

COMMUNICATION

Maladies de Charcot-Marie-Tooth : discussion des relations génotypes-lésions ultrastructurales du nerf périphérique

MOTS CLÉS : MALADIES DE CHARCOT-MARIE-TOOTH. BIOPSIE. MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE. GÉNOTYPE. DONNÉES DE SÉQUENCES MOLÉCULAIRES

Charcot-Marie-Tooth diseases: correlations between genotypes and ultrastructural lesions of the peripheral nerve

KEY WORDS : CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASES. HEREDITARY SENSORY AND MOTOR NEUROPATHY. BIOPSY. MICROSCOPY, ELECTRON. GENOTYPE. MOLECULAR SEQUENCE DATA

Jean-Michel VALLAT *, Mathilde DUCHESNE ^{1, 2}, Stéphane MATHIS ³, Corinne MAGDELAINÉ ⁴, Mériem TAZIR ⁵, Laurent MAGY ¹

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les nouvelles techniques de biologie moléculaire appliquées aux maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT) ont révélé un grand nombre de mutations de gènes candidats qui doivent être vérifiées ou exclues par des analyses fines et corrélatives des génotypes et des phénotypes. Les constatations cliniques conservent toujours une grande importance, de même que les résultats des vitesses de conduction nerveuse et parfois l'examen d'une biopsie

* Membre de l'Académie nationale de médecine

1. Centre de Référence Neuropathies Périphériques Rares, Service de Neurologie — CHU Dupuytren, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges, France ;
e-mail : jean-michel.vallat@unilim.fr
2. Laboratoire d'Anatomie Pathologique — CHU Dupuytren, Limoges, France
3. Service de Neurologie — CHU Pellegrin, Bordeaux, France
4. Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire — CHU Dupuytren, Limoges, France
5. Service de Neurologie, CHU Mustapha — Alger, Algérie

Tirés à part : Professeur Jean-Michel VALLAT, même adresse

Article reçu et accepté le 29 janvier 2018.

nerveuse. Il est certain que des données cliniques, électrophysiologiques et pathologiques peuvent suggérer tel ou tel sous-type de CMT.

L'examen, surtout en microscopie électronique, d'une biopsie nerveuse peut mettre en évidence des lésions particulières d'une mutation d'un gène. De telles anomalies sont aussi parfois détectées chez des sujets qui développent une neuropathie chronique considérée comme idiopathique et qui en fait correspond à un CMT en rapport par exemple avec une mutation génique « de novo ». Ces lésions, qui sont variées, sont souvent liées à la fonction connue des gènes mutés.

Dans tous les cas, l'indication de la biopsie nerveuse doit être discutée au cas pour cas et son analyse ne pourra être réalisée que dans des laboratoires spécialisés.

SUMMARY

In Charcot-Marie-Tooth diseases (CMT), next generation sequencing (NGS) techniques identify a significant number of candidate gene mutations that need to be verified or excluded by careful phenotype-genotype correlation analysis. In most cases, clinical signs combined with the peroneal atrophy are important but needs to be combined with data from nerve conduction studies and in some cases from nerve biopsy examinations. Indeed, characteristic clinical, electrophysiological and sometimes pathological features may be suggestive of a particular sub-type of Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease.

Ultrastructural nerve biopsy lesions may be related to CMT diseases and gene defects. In sporadic forms, if a hereditary neuropathy is not suspected, a NB may be done at first. Some alterations found in nerve at the level of myelin sheaths or axons or nodes of Ranvier may help to identify some gene mutations. These various types of lesions are often linked to the known function of the mutated genes.

Only a few patients diagnosed or suspected as having a CMT disease need a nerve biopsy which can help find or confirm the causative gene mutation. The indication for this procedure, which must be carried out in specialized laboratories, is based on a case-by-case discussion.

INTRODUCTION

La maladie de Charcot-Marie (CMT) ou « neuropathie héréditaire sensitivo-motrice » est un groupe de maladies héréditaires très hétérogène partageant un signe clinique commun : l'atrophie péronière [1, 2]. Il s'agit de la maladie génétique du système nerveux périphérique la plus fréquente qui peut toucher jusqu'à un individu sur 1214 dans certains pays [3, 4]. Elle ne bénéficie pas actuellement d'un traitement particulier et peut être en rapport avec des lésions myéliniques, axonales ou intermédiaires des nerfs périphériques. Des critères électrophysiologiques et pathologiques définissent ces types lésionnels. Environ un siècle après la description clinique par Charcot et Marie en France et Tooth en Angleterre (1886) du syndrome d'atrophie péronière, les premiers gènes ont été identifiés. Depuis les années 90, les progrès considérables de la génétique moléculaire et plus récemment l'utilisation des nouvelles techniques de séquençage ont permis d'identifier un grand nombre de

mutations de gènes candidats qui doivent être vérifiées ou au contraire exclues par une analyse fine des corrélations génotype-phénotype. En effet, des données cliniques et/ou électrophysiologiques et/ou pathologiques peuvent suggérer la mutation d'un gène particulier et donc permettre de classer le malade dans un sous-type précis de CMT.

À partir de données de la littérature et de notre expérience personnelle [5] (environ 100 biopsies nerveuses examinées par an depuis 15 ans), nous proposons de souligner l'utilité de la biopsie nerveuse étudiée en particulier en microscopie électronique, pour donner des indications précises quant au gène muté éventuellement suspecté par l'analyse en biologie moléculaire.

ÉTAPES DU DIAGNOSTIC

Notre objectif ici est de discuter comment sélectionner les patients pour lesquels la biopsie nerveuse pourrait être utile.

Toutes les formes de CMT ont en commun les signes et symptômes suivants : déficit des muscles des extrémités, pieds creux, troubles sensitifs distaux concernant en particulier la sensibilité superficielle, atrophie musculaire distale et absence des réflexes ostéo-tendineux. La première étape consiste à réaliser un examen électrophysiologique qui reste une étape diagnostique fondamentale. La réduction des amplitudes des potentiels d'action moteurs et sensitifs est corrélée à la sévérité de l'atteinte axonale. Le ralentissement des vitesses de conduction nerveuse témoigne d'une anomalie des fibres myélinisées, qu'il s'agisse de dé-, dys- ou d'hypomyélinisation. Il est admis que le seuil permettant de différencier une atteinte démyélinisante d'une atteinte axonale est la vitesse motrice du nerf médian : au-dessous de 38 m/s, les lésions sont considérées comme myéliniques et au-dessus comme axonales ; quelques auteurs ont par ailleurs introduit la notion d'atteinte intermédiaire pour des malades dont les vitesses seraient entre 30 et 40 m/s. La diminution de ces vitesses est habituellement uniforme et diffuse ce qui permet de différencier cette neuropathie génétique dysmyélinisantes d'autres neuropathies chroniques démyélinisantes acquises.

L'âge de début de la neuropathie est important à considérer : néonatal (neuropathie congénitale), infantile ou de début tardif. L'enquête familiale et la réalisation d'un arbre généalogique permettent de déterminer les modalités de transmission : autosomale dominante, autosomale récessive ou liée à l'X, ou forme sporadique. Les formes récessives, moins fréquentes, doivent être envisagées lorsqu'il s'agit de familles consanguines. Habituellement les phénotypes cliniques sont plus précoces et plus sévères que pour les formes dominantes. La fréquence des formes sporadiques est probablement encore sous-estimée, en particulier chez l'adulte.

L'analyse génétique peut être guidée dans la recherche de mutations géniques par certains signes cliniques : les atteintes des nerfs optiques sont en faveur d'une

atteinte du gène *MFN2*, une atteinte rénale du gène *INF2*, une paralysie des cordes vocales du gène *TRPV4*, etc...

Des études sur un grand nombre de cas (Murphy et *al.* sur 916 malades) ont permis de souligner que dans les formes dominantes donc surtout dans le monde occidental, les mutations variées de 4 gènes principaux sont responsables de plus de 82 % de tous les CMT ; il s'agit des gènes : *PMP22*, *GJB1*, *MPZ* et *MFN2* et un peu plus rarement *GDAP1* [6]. En pratique, la plupart des laboratoires de génétique recherche, a priori, systématiquement par méthode Sanger une duplication de *PMP22*. Cette anomalie est en effet de loin la plus fréquemment rencontrée en particulier parmi les formes dysmyélinisantes, raison pour laquelle, nous discuterons en premier des anomalies morphologiques induites par la duplication *PMP22*. Puis, si les recherches de mutation de ces 5 gènes sont négatives, il sera fait appel aux techniques nouvelles de séquençage. Ces techniques sont très performantes et identifier les variantes de certaines mutations est parfois difficile car elles doivent être distinguées de mutations non pathogènes fréquentes, détectées alors qu'elles ne sont pas responsables de la neuropathie

Donc, si les données cliniques, électrophysiologiques et de biologie moléculaire ne permettent pas pour certains cas de confirmer la neuropathie génétique ou spécifier le gène muté, la biopsie nerveuse peut être utile en révélant des anomalies caractéristiques et même parfois spécifiques de tel ou tel gène, lésions détectées essentiellement par l'examen en microscopie électronique. Ces anomalies peuvent concerner soit l'axone, soit la myéline (fig. 1), soit les nœuds de Ranvier. Il est néanmoins certain que très peu de malades suspects de CMT seront en fait biopsiés et que l'indication résultera d'une discussion au cas pour cas.

LÉSIONS MICROSCOPIQUES DU NERF CHEZ DES MALADES CMT

Lésions non spécifiques

Perte axonale

Toute polyneuropathie chronique démyélinisante induit une raréfaction axonale, responsable du handicap. Elle concerne les axones myélinisés et amyéliniques. Elle est habituellement homogène d'un fascicule à l'autre, à la différence des neuropathies acquises dysimmunes

Lésions de démyélinisation (dysmyélinisation ? hypomyélinisation ?) remyélinisation

Ces lésions myéliniques caractérisent le sous-type dénommé CMT1 (CMT-démyélinisant) : la perte myélinique concerne un ou plusieurs inter-nœuds (de Ranvier), intervalles correspondant au territoire d'une cellule de Schwann myélinisante ; il s'ensuit une remyélinisation avec reconstitution d'une myéline bien

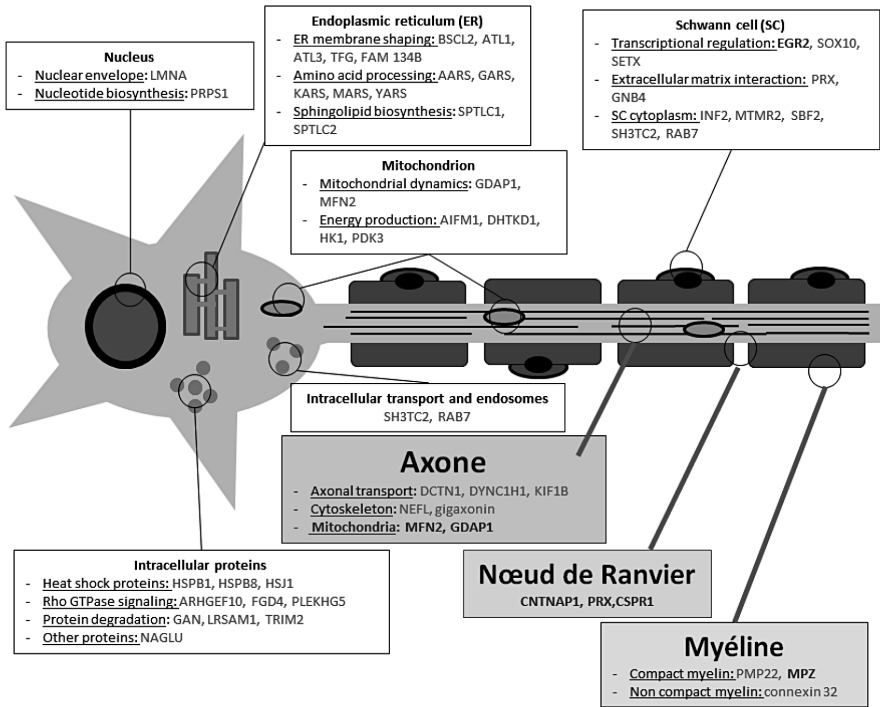


Fig. 1. — Représentation schématique des principaux gènes du neurone périphérique.

compactée, mais dont l'épaisseur est trop fine par rapport au diamètre axonal. Souvent, de tels aspects sont entourés d'une prolifération schwannienne en « bulbes d'oignon », constituée de cytoplasmes Schwanniens allongés et aplatis, disposés de façon concentrique, qui, en fonction de son intensité, peut être détectée en microscopie optique mais parfois seulement en microscopie électronique.

Dans ce contexte de neuropathie génétique, il n'est pas établi s'il s'agit de phénomènes démyélinisants ou d'anomalies de la myélinisation qualifiées de dysmyélinisation.

Signes inflammatoires

La présence rare de quelques infiltrats inflammatoires constitués de lymphocytes et de macrophages peut parfois être détectée, bien que de tels aspects soient habituellement plus caractéristiques d'une neuropathie acquise dysimmune. De telles observations, susceptibles de faire discuter une cause génétique ou acquise, ont été rapportées chez des malades CMT liés à des mutations de gènes différents : *PMP22*, *MPZ*, *GJBI*, *GDAP1* etc... La présence de ces cellules inflammatoires est discutée.

Lésions caractéristiques des neuropathies liées à des anomalies du gène *PMP22*

Comme nous l'avons déjà indiqué, ce gène est celui dont l'atteinte est la plus fréquente dans un contexte CMT.

Le gène *PMP22* a été identifié pour la première fois en 1990 ; la protéine PMP22, de petite taille (22 kDa) est un des composants de la myéline compacte du système nerveux périphérique (2 à 5 %). Sa fonction n'est toujours pas complètement élucidée ; ce gène joue néanmoins un rôle déterminant au début du développement embryonnaire, en particulier probablement pour la formation des mésaxones et donc possiblement dans l'initialisation de la myélinisation [7, 8].

La duplication du gène *PMP22* induit le tableau clinique de la forme démyélinisante (dysmyélinisante ?) la plus fréquente, dénommée CMT1A. Sur le plan microscopique, les formations en bulbes d'oignon, le plus souvent formées de cytoplasmes schwanniens allongés et aplatis, parfois de membranes basales de cellules de Schwann, sont très caractéristiques. Ces enroulements entourent souvent des fibres myélinisées dont l'épaisseur de la gaine de myéline est normale ou trop fine par rapport au diamètre axonal qu'elle entoure. Ces lésions, lorsqu'elles sont très importantes peuvent être responsables d'une neuropathie hypertrophique, les nerfs devenant palpables cliniquement du fait de leur épaisseur anormale et régulière. Ces proliférations tourbillonnantes de cellules de Schwann sont maximales dans le cadre de la maladie de Dejerine-Sottas (DS). Elles ne sont pas néanmoins spécifiques car elles peuvent être observées au cours de toute neuropathie démyélinisante chronique quelle qu'en soit la cause. Ces aspects pathologiques s'associent toujours à une raréfaction axonale plus ou moins sévère selon la durée d'évolution.

La délétion de *PMP22* induit la forme autosomale dominante de neuropathie héréditaire par hyperpression (HNPP : « hereditary neuropathy due to pressure palsy »). Cette maladie se caractérise par la présence de lésions de type « tomaculaire » correspondant à des processus multifocaux hypermyélinisants qui apparaissent sur des sections longitudinales comme des « chaînes de saucisses ». Leur diamètre moyen est d'environ 14.1 μm (+/- 3,5) et leur longueur moyenne est de 77,4 μm (+/- 16,1) [9] ; quelques CMT1A ont été décrits comme présentant également ces lésions tomaculaires [10].

Les lésions microscopiques de CMT induites par des mutations du gène *PMP22* sont identiques à celles observées dans les cas de duplication, avec en particulier une profusion de proliférations en bulbes d'oignon des cellules de Schwann ; quelques lésions tomaculaires peuvent être détectées [11]. Plus rarement, ont été signalés des aspects de décompaction de certaines gaines de myéline persistantes [12].

Lésions caractéristiques des neuropathies non liées à *PMP22*

Mauvaise compaction myélinique

Les images persistantes de mauvaise compaction de la myéline, sont en faveur de mutations de *P0* et donc caractéristiques du sous-type CMT1B [13]. Le gène *P0* code pour la glycoprotéine P0, essentiellement exprimée dans les cellules de Schwann, correspondant à environ 50 % des protéines constituant la myéline périphérique. P0 est essentielle pour le maintien de la structure de la gaine de myéline. Cette protéine induit la compaction de la myéline pendant la myélinisation, alors que la protéine MAG (« Myelin Associated Glycoprotein ») disparaît [14]. Ohnishi et *al.* ont distingué par l'examen en microscopie électronique différentes variétés de mauvaises compactations myéliniques qui peuvent être régulières ou non [15] (fig 2) ; ces aspects sont identiques à ceux observés chez la souris *P0* KO homozygote [16].

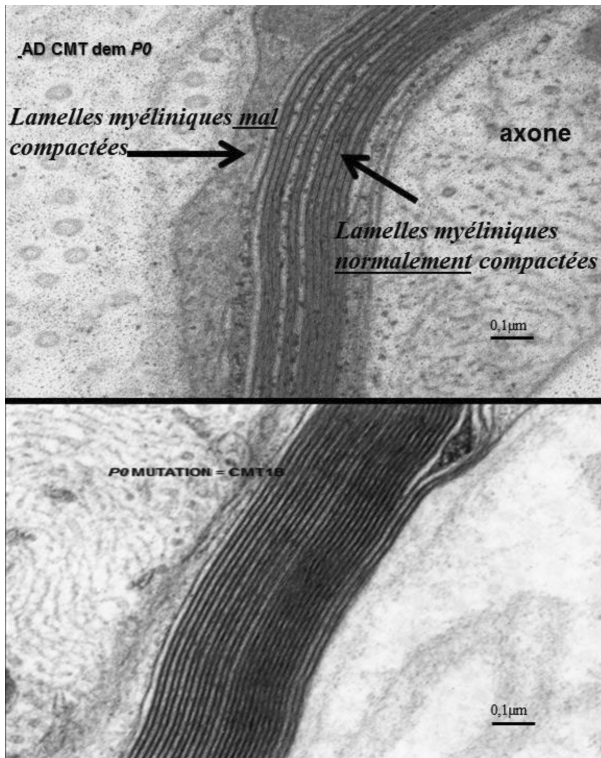


FIG. 2. — Microscopie électronique ; section transversale : mutations *P0* : biopsies nerveuses. Aspects de décompaction des lamelles myéliniques des deux gaines de myéline. (Barres = 0.1 μm).

Proliférations myéliniques

Les gaines de myéline sont parfois anormalement épaisses, proliférant de façon anarchique. Cette lésion est fréquemment associée à une mutation de ***P0***. De telles lésions peuvent induire des phénomènes de compression axonale parfois bien visibles en microscopie électronique ; ces proliférations aberrantes des gaines de myéline sont différentes des hypermyélinisations segmentaires à contours réguliers des tomaculae (cf. paragraphe suivant). En plus des mutations ***P0***, les biopsies mettant en évidence de telles lésions correspondent à des mutations des gènes récessifs ***Frabine (FDG4)***, ***MTMR2***, ***MTMR12***, ***MTMR5***. Ces myotubularines (MTR) interviennent dans les trafics vésiculaires et la régulation de la transduction du signal.

Tomacula

Nous avons déjà décrit ces anomalies, en particulier en cas de délétion ***PMP22***.

Extensions anormales des cytoplasmes schwanniens

Lors de l'étude d'une biopsie nerveuse, la présence d'extensions anormales de cytoplasmes de cellules de Schwann peut conduire à rechercher des mutations de certains gènes (***SH3TC2*** et ***INF2***).

Les mutations de ***SH3TC2*** induisent le sous-type CMT4C, la protéine SH3TC2 intervenant dans les processus de myélinisation, en assurant la régulation du trafic intra-cellulaire d'autres protéines. Les mutations ***INF2*** sont responsables d'un phénotype comprenant une atteinte rénale appelée « glomérulosclérose focale segmentaire » de transmission autosomale dominante. Ces expansions cytoplasmiques, fines et allongées, ne peuvent être détectées que par l'examen en microscopie électronique et concernent aussi bien les cellules de Schwann amyéliniques que myéliniques.

Désorganisation des bandes de Cajal

Les bandes de Cajal correspondant aux canaux cytoplasmiques constitués par la région abaxonale (partie interne de la membrane plasmique) de la cellule de Schwann et la gaine de myéline contiennent un complexe dystroglycan constitué de periaxine et de « dystrophin-related protein 2 » (DRP32). Les mutations du gène ***periaxine (PRX)*** détruisent ce canal et entraînent une neuropathie démyélinisante sévère chez la souris [17] ; nous avons observé dans deux biopsies non publiées de telles anomalies ultrastructurales, alors que des aspects similaires ont été rapportés dans les fibres myélinisées dermiques d'un malade [18].

Anomalies des nœuds de Ranvier

Des mutations d'une protéine de la région paranodale : **contactin associated protein-1 (CNTNAP1)** ont été considérées comme responsables de formes très précoces de neuropathies génétiques (à intégrer dans le cadre des neuropathies hypomyélinisantes congénitales qui peuvent être considérées comme une forme de CMT très précoce du nourrisson ou du jeune enfant). De telles mutations sont responsables de modifications, au niveau des régions paranodales, des jonctions boucles terminales de la myéline et de l'axone, la perturbation de cette région entraînant d'importantes anomalies de la conduction nerveuse. Ces mutations induisent la disparition des bandes transverses, structures de très petite taille reliant étroitement myéline et axone ; la mise en évidence de ces anomalies n'est possible que par un examen à fort grossissement en microscopie électronique [19] (fig 3).

D'autres protéines des régions paranodales sont actuellement connues, sans que des mutations de leurs gènes et des lésions microscopiques caractéristiques aient été décrites.

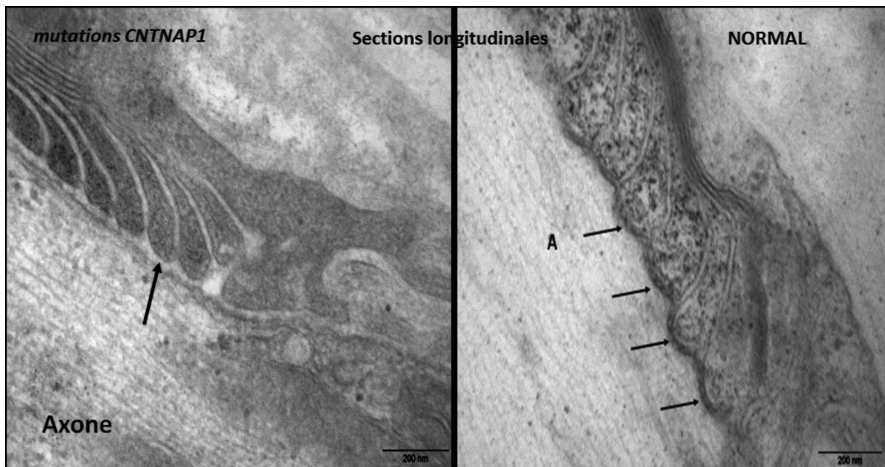


FIG. 3. — Microscopie électronique ; section longitudinale. A droite, région para-nodale d'un nerf humain normal avec présence des bandes transverses entre les boucles myéliniques et l'axone (flèches). A gauche, mutation CNTNAP1 : du fait de la disparition de toutes les transverses bandes, l'espace entre les boucles myéliniques et l'axone est anormalement élargi (flèche).

Anomalies mitochondriales

La protéine **MFN2 (mitofusine 2)** est localisée sur la membrane externe des mitochondries et joue un rôle important dans les processus de fusion mitochondriale et les liens entre les réticulums endoplasmiques et les mitochondries, en particulier dans l'axone (régulation du transfert de calcium du réticulum endoplasmique à la

mitochondrie) [20]. Le sous-type CMT2A2 (CMT ax-MFN2) est induit par une mutation de ce gène et se caractérise par des lésions essentiellement axonales. En microscopie électronique, les anomalies mitochondriales sont très caractéristiques de ces mutations et concernent les mitochondries des axones aussi bien myélinisés que non myélinisés. Dans un nerf normal, les mitochondries sont allongées, distribuées au hasard dans l'axone, tandis que dans ce sous-type, elles sont regroupées, de petite taille, arrondies et leurs crêtes sont le plus souvent détruites. Curieusement, de telles lésions sont essentiellement observées dans les axones plutôt que dans les cytoplasmes schwanniens [21, 22]. Les mutations du gène *GDAP1* (« **ganglioside induced differentiation associated protein 1** ») induisent des modifications tout à fait identiques à celles de mutations de *MFN2* (fig. 4). Cette protéine a un effet neuro-protecteur, et intervient dans les processus de production d'énergie et le contrôle du volume mitochondrial. Elle est localisée également au niveau de la membrane mitochondriale externe.

Ces mutations qui font partie de celles les plus fréquemment rencontrées au cours des CMT induisent donc des lésions très caractéristiques dont la constatation en microscopie électronique, nous a conduits à plusieurs reprises à orienter la recherche de mutations de gènes, vers *MFN2* ou *GDAP1*.

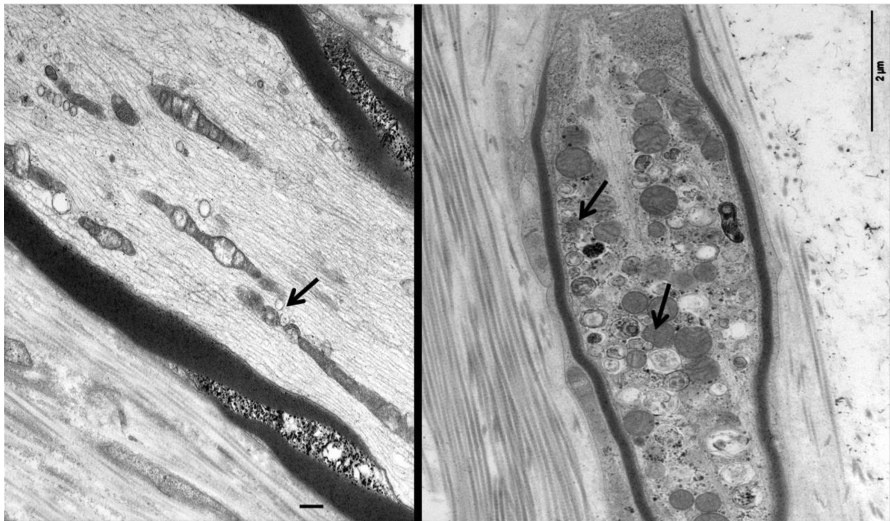


FIG. 4. — Microscopie électronique ; section longitudinale. A gauche, nerf humain normal, les mitochondries sont disposées de façon aléatoire dans l'axone, longitudinalement orientées, sans anomalie de leurs structures internes (barre = 0.5 µm). A droite, mutation *GDAP1*, les mitochondries sont anormalement nombreuses, regroupées, arrondies et leurs structures internes très remaniées.

Bouquets de régénérescence

En microscopie optique, comme en microscopie électronique, des bouquets de régénérescence, qui correspondent au regroupement de plusieurs petites fibres myélinisées attestant d'un processus régénératif, sont souvent observés. Ces aspects sont relativement fréquents mais nous paraissent plus nombreux dans le cas de mutations du gène *connexine-32* (***GJB1*** : « **gap junction bêta-1** ») qui code une protéine présente dans la myéline non compacte du système nerveux périphérique des régions paranodales et des incisures de Schmidt-Lanterman, où elle constitue des canaux de communication (« gap junctions »).

En cas de forme sporadique en particulier d'une neuropathie chronique, la constatation fréquente de tels aspects doit orienter vers une mutation du gène de cette connexine.

Axones géants

Depuis plusieurs années, les liens particuliers entre la neuropathie dite des « axones géants » (GAN : « giant axonal neuropathy ») liée à une mutation du gène *gigaxonine* et certaines formes particulières de CMT2 ont été discutés. De rares cas de GAN peuvent présenter une atteinte périphérique de type atrophie péronière et faire évoquer cliniquement un CMT [23]. À l'inverse, dans quelques rares cas de sous-types CMT, liés à des mutations des gènes *SH3TC2* et *NEFL* [24-26] des lésions d'axones géants constitués de proliférations intenses neurofilamentaires et microtubulaires intra-axonales ou encore de telles proliférations sans dilatations axonales ont été identifiées, sur la biopsie nerveuse, [25, 27].

Les axones géants ne sont pas, en fait, spécifiques de ces types de neuropathie héréditaire car ils ont pu être observés dans certains cas de neuropathie toxique, donc acquise, induite par l'iminodipropionitrile et l'hexane [28].

Raréfaction sévère des grandes fibres myélinisées

De tels aspects peuvent être rencontrés dans le sous-type CMT2B1, lié à des mutations du gène *lamine* (*LMNA*). Les lames sont des protéines de structure constituant les filaments intermédiaires et l'enveloppe nucléaire. Cette protéine a donc une grande variété de fonctions et peut être responsable d'autres maladies que celle des nerfs périphériques, par exemple musculaires, cardiomyopathies etc...

Dans le CMT2B1, la biopsie nerveuse met en évidence une raréfaction des grandes fibres myélinisées, alors que les axones non myélinisés ne paraissent pas atteints. Il n'y a ni signe de démyélinisation-remyélinisation, ni bouquet de régénérescence, ce qui pourrait suggérer que le processus lésionnel débute avant la naissance.

Dépôts amyloïdes

Chez de rares malades présentant une polyneuropathie amyloïde familiale, en particulier certains porteurs d'une mutation du gène *TTR* (*trans-thyrétine*) peuvent développer un phénotype de type atrophie péronière en rapport avec une neuropathie axonale chronique distale, sensitivo-motrice. Un CMT peut être évoqué, mais la biopsie nerveuse identifie des dépôts amyloïdes associés à une atteinte axonale sévère.

Les caractéristiques des dépôts amyloïdes sont ceux habituellement décrits : ils sont diffus, multifocaux, rouge Congo positifs et de structure microfibrillaire à l'examen en microscopie électronique alors que l'immunomarquage est positif contre un anticorps spécifique de la protéine anormale responsable de l'amylose.

Biopsie nerveuse au cours d'une neuropathie congénitale

Les diagnostics topographique et étiologique d'une *hypotonie néonatale* sont difficiles. On évoque une lésion du système nerveux central, par exemple de la corne antérieure (maladie de Werdnig-Hoffmann), du muscle (dystrophie musculaire congénitale), de la jonction neuromusculaire (myasthénie congénitale) ou plus rarement une atteinte du système nerveux périphérique réalisant donc une neuropathie congénitale néo-natale. Selon le type de l'atteinte, on parlera de : neuropathie hypomyélinisante congénitale, neuropathie amyélinisante congénitale ou neuropathie axonale congénitale. Ces atteintes nerveuses périphériques induisent habituellement une hypotonie sévère et une faiblesse musculaire qui apparaît dès la naissance ou au cours de l'enfance ; s'il s'agit d'une survenue néonatale, une arthrogrypose peut être associée. Des mutations de gènes variés ont été incriminées : *P0*, *PMP22*, *EGR2*, *PRX*, *CNTNAP1*, *MFN2*, *GDAPI*, *MTMR2*, *MTMR13*, *SOX 10* etc. et même une duplication de *PMP22*. Chacun de ces gènes mutés est responsable d'une lésion nerveuse caractéristique, comme nous l'avons évoqué plus haut. Dans le cas où il s'agirait d'une forme sporadique, une étude ultrastructurale de la biopsie nerveuse peut orienter la génétique en suggérant le gène. L'amyélinisation congénitale (absence totale de myéline avec des axones normaux au niveau du nerf périphérique) a été aussi observée en association avec des mutations des gènes *EGR2* et *lamine (LMNA)*.

Dès les premières descriptions de la *maladie de DS*, en 1890, il y eut des discussions quant à savoir si cette affection était ou non une variante du CMT ; en 1970, elle fut classée neuropathie héréditaire sensitivomotrice de type 3 (HMSN III) [29, 30]. La maladie de DS est caractérisée par une hypertrophie nerveuse induite par des proliférations importantes en bulbes d'oignon qui sont également observées dans les formes d'HMSN I ou CMT I mais à un moindre degré. Peu à peu, le DS est devenu un syndrome synonyme de neuropathie dysmyélinisante de début précoce (de type CMT) et considéré comme un continuum entre le phénotype de neuropathie héréditaire congénitale et le sous-type démyélinisant du CMT. Les avancées de la

génétique moléculaire ont montré que le DS pouvait être induit par des mutations variées de nombreux gènes (mutations et duplications de *PMP22*, mutations des autres gènes suivants : *MPZ*, *GDAP1*, *EFR2*, *PRX*, *MTMR2*).

CONCLUSION

Alors que les techniques nouvelles de biologie moléculaire identifient un grand nombre de variants de gènes candidats pouvant être ou non responsables de neuropathies génétiques, les corrélations génotype-phénotype doivent être très précises et associées à l'histoire familiale et les aux données des examens cliniques et électrophysiologiques. De plus, dans certains cas particulièrement bien sélectionnés, la biopsie nerveuse peut être utile pour orienter la recherche de l'anomalie génétique. Presque toujours, le nerf prélevé sera examiné en microscopie électronique pour détecter et identifier les lésions caractéristiques, et parfois spécifiques, induites par un gène muté. Cet examen pathologique approfondi peut s'avérer très utile dans un contexte non familial de forme sporadique de neuropathie chronique, quel que soit l'âge du malade, y compris peu après la naissance.

RÉFÉRENCES

- [1] Charcot JM, Marie P. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. Rev Med 1886; 6:96-138.
- [2] Tooth HH. The peroneal type of progressive muscular atrophy. London: H. K. Lewis, 1886.
- [3] Braathen GJ, Sand JC, Lobato A, Hoyer H, Russell MB. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth in the general population. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies 2011;18:39-48.
- [4] Braathen GJ. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease. Acta neurologica Scandinavica Supplementum 2012iv-22.
- [5] Duchesne M, Mathis S, Richard L, Magdelaine C, Corcia P, Nouioua S, et al. Nerve biopsy is still useful in some inherited neuropathies. J Neuropathol Exp Neurol. 2018;77(2):88-99. Doi: 10.1093/jnen:nlx111.
- [6] Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Liu YT, Davidson GL, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2012;83:706-10.
- [7] Saporta MA, Katona I, Zhang X, Roper HP, McClelland L, Macdonald F, et al. Neuropathy in a human without the PMP22 gene. Archives of neurology 2011;68:814-21.
- [8] Jouaud M, Gonnaud PM, Richard L, Latour P, Ollagnon-Roman E, Sturtz F, et al. Congenital hypomyelinating neuropathy due to the association of a truncating mutation in PMP22 with the classical HNPP deletion. Neuromuscul Disord 2016;26:316-21.
- [9] Sander S, Ouvrier RA, McLeod JG, Nicholson GA, Pollard JD. Clinical syndromes associated with tomacula or myelin swellings in sural nerve biopsies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68:483-8.

- [10] Mathis S, Corcia P, Tazir M, Camu W, Magdelaine C, Latour P, et al. Peripheral myelin protein 22 gene duplication with atypical presentations: a new example of the wide spectrum of Charcot-Marie-Tooth 1A disease. *Neuromuscul Disord* 2014;24:524-8.
- [11] Lenssen PP, Gabreels-Festen AA, Valentijn LJ, Jongen PJ, van Beersum SE, van Engelen BG, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Phenotypic differences between patients with the common deletion and a PMP22 frame shift mutation. *Brain* 1998;121 (Pt 8):1451-8.
- [12] Madrid RE, Lofgren A, Baets J, Timmerman V. Biopsy in a patient with PMP22 exon 2 mutation recapitulates pathology of Trembler-J mouse. *Neuromuscular disorders : NMD* 2013;23:345-8.
- [13] Gabreels-Festen AA, Hoogendijk JE, Meijerink PH, Gabreels FJ, Bolhuis PA, van Beersum S, et al. Two divergent types of nerve pathology in patients with different P0 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 1996;47:761-5.
- [14] Liu Z, Wang Y, Yedidi RS, Brunzelle JS, Kovari IA, Sohi J, et al. Crystal structure of the extracellular domain of human myelin protein zero. *Proteins* 2012;80:307-13.
- [15] Ohnishi A, Yamamoto T, Yamamori S, Sudo K, Fukushima Y, Ikeda M. Myelinated fibers in Charcot-Marie-Tooth disease type 1B with Arg98His mutation of Po protein. *J Neurol Sci* 1999;171:97-109.
- [16] Xu W, Manichella D, Jiang H, Vallat JM, Lilien J, Baron P, et al. Absence of P0 leads to the dysregulation of myelin gene expression and myelin morphogenesis. *Journal of neuroscience research* 2000;60:714-24.
- [17] Sherman DL, Wu LM, Grove M, Gillespie CS, Brophy PJ. Drp2 and periaxin form Cajal bands with dystroglycan but have distinct roles in Schwann cell growth. *J Neurosci* 2012;32:9419-28.
- [18] Brennan KM, Bai Y, Pisciotta C, Wang S, Feely SM, Hoegger M, et al. Absence of Dystrophin Related Protein-2 disrupts Cajal bands in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord* 2015;25:786-93.
- [19] Vallat JM, Nizon M, Magee A, Isidor B, Magy L, Péréon Y, et al. Contactin-associated protein 1 (*CNTNAP1*) mutations induce characteristic lesions of the paranodal region. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016;75(12):1155-1159.
- [20] Munoz JP, Ivanova S, Sanchez-Wandelmer J, Martinez-Cristobal P, Noguera E, Sancho A, et al. Mfn2 modulates the UPR and mitochondrial function via repression of PERK. *Embo J* 2013; 32:2348-61.
- [21] Sole G, Ferrer X, Vital C, Martin-Negrier ML, Vital A, Latour P. Ultrastructural mitochondrial modifications characteristic of mitofusin 2 mutations (CMT2A). *Journal of the peripheral nervous system : JPNS* 2009;14:206-7.
- [22] Vallat JM, Ouvrier RA, Pollard JD, Magdelaine C, Zhu D, Nicholson GA, et al. Histopathological findings in hereditary motor and sensory neuropathy of axonal type with onset in early childhood associated with mitofusin 2 mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67:1097-102.
- [23] Tazir M, Nouioua S, Magy L, Huehne K, Assami S, Urtizbera A, et al. Phenotypic variability in giant axonal neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2009;19:270-4.
- [24] Zemmouri R, Azzedine H, Assami S, Kitouni N, Vallat JM, Maisonnobe T, et al. Charcot-Marie-Tooth 2-like presentation of an Algerian family with giant axonal neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2000;10:592-8.
- [25] Fabrizi GM, Cavallaro T, Angiari C, Bertolasi L, Cabrini I, Ferrarini M, et al. Giant axon and neurofilament accumulation in Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Neurology* 2004; 62:1429-31.

- [26] Georgiou DM, Zidar J, Korosec M, Middleton LT, Kyriakides T, Christodoulou K. A novel NF-L mutation Pro22Ser is associated with CMT2 in a large Slovenian family. *Neurogenetics* 2002;4:93-6.
- [27] Yum SW, Zhang J, Mo K, Li J, Scherer SS. A novel recessive Nefl mutation causes a severe, early-onset axonal neuropathy. *Ann Neurol* 2009;66:759-70.
- [28] Herrmann DN, Griffin JW. Intermediate filaments: a common thread in neuromuscular disorders. *Neurology* 2002;58:1141-3.
- [29] Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968;18:603-18.
- [30] Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. II. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. *Arch Neurol* 1968;18:619-25.

DISCUSSION

M. Jean-Jacques HAUW

Dans un centre spécialisé quelle est la proportion des cas où une biopsie nerveuse est-elle pratiquée ?

Chaque indication d'une biopsie nerveuse doit être discutée au cas pour cas. Par rapport à la fréquence des neuropathies périphériques, ce prélèvement n'est réalisé que dans un petit nombre de cas, très approximativement sûrement dans moins de 10 % des cas. Néanmoins, dans un centre spécialisé, dont la vocation est d'essayer de préciser les causes et mécanismes de neuropathies d'évolution souvent chronique, restés jusque-la indéterminés, la biopsie nerveuse périphérique est pratiquée proportionnellement plus fréquemment. Il est sur que par exemple, cet examen microscopique peut être très utile pour instituer un traitement adapté à un malade souffrant d'une hémopathie maligne suspectée d'être responsable d'une polyneuropathie ; la mise en évidence de cellules anormales, de dépôts d'immunoglobuline, d'amylose dans le nerf ne peut se faire que sur une biopsie.

Dans quel pourcentage des cas, l'étude en microscopie électronique apporte-t-elle des arguments en faveur d'une cause génétique précise ?

L'intérêt de l'examen en microscopie électronique ne sera discuté que lorsque les données cliniques, ethniques, électrophysiologiques, concernant l'hérédité et les études de biologie moléculaire de l'ADN n'auront pas permis de conclure à l'atteinte d'un gène précis. En fait, en pratique, il n'est pas aisé d'affirmer qu'une neuropathie chronique dite « sporadique » est génétique ou acquise si bien que dans de telles circonstances, il est légitime de discuter de l'intérêt de la biopsie ; il nous semble raisonnable d'estimer que dans environ 10 % de ces cas, l'étude en microscopie électronique peut apporter des arguments en faveur d'une cause génétique.

M. Jean-Louis DUFIER

Comme pour toutes les maladies génétiques transmises à tous les muscles, vous observez fort justement un excès de formes sporadiques.

Avez-vous observé des signes cliniques ou électro physiologiques a minima, en particulier chez les mères de garçons atteints, faisant d'une forme étiquetée rapidement sporadique alors qu'elles sont d'authentiques formes liées à l'X ?

Effectivement le terme « sporadique » doit, dans tous les cas, être discuté et précisé, car il est vrai que des phénotypes cliniques peuvent être présents mais latents. On devrait ainsi systématiquement les rechercher en examinant des sujets apparentés considérés comme non atteints, à la recherche de pieds creux méconnus, d'une abolition isolée de réflexes ostéo-tendineux, etc... et de perturbations purement électrophysiologiques concernant le système nerveux périphérique. (...) De tels examens peuvent s'avérer très utiles, en fait quelles que soient les modalités de transmission suspectées.

M. Claude-Henri CHOUARD

Où et comment effectuez-vous les biopsies nerveuses ?

Les biopsies nerveuses sont effectuées sous anesthésie locale et peuvent concerner n'importe quel nerf purement sensitif. En pratique, il s'agit le plus souvent du nerf musculo-cutané à la jambe (ce qui permet éventuellement de prélever en même temps aussi un fragment de muscle) ou du nerf sural. La localisation exacte du prélèvement est souvent discutée en fonction des signes cliniques et électrophysiologiques.

Quel traitement symptomatique prodiguez-vous actuellement : la gymnastique active est-elle efficace pour freiner l'aggravation ?

La gymnastique peut être utile, mais doit être pratiquée de façon modérée pour ne pas utiliser de façon excessive des muscles déficitaires et atrophiques. Il n'est pas rare que ces malades souffrent aussi de douleurs neuropathiques ou/et articulaires qui peuvent être traitées par des médicaments antalgiques à tester en fonction de leur efficacité.

Vers quels mécanismes sont, pour l'avenir, orientés vos espoirs thérapeutiques actuels ?

Il y a des essais thérapeutiques en cours mais, à ce jour aucun n'a été prouvé comme réellement efficace ; ces essais sont difficiles à réaliser car la maladie de CMT est rare, même si elle est la plus fréquente des maladies neuro-musculaires. Les espoirs sont fondés sur les thérapies géniques, en fonction du gène muté, mais chacun sait combien de tels traitements sont difficiles à instaurer compte-tenu de la diffusion de la maladie à l'ensemble des nerfs. Néanmoins quelques essais chez des souris ou rats génétiquement modifiés ont permis d'obtenir très récemment des résultats intéressants ; ces essais pourraient conduire à un transfert de technologie pour traiter des CMT, en réduisant par exemple la protéine PMP22 trop élevée et délétère dans la forme la plus fréquente de CMT, induite par une duplication du gène PMP22.