BULLETIN D'ABONNEMENT

☐ Je m'abonne à Myoline pour 1 an :
9,15 (6 numéros)
vente au numéro : 1,83
Je joins mon réglement de 9,15
Nom.....
Prénom .....
Profession/Spécialité.....
Adresse et code postal .....
.....
.....

La loi informatique et liberté du 06/01/78, vous permet d'exercer les droits d'accès, de rectification et de radiation prévus aux articles 26, 34 et 36 en vous adressant à l'AFM - BP 59 - 91002 EVRY Cedex.

Myoline

AFM - BP59 - 91002 Evry Cedex
Directeur de la publication : Laurence TIENNOT HERMENT
Directeur de la rédaction : Tuy Nga BRIGNOL
Rédacteur en chef : Edwige BIARD
Maquette : Isabelle PEREIRA
email rédaction : publipro@afm.genethon.fr

Ont collaboré à ce numéro :
Dominique CHARRIER • Odile DUBOURG
Diana GUEZ • Hélène RIVIÈRE
Jon Andoni URTIZBEREA

Impression : Taag - 01 65 25 40 40
Dépôt légal : Mai 2004
I.S.S.N. : 1169-5498
Commission Paritaire : AS n° 73785

AFM
Association Française contre les Myopathies
Association reconnue d'utilité publique
1, rue de l'Internationale - BP 59
91002 Évry cedex
Téléphone : 01 69 47 28 28
Télécopie : 01 60 77 12 16
www.afm-france.org
Siège social : AFM - Institut de Myologie
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13

FlashSciences

SHM et multiminicores : nouvelles mutations

La susceptibilité à l'hyperthermie maligne (HTM) a souvent été associée à la myopathie à central cores. Environ 50% des malades atteints de cette myopathie présentent des mutations du gène *RYR1*. Jusqu'à présent, la HTM a rarement été associée à la myopathie à multiminicores. Une étude a été réalisée dans une famille de 147 personnes, après le décès par hyperthermie maligne post-anesthésique d'une d'entre elles (cas index). Les résultats ont montré des lésions à multiminicores chez 29 personnes de cette famille, alors qu'aucune ne présentait de signes cliniques de myopathie à multiminicores ou de myopathies congénitales. Par ailleurs, ont été identifiées, dans cette famille, deux nouvelles mutations du gène *RYR1* (récepteur à la ryanodine) codant le canal libérant le calcium du réticulum sarcoplasmique.
Cette incidence élevée de multiminicores dans une famille présentant une HTM est inhabituelle. Les analyses génétiques montrent que l'association entre multiminicores et HTM est liée à deux nouvelles mutations (substitution arginine par tryptophane pour l'une et substitution thréonine par sérine pour l'autre) sur le même allèle du gène *RYR1*. Une nouvelle catégorie de personnes susceptibles à l'hyperthermie maligne pourrait donc être caractérisée en dehors des groupes de personnes HTM déjà identifiées (patients atteints de myopathies à central cores et autres sujets HTM sans multiminicores).

Archives of neurology, 2004, 61 (1) : 106-113

FSH : corrélation génotype/phénotype

Une corrélation a été mise en évidence entre la sévérité des manifestations cliniques de la dystrophie musculaire fascio-scapulo-humérale (FSH) et la taille de D4Z4. Cependant, cette corrélation est statistiquement significative seulement chez les femmes. La FSH est liée à la délétion de motifs identiques et répétitifs appelés D4Z4. Elle est caractérisée par une grande variabilité phénotypique (sévère à asymptomatique). Une équipe brésilienne a évalué la taille de la région D4Z4 chez 506 personnes issues de 106 familles, dont au moins un des membres présentait des signes cliniques de FSH. Chez les individus sains, cette région a une longueur variant entre 35 et 300 kb, alors que chez les individus atteints elle est fortement réduite.
Environ 20 % des sujets porteurs d'une délétion peu importante de la région D4Z4 sont asymptomatiques (taille moyenne de D4Z4 : 23,5 kb) ou légèrement atteints (taille moyenne de D4Z4 : 21,9 kb). Il n'a pas été observé de transmission parentale préférentielle. Dans ce groupe, le nombre de femmes (37) est significativement plus élevé que celui des hommes (14). Bien que les porteurs asymptomatiques soient répartis dans environ 30% des familles, certaines généalogies semblent regrouper plus de cas non-pénétrants. Ceci étaye l'hypothèse de l'existence d'un mécanisme de protection des effets délétères de la FSH. Chez les patients présentant des manifestations cliniques sévères, la longueur de D4Z4 est, en moyenne, de 19,7 kb. La différence de sexe ainsi que la fréquence des porteurs sains devraient être prises en compte lors du conseil génétique des patients atteints de FSH ainsi que des sujets «à risque».

Neuromuscular Disorders, 2004, 14 : 33-38

Parution

Myopathies en pratique

«*Myopathies in Clinical Practice*» constitue notamment une aide au diagnostic clinique.
La première partie de ce livre («*Basics principles*») expose les lignes directrices de l'évaluation clinique, les examens complémentaires nécessaires au diagnostic et les principes de prise en charge des maladies neuromusculaires (MNM). L'examen clinique décline en détail l'interrogatoire, les signes et les symptômes. La présentation des examens complémentaires spécifiques du muscle met l'accent sur le mécanisme moléculaire à l'origine de la pathologie. Des schémas rappellent le fonctionnement de la mitochondrie, le métabolisme du glycogène, et bien d'autres mécanismes de la vie cellulaire représentant les principes de base des investigations paracliniques. Enfin, un chapitre traite de l'attitude du médecin face à l'annonce imminente d'une maladie chronique, invalidante, évolutive.
La deuxième partie de cet ouvrage détaille, en privilégiant l'examen clinique, les principaux groupes de MNM (dystrophies musculaires, canalopathies, myopathies mitochondriales et métaboliques, myopathies congénitales, maladies de la jonction neuromusculaire…). La description clinique des différentes MNM est accompagnée de commentaires sur la physiopathologie et la biologie moléculaire. L'examen clinique est systématiquement suivi de la prise en charge comprenant le soutien psychologique et le conseil génétique.

Philip R. J. Barnes, David Hilton-Jones, « Myopathies in Clinical Practice », Martin Dunitz, Taylor & Francis Group, 2003, 174 p. Prix : 78,23 Euros.

Annonces

Congrès 2004 de la WMS

A Göteborg en Suède, du 1er au 4 septembre prochain se tiendra le 9e congrès de la World Muscle Society. Les principaux sujets abordés seront : protéines du sarcomère et du cytosquelette et les maladies associées ; aspects cliniques et génétiques des maladies musculaires et neurologiques à expansion de nucléotides répétés ; avancée dans le traitement des maladies neuromusculaires.

Renseignements : Congrex Göteborg AB, PO box 5078, SE-402 22 Göteborg, Sweden.
Tel : +46 31 708 60 00. Fax : +46 31 708 60 25.
E-mail : wms2004@gbg.congrex.se
Site : http://www.congrex.com/wms2004

Reproduction sans but lucratif autorisée en mentionnant l'origine : Myoline, Bulletin d'information médicale sur les maladies neuromusculaires, AFM BP59 91002 Evry Cedex

S&C-Myoline-n°72.indd 1 6/05/04 11:07:28

Bulletin d'information médicale sur les maladies neuromusculaires

Myoline

Savoir & Comprendre

Avril/Mai 2004

n° 72

Éditorial

Le 13 mars dernier, environ 1700 personnes, patients et familles, ont participé à la troisième édition de la Journée Nationale sur les maladies neuromusculaires (MNM). Organisée en métropole et dans les DOM et animée par les services régionaux de l'AFM et par les délégations, cette journée a permis d'aborder la douleur physique et la douleur psychique chez les patients atteints de maladies neuromusculaires. Jusqu'alors, ces deux thèmes étaient insuffisamment évoqués, tant par les malades que par les professionnels centrés sur la lutte contre les conséquences de la maladie. Comment repérer, mesurer et traiter la douleur? Comment repérer la souffrance psychique ? A qui en parler et que faire pour la soulager ? telles étaient les questions posées. Dans 22 lieux répartis sur tout le territoire, une centaine de professionnels des consultations spécialisées ont informé, échangé et essayé de répondre à ces interrogations. Diminuer la douleur physique, aider les patients et leur famille à identifier et tenter de maîtriser la douleur psychique, en d'autres termes améliorer la qualité de vie au quotidien, constituent un volet essentiel de la prise en charge.

■ EB

Cortico**thérapie**

Amélioration de la force musculaire dans la DMD

Les résultats de l'étude Cochrane sur la corticothérapie dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) ont été publiés le 19 avril dernier. Les stéroïdes améliorent la force et la fonction musculaire pendant une période pouvant aller de 6 mois à deux ans. A court terme, les effets secondaires sont habituels mais gérables. Les bénéfices à long terme de la corticothérapie n'ont pas pu être évalués.

Depuis des années, le traitement par corticostéroïdes dans la DMD a fait l'objet de controverses[1]. Afin de répondre au mieux à la question de cet emploi des corticostéroïdes, l'AFM et l'ENMC ont commandité, en juin 2002, le recensement et l'analyse de tous les essais cliniques publiés. Le réseau Cochrane (réseau international spécialisé dans les méta-analyses) a été chargé de ce travail qui a été mené par quatre experts, le principal d'entre eux étant le Dr Adnan Manzur (Londres). L'objectif de cette revue de la littérature était donc de déterminer si les corticostéroïdes stabilisaient ou amélioraient la capacité ambulatoire et la force musculaire des enfants DMD. Il s'agissait aussi d'évaluer leur tolérance sur une période suffisamment longue, susceptible de modifier significativement l'histoire naturelle de la maladie.

Une méthodologie rigoureuse

Afin d'obtenir des résultats objectifs, n'ont été sélectionnés pour l'analyse que les essais thérapeutiques menés avec une réelle qualité méthodologique : essais randomisés ou quasi-randomisés, inclusion de patients ayant un diagnostic confirmé de DMD, utilisation de glucocorticoïdes tels que prednisone, prednisolone, deflazacort ou autres et administration pendant au moins trois mois. Le critère principal d'évaluation retenu était la prolongation de la marche, les critères secondaires étant la force musculaire, le testing musculaire manuel (utilisant les scores du Medical Research Council), les capacités fonctionnelles et les effets secondaires. Cinq essais contrôlés, randomisés répondant à ces exigences méthodologiques ont été sélectionnés par deux experts travaillant indépendamment.

Une efficacité à court terme

L'efficacité des corticostéroïdes sur la prolongation de la marche, critère d'évaluation d'une petite étude (parmi les cinq sélectionnées) n'a pas été significativement démontrée. Par contre, la méta-analyse des résultats de trois essais contrôlés et randomisés montrent que les corticostéroïdes améliorent la force musculaire et les capacités fonctionnelles durant 6 mois. Les améliorations observées concernent : le temps requis pour se relever du sol, pour marcher 9 mètres et pour monter 4 marches ; ainsi que la fonction des membres inférieurs et la capacité vitale respiratoire. Un autre essai a mis en évidence que les corticostéroïdes stabilisaient la force musculaire et les capacités fonctionnelles pendant une période allant jusqu'à deux ans. La dose de prednisolone la plus efficace semble être 0,75 mg/kg/j. Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour comparer l'efficacité de la prednisone et du deflazacort. A court terme, les effets secondaires (prise de poids excessive, troubles du comportement, aspect cushingoïde et hyperpilosité) sont plus fréquents sous corticostéroïdes que sous placebo mais sans gravité excessive et habituellement gérables. Les effets indésirables de la corticothérapie à long terme n'ont pas pu être évalués, la durée des études randomisées étant relativement courte.
Quelques études non randomisées suggèrent une efficacité de la corticothérapie à long terme notamment sur la prolongation de la marche et sur la conservation de la fonction pulmonaire. Elles mentionnent aussi des effets indésirables notables dont la prise de poids, les troubles du comportement, les fractures vertébrales et l'apparition d'une cataracte. L'ensemble de ces données incitent à l'élaboration d'essais cliniques multicentriques à plus large échelle.

■ DC, EB

(1) Myoline, 2003, 64 : 2

Sommaire

1 *Corticothérapie :* **amélioration de la force musculaire dans la DMD**
2 *Jeunes et handicap :* **quelle sexualité ?**
2 *Douleurs chroniques :* **67% des patients concernés**
2-3 *Compte rendu :* **8e Journées des Maladies du Système Nerveux Périphérique**
3 *Institut de Myologie :* **11 études et 5 essais cliniques au programme**
4 *Flash Sciences*
Parution
Annonces

AFM
Association Française contre les Myopathies

Reproduction sans but lucratif autorisée en mentionnant l'origine : Myoline, Bulletin d'information médicale sur les maladies neuromusculaires, AFM BP59 91002 Evry Cedex

Douleurs chroniques : 67% des patients concernés

Afin de préciser la symptomatologie douloureuse dans les maladies neuromusculaires (MNM), une équipe française a étudié la présence des douleurs chez 68 patients successifs, non sélectionnés, s'étant présentés à une consultation multidisciplinaire[1]. Parmi ces patients, 53 étaient atteints de dystrophies musculaires (dont 16 de dystrophies myotoniques, 4 de myopathies congénitales, 9 de maladies métaboliques musculaires et 2 de myopathies non étiquetées). L'évaluation de la douleur a été effectuée à l'aide d'un questionnaire (rempli par chaque patient) et d'un examen clinique standard (étude systématique des 9 sites bilatéraux du syndrome fibromyalgique[2] avec un algomètre à pression et des points triggers myofasciaux[3]).
Quarante six patients sur 68 soit 67% des patients interviewés systématiquement souffraient de douleurs chroniques. Dans 85% des cas, la douleur était quotidienne, continue ou intermittente et de multiples sites corporels étaient impliqués dans 91% des cas. L'intensité habituelle de la douleur était modérée. Pour 42 des 46 patients, la cause principale de la douleur était d'origine musculaire avec des caractéristiques fréquentes de syndromes myofasciaux (50%) et de fibromyalgie (26%). La douleur était la plainte principale pour une minorité de patients (6,3%). Les facteurs mécaniques (exercice, station debout prolongée, tâches répétitives…) étaient les facteurs les plus fréquents d'aggravation des douleurs (87%). L'impact de la douleur sur les activités de la vie quotidienne (activité globale, capacité de se mouvoir, activités professionnelles ou domestiques) était légèrement supérieur à 5 sur une échelle de 0 à 10. Sur l'humeur, le sommeil, les loisirs et les relations interpersonnelles, les conséquences de la douleur étaient moins importantes.
La prise en charge de la douleur était basée essentiellement sur une kinésithérapie à but antalgique. Une séance de kinésithérapie par semaine (au moins) était prescrite chez 24 patients, procurant un soulagement chez 72% d'entre eux. Trente et un patients (67%) utilisaient des médicaments analgésiques (11 à des horaires réguliers et 20 à la demande). Une réduction de la douleur de plus de 50% était rapportée par 20 d'entre eux. A noter que seuls 38% des patients utilisant des antalgiques avaient un traitement approprié. Quinze patients n'avaient aucun traitement analgésique bien que 13 auraient pu être traités. Les antalgiques traditionnels paraissaient efficaces dans cette population mais ils étaient sous utilisés.

■ **HR, EB**

(1) European Journal of Pain, 2004;8(1) : 55-61

(2) Douleur diffuse depuis plus de 3 mois et douleur présente au niveau de 11 sites (au minimum) des 18 «sites sensibles» pour une pression inférieure à 4kg/cm².

(3) Points couplés à une douleur régionale définissant le syndrome douloureux myofascial.

Jeunes et handicap : quelle sexualité ?

Comme chez toute personne blessée dans son narcissisme, la sexualité est au premier rang chez les jeunes atteints d'un handicap lourd. Bien que déterminant ce qu'est et sera un être, la sexualité est, pour ces jeunes, souvent vécue comme interdite.

La sexualité représente pour tout individu la question de sa place dans le monde et de son devenir. Pour les personnes handicapées, la question de la sexualité[1] touche aussi (*se pose par rapport à*) à leur situation particulière d'enfants, d'adolescents ou d'adultes handicapés. Dans les lieux d'accueil pour enfants et adolescents, les équipes pédagogiques, éducatives et de soins se sentent très mal à l'aise avec ce qu'elles pensent de l'avenir de ces jeunes. Elles formulent souvent leur tristesse (*préoccupation*) par rapport à ce qu'elles imaginent de l'incapacité à assouvir un désir : être en couple, avoir des enfants, faire l'amour… L'identification aux jeunes des adultes professionnels ou de l'entourage proche leur fait répondre parfois de façon inadaptée à ces garçons et ces filles préoccupés. La sexualité et les questions qu'elle entraîne sont liées aux projets que la famille, l'entourage proche et même les soignants empêchent souvent les jeunes handicapés d'exprimer. La frustration que ressentent les professionnels, pour ces jeunes emprisonnés dans le carcan du handicap dont il s'occupent, est inacceptable. En effet, cela revient à nier pour un temps qu'ils ont une sexualité normale (*préoccupations sexuelles comme tout un chacun*).
À l'Institut d'éducation motrice, Petit Tremblay, un groupe-contes à but thérapeutique[2] constitué de garçons atteints de dystrophie musculaire de Duchenne a montré que ces jeunes ont par rapport à leur place dans le monde, en tant qu'êtres sexués, les mêmes inquiétudes et le besoin d'affirmer leur vision du monde. Qui suis-je ? Que vais-je devenir ? Comment est-ce que je m'entends avec les autres ? Quels sont mes rapports avec l'autre sexe ? Ces questions universelles, que se pose chaque être en devenir, ont toujours du mal à s'exprimer pour les personnes handicapées, tributaires de ce que l'entourage croit devoir penser d'elles. La culpabilité, la honte, la peur des autres et de soi-même sont autant de barrages pour accéder à la construction de soi. La construction de l'identité sexuelle[3] se fait dans la relation à l'autre. Reconnaître la sexualité de l'autre, c'est reconnaître les réalités de l'autre. Reconnaître les difficultés de l'enfant ou de l'adolescent handicapé, c'est l'imaginer ne pas vivre «normalement», tout en sachant qu'il est un être désirant. Dans ce groupe, avec le jeu des histoires imaginées sous forme de contes, le plaisir de penser a permis à ces garçons de jouer leur propre problématique d'enfant, d'adolescent, en se réappropriant leur sexualité souvent vécue comme interdite. Le fait de pouvoir partager leurs préoccupations et surtout de pouvoir parler de ce qui leur semblait interdit «dédiabolise» l'état de handicapé.

■ **Diana GUEZ**

Psychologue, IEM Petit Tremblay, Corbeil-Essonnes

(1) Myoline, 2000, 51 : 2

(2) «Comment exorciser les montres ? Sexualité, origines et destin», 2002, Contraste, Parents lecteurs : morceaux choisis, 17 : 49-60

(3) Myoline, 2000, 50 : 2

Compte Rendu

8e JOURNÉES DES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRI

« La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) : du génotype au phénotype » était un des thèmes des 8e Journées des Maladies du Système Nerveux Périphérique qui se sont tenues, à Paris, les 30 et 31 janvier 2004. Le CMT est la neuropathie héréditaire sensitivo-motrice la plus fréquente. Sa prévalence est de 1/2500.

Le CMT est caractérisé par un déficit moteur et une amyotrophie progressive des extrémités des membres associés à des troubles sensitifs distaux de même topographie. Il existe une diminution ou une abolition des réflexes ostéotendineux (ROT). Pieds creux et scoliose participent au tableau clinique.
La classification des différentes formes de CMT est basée sur le mode de transmission (AD, AR, dominant lié à l'X), l'examen électroneuromyographique (CMT démyélinisant défini par une vitesse de conduction motrice du nerf médian (VCM) ≤ 30 m/s, CMT axonal avec une VCM > 40 m/s et CMT intermédiaire avec une VCM entre 30 et 40 m/s), la génétique moléculaire. Dans 270 familles suivies à l'hôpital de la Salpétrière, les formes dominantes de CMT, démyélinisantes (CMT1), axonales (CMT2) et intermédiaires représentent 53% des cas alors que les formes récessives n'en constituent que 4%. Dans 35% des cas, il s'agit de cas isolés.

■ CMT : FORMES DOMINANTES

Le CMT1A (AD, duplication de la région 17p11.2 contenant le gène *PMP22*) est la forme la plus fréquente des CMT (70% des patients CMT1). Il existe une variabilité intrafamiliale (âge de début, sévérité du phénotype, VCM). L'abolition des ROT et les pieds creux sont quasi constants. Une scoliose est observée dans 1/3 des cas. L'atteinte sensitivo-motrice distale est plus importante aux pieds qu'aux mains. Les VCM sont uniformé-

Bulletin d'information médicale sur les maladies neuromusculaires
Myoline
Avril/Mai 2004
n° 72
Savoir & Comprendre

AFM
BP 59
91002 EVRY Cedex

Bulletin d'abonnement

Institut de Myologie : 11 études et 5 essais cliniques au programme

À l'Institut de Myologie (IDM), seize études cliniques sont en cours ou en prévision. Parmi elles, onze dites observationnelles ou de suivi clinique sont destinées à collecter des informations qui participeront à l'élaboration de protocole d'essais thérapeutiques. Quatre autres sont des essais visant à tester l'efficacité de traitements pharmacologiques ou de l'entraînement physique chez des patients atteints de maladie neuromusculaire. La dernière concerne la sclérose en plaques.

Collecter des données

La maladie de Pompe et les calpaïnopathies font l'objet d'études dites observationnelles (analyse de l'histoire naturelle de la maladie). En 2004, a débuté le suivi clinique de patients avec un déficit en maltase acide (100 à inclure dont 20 à l'IDM). Une étude multicentrique internationale, en 2 phases, incluant 60 patients atteints de la maladie de Pompe à début tardif est prévue. La 1e phase observationnelle vise à la présélection des patients [1] pour une 2e phase thérapeutique par enzymothérapie substitutive. Le suivi clinique multicentrique de 60 patients (20 à l'IDM) présentant un déficit en calpaïne est aussi envisagé sur 2 ans.

Une étude clinique et génétique est réalisée à l'IDM depuis 2001, chez 50 patients présentant une myopathie congénitale à central cores. Dans les maladies orphelines de la jonction triadique des muscles squelettiques, 175 patients doivent participer à une étude multicentrique visant à valider un diagnostic moléculaire chez les sujets susceptibles à l'hyperthermie maligne. En 2004, l'IDM participe aussi à une étude multicentrique sur la sensibilité dans le temps d'une échelle de mesure de la fonction motrice [2] dans les MNM. Six patients seront réévalués un an après une 1re évaluation par cette échelle.

Deux études concernant les membres inférieurs sont menées à l'IDM : analyse de la marche chez 12 patients atteints de dystrophie musculaire de Becker (début : 2001) ; étude de la motricité (déficits et asymétrie fonctionnelle) chez 20 patients après une ligamentoplastie du genou (début : 2003). Par ailleurs, 30 patients âgés d'au moins 60 ans doivent collaborer à une étude cellulaire et biomécanique des muscles squelettiques.

Recrutés à l'IDM, 160 patients diabétiques de type II doivent être comparés à des sujets sains avec et sans surcharge pondérale. Cette étude a un double objectif : établir une relation entre la microangiopathie du muscle strié squelettique et les atteintes des organes cibles ; détecter les troubles de la perfusion et de l'oxygénation précédant l'apparition des manifestations cliniques de la microangiopathie. Il s'agit donc de la recherche de marqueurs précoces des complications microvasculaires par RMN multiparamétrique fonctionnelle. L'utilisation de cette technique est également prévue pour l'exploration du métabolisme chez des patients atteints de polymyosites.

Tester l'efficacité

Commencé fin 2000, un essai multicentrique visant à évaluer l'efficacité du salbutamol, *versus* placebo, sur la force musculaire (FM) de 112 patients (61 à l'IDM) atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale [3] devrait se terminer cette année. Les effets d'un entraînement physique modéré, en aérobie, sont en cours d'évaluation, à l'IDM, chez 12 patients atteints de la maladie de McArdle. En 2004, un essai multicentrique d'efficacité de la DHEA *versus* placebo sur la FM de patients atteints de dystrophie myotonique de Steinert est prévu (100 patients à inclure dont 10 à l'IDM). Un essai thérapeutique comparatif acetazolamide/placebo/dichlorphenamide chez 20 patients présentant une canalopathie (paralysie périodique) est aussi programmé. Enfin, l'effet du canabis doit être étudié dans la sclérose en plaques. Vingt patients seront suivis à l'IDM (mesures de spasticité par des méthodes isométrique).

■ **TNB, JAU, EB**

(1) Myoline, 2004, 71 : 1
(2) Myoline, 2003, 69 : 1
(3) Myoline, 2001, 57 : 4

ÉRIPHÉRIQUE

ment réduites sur tous les troncs nerveux et l'étude histologique de la biopsie nerveuse montre des aspects en «bulbes d'oignons». Les autres formes de CMT1 sont rares voire exceptionnelles : CMT1B (gène *PO*), CMT1C (*LITAF*) et CMT1D (*EGR2*). Dans 88% des formes familiales dominantes de CMT1 est identifiée une duplication en 17p11.2 ou une mutation de la connexine 32 (Cx32).

Le CMTDX (intermédiaire dominant lié à l'X, mutations de la Cx32) est caractérisé par l'absence de transmission père-fils et une évolution plus sévère chez les hommes que chez les femmes (troubles de la marche invalidants après 20 ans d'évolution : 60% des hommes contre 20% des femmes). Les symptômes apparaissent entre 10 et 20 ans (âge de début en partie déterminé par l'activité résiduelle de la protéine mutée) et l'atteinte des mains est souvent marquée. Chez 92% des hommes, la VCM du nerf médian se situe entre 20 et 40 m/s ; chez 80% des femmes, elle est supérieure à 40 m/s. Un processus de démyélinisation hétérogène est observé chez les femmes. Dans plus de 40% des familles sans transmission père-fils, des mutations de la Cx32 sont identifiées.

D'évolution variable, parfois sévère, le CMT2B (AD, mutations du gène *RAB7*) survient au cours des 2e et 3e décennies. Il se manifeste par une atteinte distale des membres inférieurs plus importante que celle des membres supérieurs, associée à des troubles trophiques (sans dysautomie). Le CMT2D (*GARS*) débute entre 16 et 30 ans. Caractérisé par une atteinte inaugurale et prédominante des membres supérieurs, il évolue lentement. Survenant avant 30 ans (parfois précoce : avant 5 ans associé ou non à un retard moteur), le CMT2E (*NEFL*) se définit par une atteinte distale plus marquée aux membres inférieurs. La particularité du CMT2C (en 12q23-q24) est l'atteinte des cordes vocales et éventuellement du diaphragme. Quant au CMT2A (*KIFB*-β), il a été rapporté dans une famille au Japon.

■ CMT : FORMES RÉCESSIVES

Les formes AR se caractérisent souvent par une grande sévérité de la maladie. Le début est précoce (avant 3 ans voire dès la naissance) et la perte de la marche peut intervenir avant l'âge de 20 ans. Des signes particuliers peuvent être associés à la neuropathie de début distal et souvent compliquée d'une atteinte proximale secondaire.

Parmi les formes démyélinisantes AR (CMT4), le CMT4A (*GDAP1*) peut associer une atteinte des cordes vocales et du diaphragme. L'évolution du CMT4B1 (*MTMR2*) est marquée par une insuffisance respiratoire, une faiblesse musculaire faciale et des troubles de la déglutition. Les CMT, 4B2 (*MTMR13*), 4C (*KIAA1985*) et 4D (*NDRG1*) peuvent respectivement être associés à un glaucome congénital, une scoliose sévère et inaugurale, une surdité. Le CMT4E et le CMT4F se caractérisent l'un par une hypotonie congénitale et l'autre par un retard moteur.

■ **Odile DUBOURG**
Neurologue, hôpital de la Salpétrière, Paris

S&C-Myoline-n°72.indd 4 6/05/04 11:07:31