

PHAR
NEXT

CMT1A

MALADIE DE
CHARCOT-MARIE-TOOTH
DE TYPE 1A

UNE MALADIE NEUROLOGIQUE HÉRÉDITAIRE RARE

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est constituée d'un groupe hétérogène de neuropathies périphériques héréditaires, évolutives et chroniques. Il existe cinq grands types de CMT et de nombreux sous-types.

La CMT de type 1A est une neuropathie périphérique démyélinisante d'origine autosomique dominante.

Elle est la plus fréquente des maladies neurologiques héréditaires et se caractérise par une progression lente.

Cette maladie rare touche environ 1 personne sur 5 000 (prévalence estimée de la CMT : 1/2 500) et représente environ 70 % des cas de CMT1 et 57 % de tous les cas de CMT^[1,2,3].

L'anomalie génétique sous-jacente est une duplication de 1,5 Mb, sur le chromosome 17p11.2, du gène PMP22, codant pour la protéine de myéline périphérique 22, composant essentiel de la gaine de myéline et principalement produite par les cellules de Schwann^[3]. Des niveaux anormalement élevés du PMP22 perturbent les couches de myéline, ce qui conduit in fine à une démyélinisation et une neuropathie. La CMT 1A peut survenir à n'importe quel âge mais elle se déclare généralement au cours des première et deuxième décennies de la vie^[3,4].

Les principaux symptômes de la CMT 1A sont une faiblesse des muscles des membres inférieurs entraînant une instabilité des pieds et des chevilles, une atrophie musculaire symétrique en-dessous du genou, une altération de la démarche et une perte de la sensibilité distale. Des douleurs musculo-squelettiques, des entorses/fractures de la cheville et une altération de la qualité de vie sont fréquentes. À un stade plus tardif de la maladie, une faiblesse et une atrophie musculaire peuvent se déclarer dans les mains, rendant les activités motrices fines difficiles.

L'hétérogénéité génétique et clinique de la CMT 1A explique les variabilités de sévérité de la maladie.

Le diagnostic de la CMT 1A est relativement simple, mais l'hétérogénéité liée à l'âge d'apparition des symptômes, à la progression et à la sévérité de la maladie, peut conduire à une sous-estimation ou à un diagnostic tardif des personnes présentant initialement une CMT 1A légère ou d'apparition tardive.

En premier lieu, le diagnostic de CMT 1A se base sur l'étude des antécédents familiaux et l'examen clinique du patient. Il sera ensuite confirmé par un test de conduction nerveuse et des tests génétiques ciblés^[3-6].

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif ou agissant sur l'évolution de la CMT 1A. La prise en charge est limitée à la kinésithérapie, l'ergothérapie, les aides techniques, les orthèses, le traitement de la douleur et, plus rarement, le recours à la chirurgie orthopédique^[6].

LA MALADIE DE CHARCOT-MARIE-TOOTH DE TYPE 1A (CMT 1A) EST UNE NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE HÉRÉDITAIRE RARE ET INVALIDANTE QUI TOUCHE ENVIRON 1 PERSONNE SUR 5 000 [2]

PLUS D'INFORMATIONS SUR LA CMT 1A

Signes et symptômes

Le tableau clinique comprend généralement les signes suivants : **steppage, pied tombant bilatéral, pieds creux, perte sensitive modérée des membres inférieurs, atrophie musculaire bilatérale en-dessous du genou, réflexes tendineux diminués ou absents tant au niveau des membres inférieurs que supérieurs, entorses/ fractures de la cheville**. Environ 20 % des patients se plaignent de douleurs musculosquelettiques. Les diagnostics différentiels comprennent d'autres sous-types de CMT (en particulier CMTX, CMT2 et CMT4) et une Neuropathie Héréditaire avec Hypersensibilité à la Pression (HNPP)^[3,6]

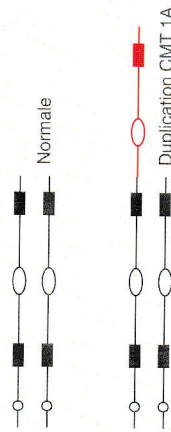


© Photo publiée avec l'aimable autorisation de la Fondation pour la neuropathie (HNF) www.hnf-cure.org

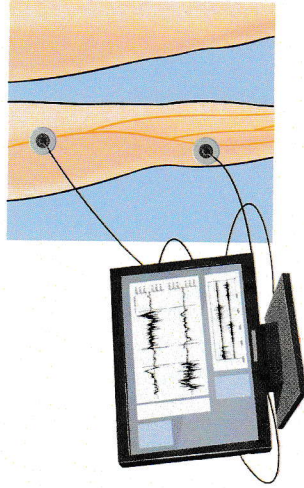
Dépistage génétique

En tant que maladie génétique autosomique dominante, environ 70 % des personnes atteintes de CMT 1A héritent de la duplication du gène PMP22 d'un parent affecté.

Les autres sont porteurs d'une variante pathogène *de novo*. **Le dépistage génétique est basé sur une analyse de délétion/duplication ciblée spécifiquement sur la duplication du PMP22^[5].**



Techniques diagnostiques



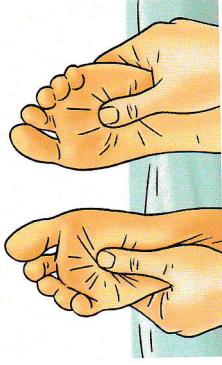
Le principal test diagnostique est l'étude de la conduction nerveuse : **une vitesse médiane de conduction nerveuse motrice (MNCV)^[6] ; électro-physiologie inférieure à 38 m/s suggère une neuropathie démyélinisante^[3,6].** La réduction de la MNCV** est généralement uniforme.

Évaluation clinique

Des échelles généralistes ou spécifiques de la maladie peuvent être utilisées.

Le Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNS)⁽⁹⁾ évalue la gravité de la maladie en déterminant l'étendue des symptômes sensitifs, des symptômes moteurs, de la force des membres supérieurs et inférieurs, de la sensibilité à la piqure, de la sensibilité à la vibration, du CMAP⁽⁹⁾ ulnaire médian et du SNAP⁽⁹⁾ médian sur une échelle de 0 à 4 points. Les patients sont ensuite classés comme présentant une maladie légère (CMTNS \leq 10), modérée (CMTNS = 11 - 20) ou sévère (CMTNS $>$ 20)⁽⁹⁾.

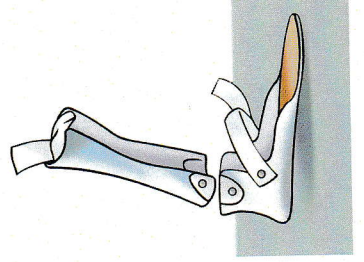
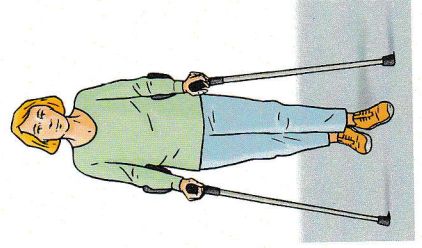
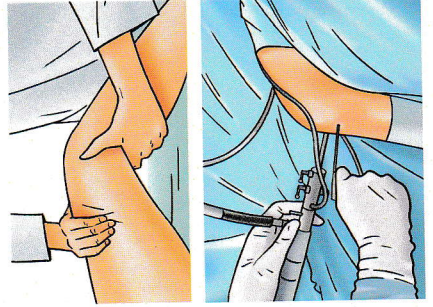
L'Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS)⁽¹⁰⁾ évalue le handicap en mesurant les difficultés motrices dans les activités quotidiennes des membres inférieurs (par ex. marcher, courir, monter des escaliers) et des membres supérieurs (par ex. se laver, se servir d'un couteau, ouvrir ou fermer des fermetures éclair ou des boutons) sur une échelle de 0 (aucune gêne) à 5 ou 7 (aucun mouvement intentionnel, soit handicap sévère)⁽¹⁰⁾.



Options de traitement

Le traitement actuel de la CMT 1A est nécessairement multidisciplinaire et basé sur une combinaison d'aides techniques, de dispositifs orthopédiques, de kinésithérapie, d'ergothérapie, d'étirements (par ex. pour prévenir le raccourcissement du tendon d'Achille), de chirurgie orthopédique (par ex. pour le pied creux sévère) et de médicaments symptomatiques (par ex. pour soulager la douleur)^(3,6).

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement curatif ou agissant sur l'évolution de la CMT 1A⁽⁶⁾.



UNE ATTEINTE DES NERFS PÉRIPHÉRIQUES

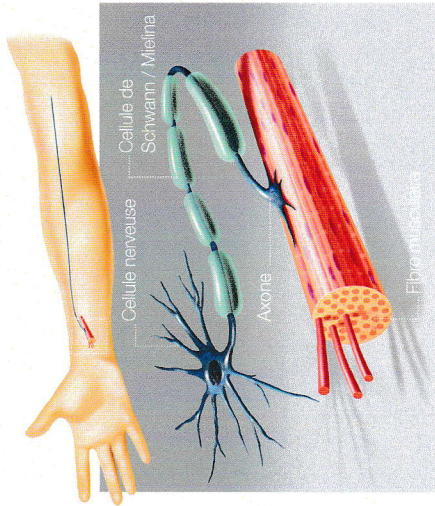
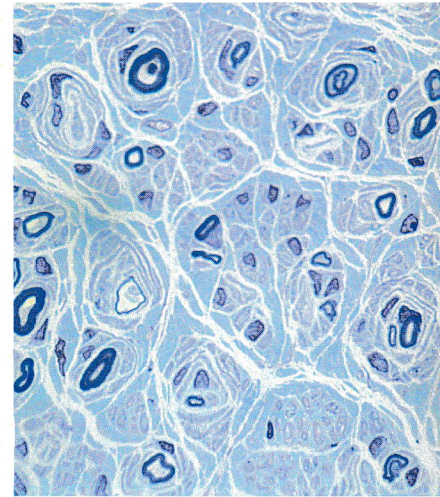


Schéma d'un nerf périphérique sain (myélinisé)

La CMT 1A se caractérise par une démyélinisation des nerfs périphériques. La duplication du gène PMP22 est responsable d'une transcription excessive et donc de niveaux anormalement élevés de PMP22 natif (protéine transmembranaire de 160 acides aminés présente dans la myéline compacte)^(3,4).



Section histologique d'un nerf sural dans un modèle CMT 1A montrant un aspect caractéristique en « bulbe d'oignon ».
© D. Agamanolis/Neuropathology-web.org

En raison d'un mécanisme encore inexploqué, des niveaux anormalement élevés de PMP22 perturbent les couches de myéline. Une biopsie nerveuse montre une hypertrophie des nerfs et un aspect « bulbe d'oignon » (voir la figure de gauche) qui sont les conséquences d'une démyélinisation et d'une remyélinisation répétées par les cellules de Schwann⁽⁷⁾. In fine, la démyélinisation entraîne une neuropathie et une dénervation fonctionnelle.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] DiVincenzo C et al. The allelic spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease in over 17 000 individuals with neuropathy. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2014;3:22-9.
- [2] Shy ME et al. Neuropathy progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology* 2008;70:378-83.
- [3] Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 1. In: Pagon FA, Adam MP, Ardinger HH et al. editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. 1998 Aug 31 [updated 2015 Mar 28].
- [4] Brennan KM, Bai Y, Shy ME. Demyelinating CMT--what's known, what's new and what's in store? *Neurosci Lett*. 2015;596:14-26.
- [5] Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol*. 2011;69:22-33
- [6] Grandis M, Shy ME. Current Therapy for Charcot-Marie-Tooth Disease. *Gurr Treat Options Neural*. 2005;7:23-31.
- [7] Schroder JM. Neuropathology of Charcot-Marie-Tooth and related disorders. *Neuromolecular Med*. 2006;8:23-42.
- [8] Franssen H. Electrophysiology in demyelinating polyneuropathies. *Expert Rev Neurother*. 2008;8:417-31.
- [9] Shy ME, Blake J, Krajewski K et al. Reliability and validity of the GMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology*. 2005;64:1209-14.
- [10] Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:973-6.

SIGLES

- [a] HNPP : Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies
- [b] MNCV : Median Nerve Conduction Velocity
- [c] CMTNS : Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score
- [d] CMAP : Compound Muscle Action Potential
- [e] SNAP : Sensory Nerve Action Potential
- [f] ONLS : Overall Neuropathy Limitation Scale



**NEW THERAPIES DRIVEN BY BIG DATA
AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE**

www.pharnext.com