

La maladie de Charcot-Marie-Tooth

Auteurs : Docteurs Eric Le Guern¹ et Odile Dubourg

Date de création : décembre 1996

Mise à jour : décembre 1999

Editeur scientifique : Professeur Alexis Brice

¹Neurologie et thérapeutique expérimentale, INSERM U 289, Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. leguern@ccr.jussieu.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie](#)

[Critères diagnostiques/ définition](#)

[Prévalence](#)

[Description clinique](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Mode de prise en charge](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

La maladie de Charcot-Marie-Tooth est une neuropathie périphérique héréditaire dont la prévalence est estimée à 1/2 500. Elle est caractérisée par une atrophie musculaire et une neuropathie sensitive progressive touchant les extrémités des membres, souvent associées à des pieds creux. Elle débute, en général, avant l'âge de 20 ans aux membres inférieurs. L'évolution est chronique et lentement progressive. Tous les modes de transmission héréditaire peuvent être rencontrés. La transmission de type dominant est prépondérante en Europe. Pour ce mode d'hérédité, il existe trois formes : démyélinisante (CMT1), dominante liée à l'X (CMTX1) et neuronale (CMT2). Des gènes sont connus, principalement pour les deux premières formes, le CMT1 et le CMTX1. Ainsi le diagnostic présymptomatique ne peut être envisagé actuellement que pour ces deux formes. Il n'existe aucun traitement curatif ; en revanche, des mesures préventives doivent être prises : kinésithérapie, port d'attelles, chirurgie orthopédique et diverses aides techniques.

Mots-clés

Charcot-Marie-Tooth, neuropathie héréditaire, CMT1, CMTX1, CMT2

Nom de la maladie

Maladie de Charcot-Marie Tooth

Critères diagnostiques/ définition

La maladie de Charcot-Marie-Tooth est une neuropathie sensitivo-motrice héréditaire

Prévalence

La prévalence de la maladie est évaluée à 1/2500.

Description clinique

La maladie associe une :

- atteinte bilatérale et symétrique,
- amyotrophie et déficit moteur distaux des membres inférieurs et/ou des membres supérieurs,
- troubles sensitifs à tous les modes,
- abolition des réflexes ostéotendineux,
- ± pieds creux, ± scoliose

- l'électromyogramme permet de distinguer, selon la vitesse de conduction motrice du nerf médian, deux types de CMT :

- < 30m/s : CMT dysmyélinisant ou CMT1 quand le mode de transmission est autosomique dominant.
- > 40m/s : CMT neuronal ou CMT2 quand le mode de transmission est autosomique dominant

L'évolution est chronique et progressive. Pour un même type, elle est très variable allant des formes asymptomatiques au handicap sévère nécessitant un fauteuil roulant. Les formes sévères de CMT sont appelées parfois "Déjérine-Sottas". Cette variabilité du phénotype est non seulement inter mais aussi intrafamiliale.

Etiologie

La maladie de Charcot-Marie-Tooth est une pathologie héréditaire. Plusieurs modes de transmission sont observés : autosomique dominant, dominant lié à l'X et autosomique récessif.

- Pour le **CMT1** (CMT dysmyélinisant de transmission autosomique dominante), trois gènes sont connus et un au moins n'est pas encore localisé.
 - le **CMT1A** (70-80% des cas) est localisé sur le chromosome 17 en 17p11.2. Le gène est identifié et code pour PMP-22 (la protéine de la myéline périphérique de 22kD). L'anomalie génétique consiste le plus souvent en une duplication, beaucoup plus rarement en une mutation ponctuelle de PMP-22.
 - le **CMT1B** (10% des cas) : le gène est localisé sur le chromosome 1 en 1q22-23 et code pour la protéine P0 de la myéline.
 - un CMT est associé aux mutations (rares) du gène codant pour le facteur de transcription EGR_2 .
- Pour le **CMT2**, également de transmission dominante autosomique, quatre gènes sont déjà localisés (en 1p35, 3q, 7p14, et 12q24) mais aucun n'est identifié.
- Le gène du **CMTX1** est localisé en Xq13-21 et code pour la connexine 32 (Cx32). Les anomalies génétiques consistent en des mutations ponctuelles ou en des microdélétions intragéniques.
- Pour le **CMT** de transmission autosomique récessive, quatre gènes sont localisés en 5q23, 8q13, 8q24, 11q21 pour les formes dysmyélinisantes et un en 1q21 pour une forme axonale. Les gènes correspondants ne sont pas connus.

Méthodes de diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur la clinique mais surtout

sur l'électromyogramme qui permet de confirmer le diagnostic de CMT, de préciser le type de CMT (CMT1 ou CMT2), de déterminer le statut des membres à risque des familles. Pour les formes dont les gènes sont connus (CMT1, CMTX1), une mutation peut être recherchée dans l'ADN du patient.

Mode de prise en charge

Il n'existe pas de traitement étiologique. Le traitement est donc essentiellement symptomatique (kinésithérapie, traitements orthopédiques) et dépend du handicap fonctionnel et des déformations observées (cure chirurgicale des pieds creux et/ou des déformations du rachis).

Conseil génétique

Le conseil génétique permet, après avoir établi l'arbre généalogique, de caractériser le mode de transmission et de désigner les sujets à risque.

Cependant, il ne peut être réalisé qu'après avoir déterminé le type de CMT (CMT1 ou CMT2) lors d'une consultation spécialisée de neurologie et après avoir réalisé un électromyogramme.

Il peut s'appuyer sur la caractérisation de la mutation chez le cas index (possible dans le CMT1 et le CMTX1), qui permet dans un second temps de préciser le statut moléculaire des personnes à risque.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est techniquement possible lorsque la mutation est connue chez le parent atteint d'un CMT1 (**CMT1A** ou **CMT1B**) ou d'un CMTX1.

Il peut être réalisé à partir de villosités chorales ou d'amniocytes cultivés.

Il pose, compte tenu de la variabilité d'expression, des problèmes éthiques importants.

Questions non résolues et commentaires

Les points suivants doivent être soulignés : 1) la maladie de Charcot-Marie-Tooth est une maladie héréditaire fréquente ; 2) elle présente une grande hétérogénéité génétique et il existe une grande variabilité du handicap, même au sein d'une famille.

Références

Brice A, Agid Y, Le Guern E, Birouk N, Guilbot A, Lopes J, Rouger H, Tardieu S, Ravise N, Bouche P. La maladie de Charcot-Marie-Tooth, *Annales de l'Institut Pasteur/actualités* 7 (3) (1996) pp. 179-185.

Dubourg O, Le Guern E. Génétique des maladies du système nerveux périphérique. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Neurologie, 17-084-E-10, 1999, 11 p.