyotrophies Spinales Distales ou DSMA (Distal Spinal Muscular Dystrophies), et les neuropathies héréditaires sensitives et dysautonomiques ou HSAN (Hereditary Sensory Autonomic Neuropathy). Toutes ces entités partagent le caractère chronique et progressif de la neuropathie. Malgré la diversité clinique et génétique, il est possible de distinguer les HMSN ou CMT qui comportent des troubles moteurs et sensitifs, des HSAN où prédominent les manifestations sensitives et dysautonomiques et des HMN dans lesquelles seules les fibres motrices sont atteintes.

Les progrès récents dans les domaines de la génétique moléculaire et la biologie cellulaire ont révolutionné nos connaissances sur les neuropathies héréditaires, sachant que plus de 75 gènes associés aux CMT ont été identifiés et une vingtaine d'anomalies génétiques sont en relation avec les HMN et HSAN.

LES NEUROPATHIES HEREDITAIRES MOTRICES ET SENSITIVES OU MALADIE DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

Les HMSN ou CMT sont les maladies neurodégénératives du système nerveux périphérique les plus courantes avec une fréquence variable dans les différentes populations.

En 1886, des cas de neuropathies héréditaires, se manifestant par une faiblesse et une atrophie distales des membres inférieurs, ont été décrits presque simultanément par un médecin anglais Tooth et les français Charcot et Pierre Marie d'où l'éponyme de ce syndrome. Cliniquement la maladie de Charcot Marie Tooth est caractérisée par une perte progressive de la motricité avec amyotrophie et de la sensibilité distale associée à des déformations des pieds en pieds creux et des orteils en marteau. Deux sous types majeurs ont été distingués : démyélinisant (CMT1) et axonal (CMT2). Les patients étaient diagnostiqués HMSN type I (ou CMT1) quand la vitesse de conduction motrice (VCM) du nerf médian était inférieure à 38 m/s. La biopsie nerveuse dans ces cas avait montré des aspects histologiques de démyélinisation et remyélinisation connus sous le nom de formations en bulbes d'oignons, contrairement aux HSMN type II qui étaient défini par une vitesse de conduction motrice du nerf médian supérieure à 38 m/s. La biopsie nerveuse dans ce cas avait révélé une dégénérescence axonale sans formations en bulbes d'oignon [1,2]. L'étude électrophysiologique demeure le premier examen à réaliser pour le diagnostic et la classification des CMT. Les maladies de CMT1 et CMT2 sont classiquement transmises selon le mode autosomique dominant, cependant des formes autosomiques récessives ou liées à l'X sont de plus en plus décrites. Les formes dominantes sont plus fréquentes aux États Unis, en Europe de l'ouest et au Japon, alors que dans d'autres pays comme ceux du bassin méditerranéen et notamment d'Afrique du Nord, où la prévalence des mariages consanguins est élevée, les formes autosomiques récessives peuvent représenter plus de 50 % des cas [3,4].

L'étude génétique des CMT a débuté en 1991 avec l'identification d'une duplication de 1,4 Mb dans le chromosome 17 conte-

nant le gène PMP22 (protéine myélinique périphérique 22) qui est à l'origine, pour une grande part, des formes CMT1 [5, 6]. Depuis ce temps il y a eu des progrès supplémentaires importants ayant permis la compréhension des bases moléculaires de nombreuses formes de CMT. En effet de très nombreux gènes sont actuellement connus comme étant impliqués dans les CMT, ce qui a conduit à une meilleure connaissance de la physiopathologie de ces affections et de la biologie cellulaire du système nerveux périphérique.

1. Phénotype classique des CMT et classification

Comme indiqué précédemment, les CMT sont un groupe hétérogène cliniquement et génétiquement, l'âge de début, l'évolution clinique et les résultats électrophysiologiques étant variables selon les différentes formes clinico-génétiques. Dans la majorité des cas, l'évolution des troubles est lente avec un âge de début habituellement dans la première ou deuxième décennie. Le phénotype commun comprend un steppage à la marche, des pieds creux, une hypoesthésie distale et une amyotrophie distale des membres inférieurs donnant l'aspect de « jambes de coq ». Les membres supérieurs sont atteints plus tardivement avec une amyotrophie progressive pouvant aboutir à un aspect de « mains en griffe ». L'examen neurologique révèle une diminution ou abolition des réflexes avec une atteinte motrice distale marquée et sensitive distale plus discrète. La palpation des nerfs périphériques (ex : nerf ulnaire au coude) peut révéler une hypertrophie. La marche et la stabilité sont habituellement affectées en raison des troubles proprioceptifs et des déformations squelettiques (pieds creux et orteils en marteau). L'étude des conceptions nerveuses permet de classer les CMT en formes démyélinisantes, intermédiaires ou axonales. Les VCN des membres supérieurs et les Amplitudes des Potentiels d'action musculaire (CMAP) ainsi que les potentiels sensitifs sont nécessaires alors que les nerfs des membres inférieurs sont souvent inexcitables. Comme il a été mentionné plus haut, lorsque la VCM du médian est inférieure 38 m/s la forme démyélinisante ou CMT1 est diagnostiquée, alors qu'une VCM du nerf médian supérieure 38 m/s associée à des CMAP réduites avec absence des potentiels d'action sensitifs conduisent au diagnostic de la forme axonale ou CMT2. La forme intermédiaire ou CMT1 est diagnostiquée quand la VCM du médian est >30 et 50m/s (en pratique, ces chiffres peuvent aller au-delà de ces limites). L'électromyographie de détection met en évidence des signes de dénervation chronique diffus aux quatre membres.

D'autres formes plus sévères avec un début précoce et des signes électrophysiologiques de démyélinisation profonde (VCM médian < 15m/s) étaient classées HSMN III (CMT3) et désignées par « Syndrome de Dejerine-Sottas » (DSS) et « Neuropathie avec Hypomyélinisation Congénitale » (CHN). Actuellement la plupart des auteurs considèrent que ces deux entités font partie du large spectre des neuropathies héréditaires motrices et sensitives. Actuellement, la sévérité de la neuropathie peut être évaluée par le score CMT comportant 9 paramètres cliniques et électrophysiologiques [7]. Ce score permet de suivre l'évolution de cette neuropathie chronique. La classification des CMT est également basée sur le mode de transmission génétique. CMT1 et CMT2 sont de transmission autosomique dominante, CMT X est liée à l'X. Les formes autosomiques récessives sont classées CMT4 ou ARCMT1 pour les formes démyélinisantes et ARCMT2 pour les formes axonales ; sachant qu'une transmission autosomique récessive est fortement suspectée lorsqu'il y a au moins deux enfants atteints d'une même fratrie issue de parents consanguins indemnes.

Ces différentes formes de CMT sont subdivisées selon l'ano-

malie génétique constatée. Actuellement, il y a plus de 75 gènes identifiés dont la mutation peut entraîner un phénotype CMT. Cependant, des études récentes ont montré qu'environ 90 % des diagnostics moléculaires, dans les populations occidentales, concernaient des mutations ou réarrangements dans les gènes PMP22 (CMT1A et HNPP), GJB1 (CMTX1), MPZ (CMT1B) et MFN2 (CMT2A) dans l'ordre décroissant de fréquence, alors que les mutations des autres gènes sont relativement beaucoup plus rares [8, 9]. Dans les formes axonales les mutations des gènes LMNA et GDAP1 se sont révélées relativement fréquentes dans les populations Maghrébines et du bassin méditerranéen [10]. Certains patients avec des tableaux de neuropathies congénitales (DSS ou CHN) peuvent avoir des mutations dans les gènes dominants ou récessifs tels que MPZ, PMP22, EGR2, GDAP1, MTPR2 et PRX [11].

Le diagnostic de neuropathie héréditaire est plus difficile à établir en l'absence d'histoire familiale ; néanmoins ce diagnostic est évoqué devant des troubles symétriques à début infantile ou juvénile d'une neuropathie distale lentement progressive associée à des pieds creux. L'électrodiagnostic contribue également au diagnostic en montrant une réduction uniforme de toutes les vitesses de conduction nerveuses, par opposition aux neuropathies acquises où les VCM sont réduites de façon asymétrique avec des signes de dispersion temporelle ou des blocs de conduction.

La biopsie nerveuse n'est pas recommandée dans les formes ADCMT1 et les CMT liés à l'X mais peut être considérée comme un moyen nécessaire pour mieux caractériser la neuropathie dans certaines formes non communes (CMT2 et ARCT) afin d'orienter les tests moléculaires.

En effet les anomalies histologiques peuvent être suffisamment caractéristiques de l'anomalie génétique sous-jacente, comme celles rencontrées dans les mutations MPZ, GJB1, MTMR2, PRX, FGD4 et LMNA.

En définitive, l'orientation des tests génétiques est avant tout basée sur le phénotype clinique, l'électrodiagnostic et le mode de transmission héréditaire. Un algorithme de diagnostic CMT devrait être basé en premier lieu sur l'étude électrophysiologique avec les vitesses de conduction nerveuse et l'électromyographie pour établir si la neuropathie est démyélinisante ou axonale, en second lieu sur l'histoire familiale et l'arbre généalogique de façon à déterminer si le mode de transmission héréditaire est AD, AR ou lié à l'X. Ces données permettent de planifier ensuite l'étude génétique par la recherche de mutations des gènes correspondants les plus fréquents, à savoir PMP22, GJB1, MPZ et MFN2 et pour notre région, LMNA et GDAP1, et de rechercher les plus rares, éventuellement, dans un deuxième temps. Des mécanismes et voies moléculaires très variés ont été mis en évidence dans les neuropathies héréditaires grâce au nombre élevés des gènes et protéines altérés identifiés. Les structures myéliniques, la dynamique mitochondriale, la régulation transcriptionnelle, le turnover protéique et le transport axonal sont ainsi impliqués dans les différentes formes de CMT, permettant d'explorer de nouvelles stratégies thérapeutiques, malgré leur très grande complexité physiopathologique (figure 1).

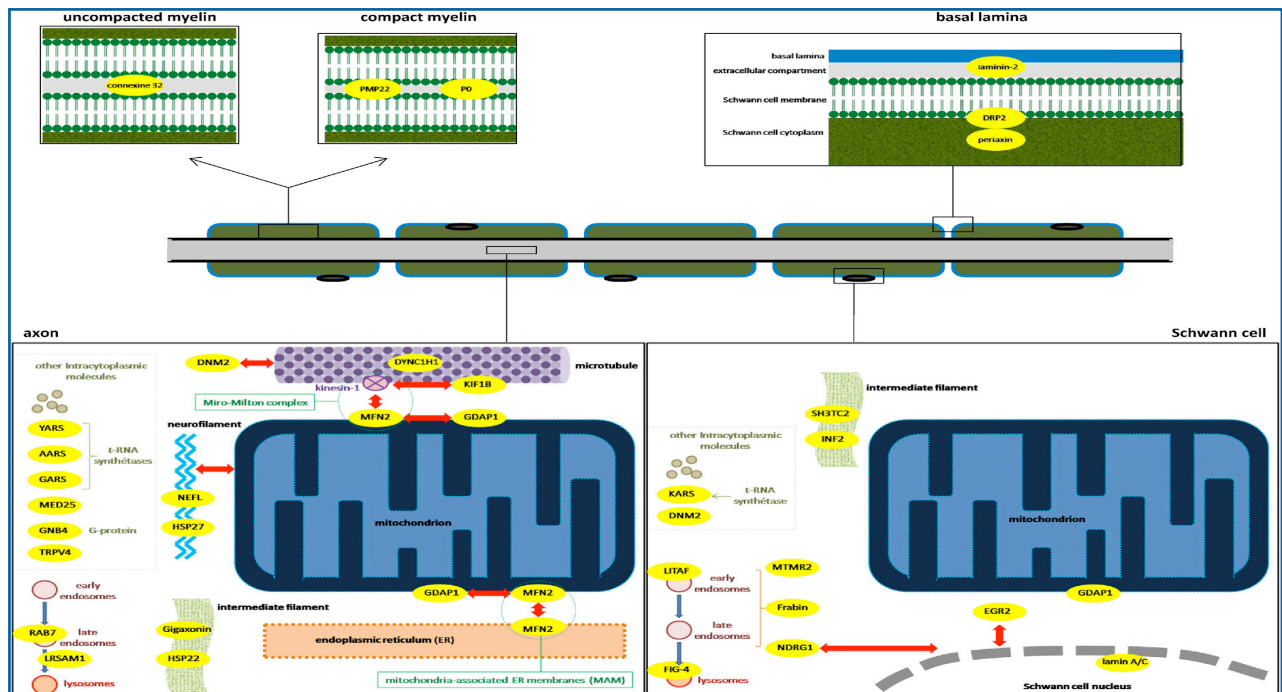


Figure 1. Localisations intra neurales des gènes associés aux neuropathies héréditaires [12].

(AARS = alanyl-tRNA synthetase ; DNM2 = dynamin 2 ; DRP2 = dystrophin-related protein 2 ; DYNC1H1 = cytoplasmic dynein 1 heavy chain 1 ; EGR2 = early growth response 2 ; FIG-4 = polyphosphoinositide phosphatase ; GARS = glycyl-tRNA synthetase ; GDAP1 = ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 ; GNB4 = guanine nucleotide-binding protein subunit beta-4 ; HSP22 = heat shock protein 22 = HSPB8 ; HSP27 = heat shock protein 27 = HSPB1 ; INF2 = inverted formin 2 ; KARS = lysyl-tRNA synthetase ; KIF1B= kinesin family member 1B ; LITAF = lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha factor ; LRSAM1 = leucine rich repeat and sterile alpha motif containing 1 ; MED25 = mediator of RNA polymerase II transcription subunit 25 ; MFN2 = mitofusin-2 ; MTMR2= myotubularin-related protein 2 ; NDRG1= N-myc downstream regulated 1 ; NEFL= neurofilament light polypeptide ; PMP22= peripheral myelin protein 22 ; P0= myelin protein zero = MPZ ; TRPV4 = transient receptor potential cation channel, subfamily V member 4 ; RAB7 = Ras-related protein Rab-7a ; SH3TC1 = SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2 ; YARS = tyrosyl-tRNA synthetases).

1.1. Caractéristiques cliniques et pathologiques des différentes formes de CMT

Les CMT autosomiques dominants (AD-CMT)

Les CMT dominants sont les formes les plus fréquentes en général, notamment dans les pays occidentaux.

- Les formes AD-CMT1 (démýelinisantes) sont les plus communes (80 % des cas). La plupart des patients ont un phénotype CMT classique avec une VCM sur le nerf médian inférieure à 38 m/s et des signes neuropathologiques comprenant une réduction importante des axones myélinisés et un aspect en « bulbes d'oignon » des cellules de Schwann (neuropathie hypertrophique) entourant des axones entourés d'une myéline fine (figure 2). A l'heure actuelle les sous-types CMT1 sont classés de CMT1A à CMT1F (Tableau I). Une nouvelle classification proposant de remplacer les lettres par le nom du gène impliqué a été publiée par Mathis et al [13].

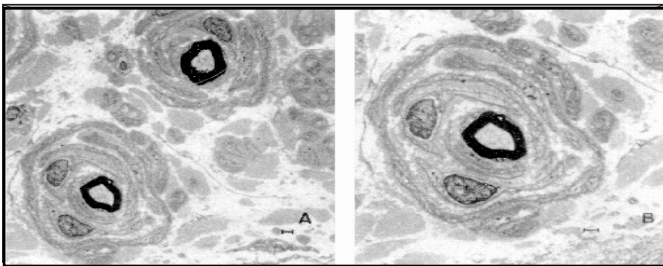


Figure 2. ME. Aspect en « bulbes d'oignon » des cellules de Schwann (neuropathie hypertrophique) entourant des axones entourés d'une myéline parfois fine.

La plupart des patients AD-CMT1 ont un handicap bénin à modéré interférant peu avec une vie active, et peu d'entre eux évoluent vers la chaise roulante. Rarement le phénotype est sévère avec un tableau de neuropathie congénitale type DSS.

- Les formes AD-CMT2 (axonales) sont relativement fréquentes pouvant représenter le tiers des formes dominantes. La plus fréquente est CMT2A, liée au gène de la mitofusine (MFN2) dans laquelle on peut observer un phénotype CMT classique avec des VCM du nerf médian supérieure à 45 m/s, des potentiels sensitifs souvent absents, mais avec parfois des signes d'atteinte du système nerveux central comme des réflexes vifs, un signe de Babinski ou une atrophie optique. La biopsie nerveuse montre une raréfaction neuronale avec des signes de régénération (axonal sprouting), sans signe de démýelinisation. Des mutations ont été identifiées dans au moins 16 gènes permettant de les classer de CMT2A à CMT2Q (Tableau I). En dehors du CMT2A, les autres sous-types sont très rares. La plupart des malades des CMT2A sont sévèrement atteints et perdent la marche à l'âge adulte. Certaines formes de CMT2 comme CMT2C (TRPV4), CMT2D (GARS), CMT2F (HSPB1) et CMT2L (HSPB8) sont alléliques à certaines formes de neuropathies motrices héréditaires distales, confortant l'hypothèse d'un continuum entre CMT2 et HMN distales [13].

Les CMT liés à l'X

Les CMT liés à l'X sont suspectés lorsque la transmission père-fils est absente sur les arbres généalogiques et quand les patients males sont plus sévèrement atteints [14]. Quatre formes dominantes et récessives de CMT liés à l'X ont été décrites (Tableau I). CMTX1 liée à une mutation du gène GJB1, codant la connexine 32 (Cx32), est la forme la plus fréquente après CMT1A. Les autres formes de CMT liés à l'X sont beaucoup plus rares.

Tableau I. CMT autosomiques dominants.

Type	Gène	Age de début	Phénotype spécifique
CMT1 autosomiques dominants			
CMT1A	PMP22 Dup17p	Tout âge	Forme classique/DSD/CHN Hypertrophie des nerfs
CMT1B	MPZ	1 - 2 ^e décade	Plus sévère que CMT1. DSD/CHN/CMT2
CMT1C	LITAF	Enfance	Trouble de la marche. hypertrophie des nerfs. Surdité rare.
CMT1D	EGR2	1 - 2 ^e décade	Forme classique/DSD/CHN. Atteinte des nerfs crâniens
CMT1E	PMP22	Enfance	Surdité associée
CMT1F	NEFL	1-13 ans	CMT1 forme sévère à début précoce/ CMT2

CMT2 autosomiques dominants

CMT2A1	KIF1B	2 ^e décade	Atteinte sensitive, progression lente.
CMT2A2	Une famille MFN2	Enfance à 50 years	Atteinte proximale, atteinte distale prédominante. Atrophie optique, Atteinte centrale.
CMT2B	RAB7	2 ^e décade	Atteinte sensitive sévère. Ulcération des pieds, arthropathies. Amputations.
CMT2C	TRPV4	0-60 years	Formes précoces plus sévère. Atteinte des cordes vocales, diaphragmatique et respiratoire.
CMT2D	GARS	18 ans	Atteinte des membres supérieurs prédominante
CMT2E	NEFL	1 -3 ^e décade	Steppage important, Mains en griffe. Hyperkératose.
CMT2F	HSB1	Adulte	Forme classique/dHMN
CMT2G	12q12-q13.2	2 ^e décade	Forme classique
CMT2I	MPZ	Tardif	Forme classique
CMT2J	MPZ	Tardif	Cécité, anomalies pupillaire
CMT2K	GDAP1	Variable	Paralysie des cordes vocales, atteinte pyramidale
CMT2L	HSPB8	15-33 ans	Forme classique/dHMN
CMT2M	DNM2	1 - 2 ^e décade	Tremblement
CMT2N	AARS	15-50 ans	Forme classique
CMT2O	DYNC1H1	Enfance	Parfois dyslexie
CMT2P	LRSAM1	27-40 ans	Forme modérée, asymétrie
CMT2Q	DHTKD1	13-25 ans	Forme classique

CMT dominants liés à l'X

CMT X1	GJB1	1-2 ^e décade	Patients mâles sévèrement atteints.
CMT X5	PRPS1	Début infantile	Surdité occasionnelle Neuropathie légère à modérée. Surdité. Atrophie optique tardive.

CMT dominants Intermédiaires

DI-CMTB (CMT2M)	DNM2	1-2 ^e décade	CMT classique/avec neutropénie et cataracte précoce.
DI-CMTC	YARS	7-59 ans	CMT classique.
DI-CMTD	MPZ	30-50 ans	Atteinte clinique sévère.

AD, autosomique dominant ; AARS, alanyl-tRNA synthetase ; CHN, congenital hypomyelinating neuropathy ; DHTKD1, dhydrogenase E1 and transketolase domain-containing 1 ; DNM2, dynamin 2 ; DSD, Dejerine Sottas disease ; DYNC1H1, dynein cytoplasmic 1 heavy chain 1 ; Dup, duplication ; EGR2, early growth response 2 ; GARS, glycyl-tRNA synthetase ; GJB1, gap-junction protein β-1 ; HSPB1, heat shock 27-kDa protein 1 ; KIF1B, kinesin family member 1β ; LITAF, lipopolysaccharide-induced tumour necrosis factor ; LRSAM1, leucine-rich repeats and sterile alpha motif-containing 1 ; MFN2, mitofusine 2 ; MPZ, myelin protein zero ; NEFL, neurofilament light chain polypeptide 68kDa ; PMP22, peripheral myelin protein 22 ; PRPS1, phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1 ; RAB7, RAS-associated protein RAB7 ; TRPV4, transient receptor potential cation channel subfamily V member 4 ; YARS, tyrosyl-tRNA synthetase.

Les CMT intermédiaires

Les CMT autosomiques dominants intermédiaires (DI-CMT) sont caractérisés par un phénotype bénin à modérément sévère et des VCM du médian allant de 30 à 50 m/s (15). Les formes intermédiaires affectent la myéline et l'axone, ce qui met en exergue la relation étroite entre ces deux structures du nerf périphérique. Six formes cliniques ont été identifiées (Tableau I).

Les CMT autosomiques récessives

Les CMT autosomiques récessives (AR-CMT) sont fréquents dans les pays où les mariages consanguins sont fréquents (pays du pourtour méditerranéen, du Moyen-Orient et les populations Roms (ou Gitanes) d'Europe. La plupart des cas AR-CMT sont caractérisés par un début précoce de la maladie et une progression clinique rapide conduisant à des déformations orthopédiques (pieds varus équin, mains déformées Aran-Duchenne, et déformations vertébrales majeures) et un arrêt précoce de la marche. Les CMT autosomiques récessives comprennent des formes démyélinisantes (AR-CMT1 ou CMT4) avec des VCM <38m/s, et les formes axonales (AR-CMT2) avec des VCM >45m/s aux membres supérieures, des amplitudes réduites des potentiels moteurs ainsi que des potentiels sensitifs réduits ou absents aux quatre membres. La biopsie nerveuse dans les AR-CMT1 montre une démyélinisation importante avec parfois des anomalies spécifiques de la myéline et une perte axonale secondaire, alors que dans les AR-CMT2 les fibres myélinisées sont très réduites en nombre sans signes évidents de démyélinisation et remyélinisation ou de régénération axonale active.

Au plan génétique, plusieurs types d'ARCMT ont été identifiés

Tableau II. CMT autosomiques récessives.

Type	Gène	Age de début	Phénotype spécifique
AR-CMT1 / CMT4			
AR-CMT1A	GDAP1	Début < 2 ans	Sévère, progressive. Paralyse diaphragmatique et des cordes vocales.
AR-CMT1B1	MTMR2	3 ans	CMT1 sévère. Atteinte faciale / bulbair, Scoliose.
AR-CMT1B2	MTMR13	4-13 ans	CMT1 sévère/glaucome. Cyphoscoliose.
AR-CMT1B3	MTMR5	5-11ans	Pieds plats, scoliose.
AR-CMT1J	FIG4	5 ans	Atteinte sévère
CMT2 autosomiques récessives /AR CMT2			
ARCMT2A	LMNA	2 ^e décade	Évolution sévère.
ARCMT2B	MED25	Vers 34 ans	Familles de Costa Rica
	19q13.3		
AR-CMT2H	GDAP1	1 ^{re} décade	Atteinte pyramidale. Paralyse des cordes vocales.
AR-CMT2K	GDAP1	Début précoce	Forme sévère. Paralyse des cordes vocales. Cyphoscoliose. Forme dominante modérée.
Rarement AD			
AR-CMT2P	LRSAM1	3-4 ^e décade	Crampes, dysfonction érectile
	3q31		
AR-CMT2R	TRIM2	6 to 8 months	Hypotonie, insuffisance respiratoire
	4q31		
AR-CMT2S	IGHMBP2	Enfance	CMT2
	11q13		Atrophie de la langue

AR, autosomique récessive ; EGR2, early growth response2 ; FIG4, actine filament-binding protein frabin ; FIG4,FIG4homologSAC1lipid phosphatase domain containing ; GDAP1, ganglioside-induced differentiation-associated protein1 ; HK1, hexokinase1 ; IGHMBP2, immunoglobulin Mu Binding Protein2 ; LMNA, lamina/C ; LRSAM1, leucine-richrepeats and sterile alpha motif containing ; MED25, meditor complex subunit25 ; MTMR2, myotubularin-related protein2 ; MTMR13, myotubularin-related protein13 PRX, periaxin ; SH3TC2, SH3 domain and tetratricopeptides repeats2 ; TRIM32, tripartite motif containing32.

(tableau II), avec des caractéristiques cliniques, pathologiques et ethniques propres [10].

Le diagnostic moléculaire des AR-CMT est plus complexe du fait de la faible fréquence des gènes identifiés et de leur grande hétérogénéité. Cependant, ce diagnostic génétique peut être orienté par les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pathologiques. Certaines formes d'AR-CMT comme celles associées aux gènes récessifs NGRG-1 et LMNA sont dues à des mutations fondatrices dans des populations spécifiques, Roms en Europe et du Maghreb, respectivement ; alors que d'autres formes liées aux gènes MTMR2 et SH3TC2 sont décrites dans tous les pays méditerranéens [16-18].

AR-CMT1A (CMT4A) correspondant au premier locus AR décrit, lié au gène GDAP1 codant pour une protéine de la membrane mitochondriale, est caractérisé par un début précoce et une neuropathie grave conduisant à un arrêt de la marche à l'adolescence. D'autres formes d'AR-CMT telles que celles associées à des anomalies de la myotubularine (MTMR2 et MTMR13) donnent des tableaux de CMT sévères, caractérisées par une myéline redondante avec des outfoldings et infoldings à la biopsie nerveuse (figure 3), pouvant orienter genotypage ou testing moléculaire, lorsqu'il est possible de le pratiquer. Autrement, dans certaines formes, des particularités cliniques comme une cyphoscoliose au premier plan et une hypoacousie, (AR-CMT1C, SH3TC2) ou une ataxie sensitive avec des troubles moteurs discrets et des VCM très réduites (AR-CMT1, PRX), permettent d'orienter le testing génétique.



Figure 3. La coupe transversale montre une perte axonale sévère, prolifération des cellules de Schwann en bulbes d'oignon ; les gaines de myéline présentent un aspect aberrant avec des infoldings et outfoldings. Barre = 0.5 µm (Pr. JM Vallat).

Parmi les formes axonales de ARCMT, la forme ARCMT2A, identifiée dans une famille marocaine de neuf membres atteints et dont la mutation fondatrice c.892C>T (p. Arg298Cys) du gène LMNA a été par la suite caractérisée chez des familles algériennes, est une forme de CMT axonale qui débute entre 11 et 14 ans et qui s'aggrave assez rapidement avec une atteinte précoce des muscles proximaux des membres inférieurs rendant la marche de plus en plus difficile [18, 19]. Les autres formes ARCMT axonales sont beaucoup plus rares (tableau I).

NEUROPATHIES HEREDITAIRES MOTRICES (HMN)

Les neuropathies héréditaires motrices distales (dHMN) réalisent un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène entraînant une dégénérescence des neurones moteurs périphériques, aboutissant ainsi à un tableau CMT like sans troubles sensitifs. Beaucoup moins fréquentes que les CMT, les dHMNs

sont caractérisées par une neuropathie longueur dépendante d'évolution lente qui débute habituellement entre 10 et 20 ans. La transmission se fait habituellement selon le mode AD, cependant la transmission AR ou liée à l'X peut se voir ainsi que des cas sporadiques. L'examen clinique révèle une amyotrophie distale associée à une diminution ou abolition des réflexes sans aucun trouble sensitif. L'électrophysiologie retrouve des VCM normales, des amplitudes de potentiels d'action moteurs réduites avec conservation des potentiels d'action sensitifs. L'électromyographie à l'aiguille objective des anomalies en faveur d'un processus de dénervation chronique prédominant en distal.

La normalité des potentiels sensitifs permet d'exclure un CMT2 ; l'EMG de détection permet de différencier la dHMN des myopathies distales comme la myopathie de Myoshi (dysferlinopathie) qui peut avoir un phénotype CMT-like.

En 1993 Anita Harding a proposé une classification des dHMN en sept sous types en fonction de la présentation clinique, l'âge de début et le mode de transmission. Les types I, II, V et VII sont de transmission AD alors que les types III, IV et VI sont autosomiques récessifs [20].

Le type I (début juvénile) et le II (début adulte) sont caractérisés par une faiblesse musculaire avec une amyotrophie distale aux membres inférieurs alors que le type V est caractérisé par un début aux membres supérieurs, et le type VII comporte une paralysie des cordes vocales associée à une atteinte distale des membres.

L'identification des gènes en relation avec ces pathologies a permis de les classer d'une façon plus détaillée (tableau III).

HMN type I et II peuvent résulter de mutations des gènes HSPB1 ou HSPB8, sachant que ces deux gènes peuvent également être mutés dans CMT2F (HSPB1) et CMT2L (HSPB8) [21, 22].

HMN II a été encore subdivisée en type II A lié au gène heat-shock-22KD protéine 8 (HSPB8 ou HSP22), type II B lié au gène heat-shock-22KD protéine 1 (HSPB1 ou HSP27), type II C lié au gène heat-shock-27KD protéine 3 (HSPB3) appelé aussi heat-shock protein 27-like protein HSPL27. D'autres mutations des gènes HSPB8, HSPB1, BSCL2 et TRPV4 ont été également impliquées dans dHMN I. Toutes ces découvertes ont permis de constater le chevauchement au plan génétique entre dHMN I et II qui ne sont distingués que par l'âge de début.

Le type V, caractérisé par une prédominance des symptômes aux membres supérieurs, est lié à trois gènes GARS (glycyl t RNA synthétase) pour le type VA, BSCL2 Bernardinelli-seip congenital lipodystrophy 2) pour le type VB et REEP1 (Receptor expression-enhancing protein 1 gène) pour le type VC qui est allélique avec SPG 31 (paraplégie spastique familiale).

Le type VII associé à une paralysie des cordes vocales est lié à deux gènes : locus 2q14 (gène non connu) pour le type VII A et le gène de la dynactin pour la forme VII B.

Des mutations du gène TRPV4 sont responsables d'un phénotype HMN associé aussi à une paralysie des cordes vocales sachant que ce même gène peut être muté dans le CMT2C, l'amyotrophie spinale congénitale distale et l'amyotrophie spinale scapulo-péronière, avec cependant des variabilités phénotypiques inter et intra familiales.

Tableau III. Classification des neuropathies héréditaires motrices distales.

Type	Transmission	Gène/locus	Age de début	Phénotype spécifique
dHMN I	AD	HSPB8 / 12q24.3 HSPB1 / 7q11-q21 TRPV4 / 12q24.1 SEN / 9p34 Non connu / 7q34-q36 BSCL2 / 11q12-q14	1 ^{re} décade	Début juvénile avec faiblesse et amyotrophie des jambes. Progression lente.
dHMN IIa dHMN IIb dHMN IIc	AD	HSPB8 / 12q24.3 HSPB1 / 7q11-q21 HSPB3 / 5q11 BSCL2 / 11q12-q14	2 ^e décade	Faiblesse progressive avec amyotrophie distale des membres inférieurs sans atteinte pyramidale. Atrophie proximale tardive. Pas de déformations orthopédiques.
dHMN III	AR	Non connu / 11q13	Enfance	Faiblesse distale des jambes sans signes pyramidaux. Cyphoscoliose, Parésie diaphragmatique. Forme précoce plus sévère avec atteinte respiratoire rapportée.
dHMN IV	AR	Non connu / 11q13	Adulte	Faiblesse et atrophie distales des membres inférieurs, lentement progressives.
dHMN Va	AD	GARS / 7p15	Adulte	Neuropathie distale motrice prédominant aux membres supérieurs avec des signes sensitifs discrets (allélique avec CMT2D).
dHMN Vb	AD	REEP1 / 2p11.2	Adulte	Début aux membres supérieurs.
dHMN Vc	AD	BSCL2 / 11q12-q14	Adulte	Début aux membres supérieurs, réflexes vifs. Silver syndrome. Paraplégie spastique héréditaire.
dHMN VI	AR	IGHMBP2 / 11q13.2-13.4	Petite enfance	Faiblesse distale prédominant aux membres supérieurs avec paralysie diaphragmatique. Évolution sévère.
dHMN VIIa dHMN VIIb	AD	Non connu / 2q14 DCTN1 / 2q13 TRPV4 / 12q24.1	Adulte	Atrophie des membres supérieurs avec paralysie des cordes vocales.
X-linked dHMN	Lié à l'X	ATP7A / Xq13-q21	1 ^{ère} decade	Faiblesse avec atrophie distales des membres inférieurs, évolution lente.

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessive ; BSCL2 : Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy type 2 ; DCTN1 : P150 subunit of dynactin ; DYNC1H1 : cytoplasmic dynein heavy chain 1 ; GARS : glycyl-tRNA synthetase ; HSPB1 : heat-shock protein B1 ; HSPB3 : heat-shock protein B3 ; HSPB8 : heat-shock protein B8 ; IGHMBP2 : immunoglobulin μ binding protein 2 ; TRPV4 : transient receptor vallonoid 4 gene.

Pour les formes autosomiques récessives un seul gène a été identifié : IGHMBP2 (immunoglobulin μ -binding protein 2) responsable du type HMN VI. Un autre gène lié à l'X : ATP7A (copper transporter ATPase) allélique avec la maladie de Menkes est responsable du type HMN lié à l'X.

Par ailleurs, il convient de noter que quelques sous-types HMN liés aux gènes BSCL2 et SETX (Senataxine) sont associés à une atteinte du motoneurone central se chevauchant ainsi avec certaines formes juvéniles de sclérose latérale amyotrophique. A noter que le gène de la Sénataxine est aussi impliqué dans AOA2 (ataxie avec apraxie oculomotrice 2).

Toutes ces mutations décrites ci-dessus sont à l'origine d'une dégénérescence axonale du motoneurone périphérique liée à une perte des fonctions des protéines correspondantes : misfolding (replis anormaux) (HSPB1, HSPB8, BSCL2), protection cellulaire du stress oxydatif (HSPB1, HSPB8), métabolisme du RNA (IGMBP2, SETX, GARS), transport axonale (HSPB1, DCTN1), dysfonctionnement des canaux ioniques (ATP7 et TRPV24) [23].

Il est indéniable que les corrélations génotypes-phénotypes sont difficiles à établir en raison du chevauchement et de l'hétérogénéité génétique de toutes ces formes, sans compter la variabilité phénotypique inter et intra familiale.

Malgré le nombre important des gènes découverts, à ce jour 80 % des cas de HMN restent non liés à ces gènes.

LES NEUROPATHIES HEREDITAIRES SENSITIVES ET AUTONOMIQUES (HSAN)

Les HSAN sont un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène de neuropathies héréditaires relativement rares, avec atteinte principale des fibres sensibles et autonomiques.

Les manifestations cliniques sont dominées par une neuropathie axonale sensitive caractérisée par une insensibilité à la douleur et au chaud et froid ; certains patients présentent des paresthésies et des douleurs spontanées alors que d'autres sont insensibles à la douleur (indifférence à la douleur) ce qui les expose souvent à des troubles trophiques avec ulcérations des membres souvent compliquées de surinfection ou ostéomyélite aboutissant à une amputation des doigts et orteils.

Les manifestations dysautonomiques sont à l'origine de fièvre, anhidrose, fluctuation de la pression artérielle et des troubles gastro-intestinaux.

L'étude électrophysiologique confirme la réduction ou l'absence des potentiels d'action sensitifs avec conservation des VCM (parfois modérément diminuées).

La biopsie du nerf sural révèle une réduction considérable des fibres sensibles portant sur les fibres amyéliniques et les petites fibres myélinisées, et à un moindre degré sur les fibres myélinisées de gros diamètre.

En fonction du mode de transmission, les HSAN peuvent être subdivisées en deux sous-groupes majeurs AD et AR avec l'existence fréquente de cas sporadiques [24].

Les formes AD se caractérisent par un début tardif (2^e à la 5^{ème} décennie) d'une neuropathie sensitive marquée associée à des manifestations dysautonomiques modérées et d'une atteinte motrice variable. A l'inverse les formes AR débutent à un âge plus précoce (souvent congénital) et se caractérisent par une neuropathie sévère associée à des complications trophiques mutilantes et des manifestations dysautonomiques majeures.

En 1993 Dyck a classé les HSAN en cinq groupes en fonction du mode de transmission et des signes cliniques. Cette classification a été mise à jour par l'incorporation des anomalies génétiques sous-jacentes.

- **HSAN I** : c'est le type le plus fréquent de transmission AD, caractérisé par des douleurs lancinantes, ulcération des pieds, acropathies mutilantes et une arthropathie neurotrophique.

L'âge de début varie de 15 à 50 ans bien qu'il y ait des formes à début précoce ou congénital, la maladie se manifeste habituellement par une hyperkératose du gros orteil suivie d'ulcère indolore. L'examen retrouve une abolition des réflexes aux membres inférieurs avec anesthésie à tous les modes (douleur, tact, chaud et froid), la sensibilité est conservée aux membres supérieurs et les nerfs crâniens ne sont habituellement pas touchés à l'exception d'une surdité qui peut survenir à un stade tardif.

L'étude des vitesses de conduction révèle une absence ou une réduction des amplitudes des potentiels sensitifs aux membres alors que les amplitudes des potentiels moteurs sont conservées. Les études autopsiques ont révélé une perte importante des cellules ganglionnaires au niveau des chaînes lombo-sacrées et dorsales. Des formes plus bénignes existent et se manifestent uniquement par des sensations de brûlures aux pieds « burning feet ».

- **HSAN II** : de transmission AR avec un début infantile se manifestent par une perte distale de la sensibilité à la douleur, froid chaud et tact. D'autres caractéristiques cliniques incluent une arthropathie de Charcot, ulcérations sévères, auto amputation, troubles trophiques de la peau et des ongles et une abolition des réflexes.

L'étude histopathologique du nerf sural montre une perte des grosses et petites fibres myélinisées et à moindre degré celle des fibres non myélinisées.

Douze gènes sont identifiés jusqu'à présent (tableau IV).

HSAN type IA est liée à des mutations du gène SPTLC1 (serin palmito transférase sub unit-2) codant pour une enzyme limitant la synthèse de céramide.

HSAN type IB est rare, associée à un reflux gastro-œsophagien avec toux, lié au locus 3p2. HSAN type IC forme similaire au type IA résulte des mutations du gène SPTLC2.

Les patients porteurs des mutations des gènes SPTLC1 et SPTLC2 peuvent présenter des douleurs lancinantes [25]. HSAN type ID liée à des mutations du gène ATL1 codant pour une large dynamin-related GTPase : alastin-1, allélique avec la paraplégie spastique héréditaire à début précoce. HSAN type IE liée au gène DNMT1 codant pour une DNA methyl-transférase, associant une démence et une surdité. Les formes HSAN II, AR, sont génétiquement hétérogènes avec incrimination de trois gènes : WNK1, FAM 134B et ATSV (KIF 1A).

HSAN III connue aussi sous le nom de syndrome Riley Day, liée au gène IKBKAP, forme sévère spécifique aux juifs Ashkénazes.

HSAN IV AR ou insensibilité congénitale à la douleur avec anhidrose, liée au gène NTRK1. HSAN V liée au gène NGF-b. et HSAN VI au gène dystonin. Une forme de HSAN AR associée à une paraplégie spastique réalise un phénotype complexe caractérisé par le début précoce d'une neuropathie sensitive associée à des mutilations acrales, liée à une mutation missense dans le gène CCT5 codant pour T-complex prot subunit ϵ (TCP- 1 ϵ).

Malgré la découverte de nombreux gènes mutés impliqués dans les HSAN, les mécanismes physiopathologiques de cette maladie demeurent non élucidés. Certaines hypothèses proposées incriminent des anomalies du transport axonal et de l'excitabilité membranaire neuronale ou du développement neuronal dans la pathogénèse de ces affections. Les études fonctionnelles et génétiques qui se poursuivent pourront apporter d'autres éléments utiles à la compréhension, des mécanismes physiopathologiques qui seront à même de contribuer au développement de thérapeutiques dans le futur.

Tableau IV. Classification des neuropathies héréditaires sensibles et dysautonomiques.

Type	Transmission	Gène/locus	Age de début	Signes cliniques
HSAN IA	AD	SPTLC1 9q22	2-5 ^e décade	Perte de la sensibilité douloureuse, conservation de la sensibilité vibratoire. Douleurs lancinantes. Atteinte motrice tardive. Complications trophiques ulcéro-mutilantes.
HSAN IB	AD	3p22-p24	20 – 40ans	Neuropathie sensitive. Toux, Reflux Gastro-oesophagien.
HSAN IC	AD	SPTLC2 14q24	2-5 ^e décade	Idem SPTLC1.
HSAN ID	AD	ATL1 14q11	Adulte jeune	Neuropathie sensitive sans atteinte motrice, acropathies mutilantes. Parfois réflexes vifs, spasticité.
HSAN IE	AD	DNMT1 19p13	16-35 ans	Neuropathie sensitive, surdité avec démence à la quatrième décade.
HSAN IIA	AR	HSN2/WNK1 12p13	Enfance à la 2 ^e décade	Acropathies mutilantes, fractures pathologiques. Perte de la sensibilité à tous les modes. Manifestations dysautonomiques moins marquées.
HSAN IIB	AR	FAM134B 5p15	Petite enfance	Troubles de la sensibilité. Ulcérations et arthropathies. Signes dysautonomiques avec hyperhydrose, incontinence urinaire et réflexe pupillaire ralenti.
HSAN IIC	AR	ATSV(KIFA) 2q37	1-2 ^e décade	Neuropathie sensitive, complications ulcéro-mutilantes sévères, atteinte motricelégère.
HSAN III	AR	IKBKAP 9q31	Naissance	Alacrymie. Réflexe cornéen aboli. Hypotension orthostatique. Relative indifférence à la douleur. Absence des papilles fungiformes sur la langue. Intelligence normale. Riley-Day syndrome.
HSAN IV	AR	NTRK1 1q21	Enfance	Insensibilité congénitale à la douleur avec anhydrose. Fièvre élevée en périodes de chaleur. Indistinction chaud-froid. Auto mutilations. Préservation des réflexes. Retard mental léger.
HSAN V	AR	NGFB 1p13	Petite enfance- adulte	Maladie rare. Blessures indolores des extrémités. Perte de la sensibilité douloureuse et thermique des membres avec préservation de la sensibilité tactile et à la pression. Réflexes conservés. Anhydrose distale. Intelligence normale.
HSAN VI	AR	Dystonin 6p12	Congenitale	Absence de larmes. Neuropathie sensitive.
HSAN with spastic paraplegia	AR	CCT5	Enfance - adulte	Neuropathie sensitive avec mutilations. Paraplégie spastique.

AD : autosomique dominant ; AARS : alanyl-tRNA synthetase ; CHN : congenital hypomyelinating neuropathy ; DHTKD1 : dhydrogenaseE1 and transketolaz domain-containing1 ; DNM2 : dynamin2 ; DSD : Dejerine Sottas disease ; DYNC1H1 : dynein cytoplasmic 1 heavy chain1 ; Dup : duplication ; EGR2 : early growth response2 ; GARS : glycyl-tRNA synthetase ; GJB1 : gap-junction protein β -1 ; HSPB1 : heat shock27-kDa protein1 ; KIF1B : kinesin family member1B β ; LITAF : lipopolysaccharide-induced tumeur necrosis factor ; LRSAM1 : leucine-rich repeats and sterile alpha motif-containing1 ; MFN2 : mitofusin2 ; MPZ : myelin protein zero ; NEFL : neurofilament light chain polypeptide68kDa ; PMP22 : peripheral myelin protein22 ; PRPS1 : phosphoribosyl pyrophosphate synthetase1 ; RAB7 : RAS-associated protein RAB7 ; TRPV4 : transient receptor potential cation channel subfamily V member4 ; YARS : tyrosyl-tRNA synthetase.

PRISE EN CHARGE DES NEUROPATHIES HEREDITAIRES

1. Mesures thérapeutiques

Actuellement, aucun traitement spécifique n'est disponible pour guérir ou arrêter la progression de ces pathologies, en sachant que des essais thérapeutiques divers sont en cours, l'un des plus récents étant l'essai au PXT3003, une combinaison de trois médicaments déjà connues (Baclofen, Naltrexone et D-Sorbitol) [25].

Cependant, il est bien reconnu que les traitements symptomatiques sont nécessaires, entre autres, pour corriger des déformations squelettiques et ainsi améliorer la qualité de vie du patient. La physiothérapie et les mesures de réadaptation demeurent les meilleures approches thérapeutiques pour les patients qui présentent un phénotype classique de CMT ou de HMN. La kinésithérapie est indispensable pour lutter contre l'atrophie musculaire et surtout les rétractions capsulo-tendineuses, permettant ainsi d'éviter ou du moins retarder et limiter les déformations articulaires. La prescription de chaussures orthopédiques et/ou des orthèses spécifiques (releveurs du pied le plus souvent) est

fortement recommandée, ainsi que des équipements disponibles adaptés aux déformations des mains.

L'ergothérapie peut aider à développer des mécanismes d'adaptation pour pallier aux dysfonctionnements de la main. La pratique d'exercices physiques et des étirements permet d'éviter très souvent les complications ostéo-articulaires. La prise en charge des déformations orthopédiques des pieds et de la colonne vertébrale nécessite souvent un recours à la chirurgie. Certaines procédures comme le traitement au laser sont indiquées pour traiter certaines formes spécifiques notamment celles associées à une paralysie des cordes vocales.

Chez les patients HSAN les soins intensifs et réguliers des pieds sont primordiaux pour éviter des complications graves telles que les ulcérations, infections et amputations. Le médecin doit informer le patient que ces complications peuvent être évitées par des soins réguliers et une auto surveillance.

La douleur et la dépression peuvent être présentes dans certaines formes de neuropathies héréditaires, pouvant nuire à la qualité de vie du patient. Les douleurs chroniques sont souvent associées à ces neuropathies et peuvent être liées à une origine musculo-squelettique ou neuropathique. Dans ces cas des trai-

tements symptomatiques comme la thérapie physique, les interventions orthopédiques, le soutien psychologique et les médicaments s'avèrent souvent très utiles.

Une autre considération importante est l'impact des médicaments potentiellement neurotoxiques chez ces patients fragiles pouvant dégrader leur état pathologique, de ce fait les médicaments tels que la Vancomycine, Cysplatine ou le Bortézomibe doivent être évités autant que possible.

2. Conseil génétique

Le rôle du médecin spécialiste est non seulement d'effectuer un diagnostic de neuropathie héréditaire mais d'approcher le plus possible le diagnostic de la forme clinique afin de mieux orienter le testing moléculaire. Celui-ci permettra au patient et à sa famille d'avoir un diagnostic précis et de mieux connaître les risques de transmission génétique afin de prendre les meilleures décisions médicales personnelles.

La plupart des patients atteints de neuropathie héréditaire avec une transmission AD, ont l'un des deux parents atteint. Dans le cas où les parents sont asymptomatiques, il peut s'agir d'une forme fruste qui peut être découverte à l'examen, ce qui indique la faible pénétrance de l'allèle mutant chez le parent asymptomatique, ou alors le propositus présente une mutation de novo pathogène. Si l'un des parents du propositus possède un allèle mutant, le risque de transmission de l'allèle mutant à chaque enfant est de 50%. Les parents d'un malade atteint d'une forme autosomique récessive sont obligatoirement hétérozygotes asymptomatiques. A chaque conception la fratrie du patient a 25% de chance d'être affectée, 50% d'être porteur asymptomatique (hétérozygote) et 25% d'être indemne. Tous les descendants d'un cas index sont obligatoirement porteurs de l'allèle mutant. Dans une famille où la maladie est liée à l'X, les femmes qui ont un fils affecté et un parent (frère ou oncle maternel) de sexe masculin malade, sont obligatoirement hétérozygotes. La femme conductrice a une probabilité de 50% de transmettre la mutation à chaque grossesse. Les garçons seront affectés, les filles seront conductrices atteintes ou non.

Le diagnostic prénatal dans certaines formes sévères de CMT et HSAN pourra être envisagé et devrait être la décision des parents après une discussion approfondie avec le staff médical. Dans la HSAN de type III par exemple, le test génétique prénatal a permis une diminution considérable de l'incidence de cette affection particulièrement grave, dans la communauté juive Ashkénaze.

CONCLUSION

Parmi les Neuropathies périphériques héréditaires, Les CMT (ou HMSN) sont nettement plus fréquentes que les HMN et les HSAN. Le diagnostic positif des CMT est relativement aisé, reposant sur le tableau clinique et l'électrophysiologie ainsi que l'évolution lentement progressive. Le diagnostic des différentes formes cliniques repose sur l'électrodiagnostic mais aussi sur le type de transmission héréditaire et le testing moléculaire. Dans la littérature européenne et nord-américaine les formes dominantes et liées à l'X représentent plus de 80% des cas, alors que dans les pays comme l'Algérie où le taux de consanguinité est encore important, les formes autosomiques récessives représentent plus de 50% des cas. La prise en charge des patients et des familles atteintes de neuropathies héréditaires consiste à effectuer un conseil génétique et surtout à programmer une physiothérapie au long cours avec des spécialistes en médecine physique pour prévenir et traiter les complications orthopédiques de ces affections.

La recherche clinique et les corrélations génotypes/phénotypes devront être poursuivies par les cliniciens, les neuropathologistes et les généticiens, et ceci malgré des avancées techniques moléculaires importantes qui permettent l'étude simultanée de plusieurs gènes et plusieurs patients par le NGS (Next Generation Sequencing), car il reste certainement de nouveaux gènes à découvrir qui permettront d'élucider de façon plus étendue les mécanismes physiopathologiques de ces affections et par conséquent de découvrir des voies thérapeutiques efficaces.

RÉFÉRENCES

- Dyck PJ., Lambert EH.** Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. Neurologic, genetic, and electrophysiological findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol.* 1968 ; 18 : 603-8.
- Harding AE., Thomas PK.** The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980 ; 103 : 259-80.
- Harding AE., Thomas PK.** Autosomal recessive forms of hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1980 ; 43 : 669-78.
- Dubourg O., Azzedine H., Verny C., et al.,** Autosomal recessive forms of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuro molecular Med.* 2006 ; 8 : 75-86.
- Lupski JR., de Oca-Luna RM., Slaugenhaupt S, et al.,** DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell.* 1991 ; 66 : 219-32.
- Raeymaekers P, Timmerman V., Nelis E., et al.,** Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a(CMT 1a). *Neuromuscul Disord.* 1991 ; 1 : 93-7.
- Murphy SM, Herrmann DN, McDermott MP, et al.** Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst.* 2011 ; 16 : 191-8.
- Saporta AS., Sottile SL., Miller LJ., et al.,** Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol.* 2011 ; 69 : 22-33.
- Gess B, Schirmacher A., Boentert M., et al.,** Charcot-Marie-Tooth disease : frequency of genetic subtypes in a German neuromuscular center population. *Neuromuscular Disorders.* 2013 ; 23 : 647-51.
- Tazir M, Bellatache M, Nouioua S, et al.** Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease : from genes to phenotypes. *J Peripher Nerv Syst.* 2013 ; 18 : 113-29.
- El-Abassi R., England JD., Carter GT.** Charcot-Marie-Tooth disease : an overview of genotypes, phenotypes, and clinical management strategies. *PMR.* 2014 ; 6 : 342-55.
- Tazir M., Hamadouche T., Nouioua S., Mathis S, Vallat JM.** Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot-Marie-Tooth diseases : An update. *Journal of the Neurological Sciences.* December 2014 ; 347, Issues 1-2 : 14-22.
- Mathis S., Goizet C., Tazir M, et al.,** Charcot-Marie-Tooth diseases : an update and some new proposals for the classification. *J Med Genet.* 2015 ; 52, 10 : 681-90.

14. **Solla P., Vannelli A., Bolino A., et al.,** Heat shockprotein 27 R127W mutation : evidence of a continuum between axonal Charcot–Marie–Tooth and distal hereditary motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 ; 81 : 958–62.
15. **Boerkoel CF., Takashima H., Garcia CA., et al.,** Charcot–Marie–Tooth disease and related neuropathies : mutation distribution and genotype–phenotype correlation. *Ann Neurol.* 2002 ; 51 : 190–201.
16. **Nicholson G., Myers S.** Intermediate forms of Charcot–Marie–Tooth neuropathy : a review. *Neuromolecular Med.* 2006 ; 8 : 123–30.
17. **Kalaydjieva L., Gresham D., Gooding R., et al.,** N-myc-downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory Neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet.* 2000 ; 67 : 47–58.
18. **Gosselin I., Thiffault I., Tétreault M., et al.,** Founder SH3TC mutations are responsible for a CMT4C French-Canadians cluster. *Neuromuscul Disord.* 2008 ; 18 : 483–92.
19. **Bouhouche A., Benomar A., Birouk N., et al.,** A locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 1q21.2-q21.3. *Am J Hum Genet.* 1999 ; 65 : 722-727.
20. **Hamadouche T., Poitelon Y., Genin E., et al.,** Founder effect and estimation of the age of the c.892C>T (p.Arg298Cys) mutation in LMNA associated to Charcot-Marie-Tooth subtype CMT2B1 in families from North Western Africa. *Ann Hum Genet.* 2008 ; 72 : 590-597.
21. **Harding AE., Thomas PK.,** Hereditary distal spinal muscular atrophy : a report on 34 cases and a review of the literature. *J. Neurol. Sci.* 1980 ; 45 : 337-348.
22. **Houlden H., Laura M., Wavrant-De Vrieze F, et al.,** Mutations in the HSP27 (HSPB1) gene cause dominant, recessive, and sporadic distal HMN/CMT type 2. *Neurology.* 2008 ; 71 : 1660-1668.
23. **Irobi J., Van Impe K., Seeman P., et al.,** Hot-spot residue in small heat-shock protein 22 causes distal motor neuropathy. *Nature Genet.* 2004 ; 36 : 597-601.
24. **Rossor AM., Kalmar B., Greensmith L, et al.,** The distal hereditary motoneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Jan ; 83, 1 : 6-14.
25. **Auer-Grumbach M.,** Hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Handb Clin Neurol.* 2013 ; 115 : 893-906.
26. **Attarian S., Dubourg O., Funalot B., et al.,** A phase II randomized, placebo-controlled multicenter clinical trial of three doses of PXT3003 in 80 adult patients with CMT1A treated for 1 year. *J Peripher Nerv Syst.* 2013 ; 18(Suppl.) : S7-8.