

Neuropathies héréditaires

Introduction

3 groupes :

- Neuropathies motrices héréditaires
- Neuropathies sensitivomotrices héréditaires (maladie de Charcot-Marie-Tooth)
- Neuropathies sensibles et dysautonomiques héréditaires

Neuropathies familiales sensitivomotrices

L'apparition des techniques d'électrophysiologie a permis de séparer 2 grands groupes de neuropathie, en fonction de la vitesse de conduction nerveuse :

- **Neuropathies hypertrophiques ou démyélinisante** (Vitesse de Conduction Nerveuse (VCN) diminuée)
- **Neuropathies axonales** (VCN normale).

Dyck et Lambert ont établi en 1975 une classification des HMSN (neuropathie héréditaire sensitivomotrice), en fonction du mode de transmission (autosomique dominant, récessif, lié à l'X) et le type de neuropathie

- **HMSN I** : Neuropathie hypertrophique transmission autosomique dominant
- **HMSN II** : forme neuronale transmission autosomique dominant
- **HMSN III** : Neuropathie hypertrophique de l'enfance (dejerine sottas)
- **HMSN IV** : Maladie de Refsum.
- **HMSN V** : Associée à une paraplégie spastique.
- **HMSN VI** : Associée à une atrophie optique.
- **HMSN VII** : Associée à une rétinite pigmentaire.

L'apport de la génétique et de la biologie moléculaire a permis d'établir une nouvelle classification

Maladie de Charcot Marie Tooth (CMT)

Le début est précoce dans la 1^{ère} ou 2^e décennie, caractérisée par une amyotrophie neurogène distale progressive, avec un trouble de la marche, et pieds creux bilatéraux. Un début plus tardif est cependant possible

Sémiologie clinique : dominée par une neuropathie périphérique sensitivomotrice des membres à prédominance distale :

- Amyotrophie bilatérale et symétrique débutant aux pieds et s'étendant à la jambe et au tiers inférieur de la cuisse avec aspect dit « en jarretière » avec un steppage progressif à la marche
- Elle s'étend 2 à 5 ans après aux mains donnant la main plate ou main de singe puis le tiers inférieur de l'avant-bras avec aspect « en manchettes »
- L'examen neurologique retrouve un déficit moteur distal non proportionnel avec le degré de l'amyotrophie, car la marche reste longtemps possible avec un steppage bilatéral
- Les troubles sensitifs sont inconstants
- **Déformations squelettiques** : pieds creux, orteils en griffes, cyphoscoliose
- De gros nerfs peuvent être palpés au niveau du nerf cubital dans les formes démyélinisantes.

CMT	Description	Dyck/Lambert
CMT 1 A-F HNPP	Autosomale dominante démyélinisante	HMSN I
CMT 2 A-L DI-CMT A-D	Autosomale dominante axonale Dominante type intermédiaire	HMSN II
CMT X	Liée au sexe dominante démyélinisante	
CMTX 2-5	Liée au sexe récessive axonale	
CMT 3 A-D Dejerine-Sottas	Gravement démyélinisante à début précoce AR et AD	HMSN III
CMT 4 A-J	Autosomale récessive démyélinisante	
CMT4 C1 ou AT-CMT2	Autosomale récessive axonale	
	Maladie de Refsum	HMSN IV
CMT avec signes pyramidaux	Dominante axonale	HMSN V
	Avec atrophie du nerf optique, dominante axonale	HMSN VI
dHMSN I-VII	Distal hereditary motor neuropathy	
HSAN I-IV	Hereditary Sensory Autonomic Neuropathies, AD et AR et liée au sexe	



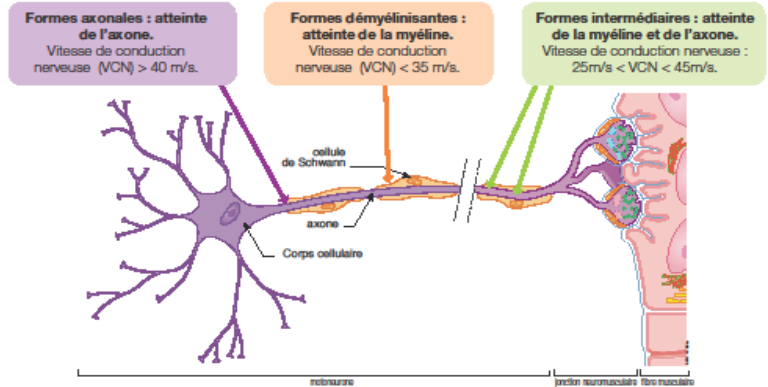
EMG : la mesure des Vitesses de Conduction Musculaires (VCM) du nerf médian à l'avant-bras permet de distinguer une forme démyélinisante (CMT1, VCM < 30m/s avec allongement des latences distales) et une forme axonale (CMT2, VCM > 40 m/s)

Biopsie nerveuse : met en évidence dans les formes démyélinisantes, un aspect en « bulbe d'oignon » des nerfs sensitifs témoignant du processus de démyélinisation-remyélinisation chronique.

- **CMT1** : hétérogénéité génétique avec des formes dominantes (CMT1A, 1B, 1C, 1D, CMTX) et des formes récessives observées dans les régions de haute consanguinité
- **CMT2** : moins fréquent que le type 1, habituellement dominant.

Démarche diagnostique : phénotype CMT → anamnèse minutieuse, examen clinique et électro-physiologique, cas index et membres de la famille (à risque) :

- **Préciser le type de CMT** : CMT1, CMT intermédiaire, CMT1 axonale, CMT2 spinale
- **Préciser le mode de transmission** : autosomique dominant, lié à l'X, autosomique récessif, cas isolé
- **Orientation de l'analyse moléculaire**



Protéines altérées

- Composants de la myéline : protéine 22 de la myéline périphérique ou PMP22 (CMT1A), protéine 0 (CMT1B, CMT2J), connexine 32 (CMTX1) et periaxine (CMT4F).
- Facteur de transcription impliqué dans la régulation de gènes de la myéline : EGR2 (CMT1D, CMT4E).
- Transport interne à la cellule (trafic membranaire) : MTMR2 (CMT4B1), MTMR13 (CMT4B2), dynamine 2 (DICMTB), Rab7 (CMT2B), NDRG1 (CMT4D), LITAF (CMT1C), GARS (CMT2D), KIAA0274 (CMT4J).
- Transport axonal : chaîne légère des neurofilaments (CMT2E), HSPB1 (CMT2F), HSPB8 (CMT2L), KIF1Bβ (CMT2A).
- Réseau mitochondrial : mitofusine 2 (CMT2A), GDAP1 (CMT4A, CMT2K).
- Autres protéines : TRPV4 (CMT2C), AlaRS (CMT2), HK1 (CMT-AR)

Maladie de Déjerine Sottas

Neuropathie démyélinisante de transmission autosomique récessive, très sévère et de début précoce, où les premiers signes sont constatés dès la naissance, avec retard des acquisitions motrices, un déficit sensitivomoteur et une amyotrophie très marquée ; les Réflexes Ostéo-Tendineux sont abolis et les déformations squelettiques sont la règle : cyphoscoliose

Pronostic : plus sévère, puisque la perte de l'autonomie et la marche survient vers la 2^e ou 3^e décennie.

EMG : les VCM sont effondrées < 10 m/s

Biopsie nerveuse : bulbes d'oignon, parfois hypo-myélinisation avec des gaines de myéline anormalement fines.

Neuropathie héréditaire avec fragilité des nerfs à la pression

La neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression est une neuropathie sensitivomotrice héréditaire qui se caractérise, au plan clinique, par des épisodes récurrents de paralysie ou de paresthésie touchant un ou plusieurs troncs nerveux. Chez la majorité des patients, la maladie débute avant l'âge de 20 ans. Mais l'âge du premier épisode est très variable d'un individu à l'autre.

Les nerfs les plus fréquemment touchés sont ceux qui traversent des zones d'étranglement anatomique et/ou qui sont soumis aux compressions mécaniques lors du maintien prolongé de certaines positions. Ainsi, par ordre décroissant de fréquence : sciatique poplitée externe, cubital, plexus brachial, radial, médian. Les circonstances de survenue peuvent être l'appui sur le coude pour le cubital, l'utilisation prolongée d'un outil pour le cubital ou le médian, le sommeil pour le radial, la position accroupie ou jambes croisées pour le sciatique poplitée externe, l'immobilisation per-anesthésique avec compression et/ou étirement pour le radial, le cubital ou le sciatique poplitée externe

Les épisodes déficitaires ne sont pas précédés et ne s'accompagnent pas de douleur. Le plus souvent, une régression spontanée des troubles intervient dans les jours ou les semaines qui suivent. Un déficit résiduel est cependant observé dans environ 15% des cas. Il peut s'accompagner d'une amyotrophie.

Biopsie nerveuse : on observe des renflements de la gaine de myéline « tomacula » d'où le nom de neuropathie tomaculaire de cette affection.

Neuropathies Sensitives et Autonomes Familiales (NSAH)

- **NSAH type I** (maladie de Thévenard) : appelée également Acropathie ulcéro-mutilante, maladie de transmission autosomique dominante, caractérisée par un syndrome neurotrophique distal d'évolution progressive ; les lésions initiales portent sur les petites fibres myélinisées et les fibres amyéliniques. Le syndrome neurologique se caractérise par une hypoesthésie douloureuse et thermique à topographie distale, une atteinte plus inconstante de la sensibilité discriminative, l'aréflexie achilléenne est fréquente mais inconstante ; l'atteinte des membres supérieurs, toujours plus tardive est inconstante. La maladie survient chez l'adolescent ou chez l'adulte jeune. Le syndrome trophique débute aux membres inférieurs par un mal perforant plantaire, indolore, associé à des troubles de la vasomotricité et de la sudation et, plus ou moins à des arthropathies nerveuses du pied
- **Autres types de NSAH** : transmission autosomique récessive, débutent précocement, associent des troubles sensitifs prédominant sur les sensibilités thermique et douloureuse, existence de troubles neurotrophiques et une composante dysautonomique souvent marquée :
 - **NSAH type II** (maladie de Morvan) : atteint les membres supérieurs et inférieurs
 - **NSAH type III** (dysautonomie familiale de Riley Day) : observée essentiellement chez les juifs ashkénazes : absence de larmes chez les enfants, et des papilles fungiformes de la langue, troubles végétatifs à l'âge adulte qui entraîne le décès avant 22 ans
 - **NSAH type IV** (insensibilité congénitale à la douleur avec anhidrose) : est associée à un retard mental avec tendance aux automutilations

Neuropathies motrices héréditaires

Neuropathies axonales longueur-dépendantes, donnant lieu à un déficit moteur distal isolé, transmission autosomique dominante ou récessive ; ils ont été classés sur les caractères cliniques et génétiques en 7 types.

Neuropathies métaboliques familiales

- **Maladie de Refsum** : affection de transmission autosomique récessive, rare due à l'accumulation intra-tissulaire d'un acide gras à très longue chaîne : l'acide phytanique, due à un déficit en une enzyme qui normalement dégrade l'acide phytanique. Elle associe une rétinite pigmentaire, une atteinte neurogène périphérique, une ataxie, et une hyper-protéïnorachie
- **Maladie de Fabry** : accumulation tissulaire de trihexosides par déficit de l'enzyme α galactosidase
- **Leucodystrophies** : leucodystrophie métachromatique, adrénoleucodystrophie liée à l'X
- **Maladie de Krabbe**
- **Maladie de Tangier**