

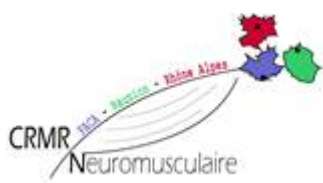
# Protocole National de Diagnostic et de soins (PNDS)

## Neuropathies héréditaires sensitivomotrices de Charcot-Marie-Tooth

Texte du PNDS

Mars 2020

Centre de Référence coordinateur des Maladies Neuromusculaires rares et de  
la SLA  
CHU La Timone, Marseille



Hôpitaux  
Universitaires  
de Marseille | ap.  
hm

Hôpitaux  
de Provence  
Groupement Hospitalier  
et Universitaire des Bouches-du-Rhône



# Table des matières

|                                                                                  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT.....</b>                           | <b>6</b>  |
| <b>1. OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS.....</b>         | <b>7</b>  |
| <b>2. INTRODUCTION.....</b>                                                      | <b>7</b>  |
| <b>3. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE.....</b>                                 | <b>8</b>  |
| 3.1 EPIDEMIOLOGIE                                                                | 8         |
| 3.2 CLASSIFICATIONS ET SERIE PHENOTYPIQUES OMIM                                  | 8         |
| 3.3 SIGNES CLINIQUES, EXAMEN PHYSIQUE                                            | 9         |
| 3.3.1 Déficit sensitivo-moteur des extrémités                                    | 9         |
| 3.3.2 Déformations squelettiques                                                 | 10        |
| 3.3.3 Signes cliniques pouvant être associés                                     | 10        |
| 3.4 DESCRIPTION DES FORMES LES PLUS FREQUENTES                                   | 11        |
| 3.4.1 Forme myélinique dominante CMT1A (duplication PMP22)                       | 14        |
| 3.4.2 Forme dominante CMT1B (P0/ MPZ)                                            | 14        |
| 3.4.3 Autres formes à transmission dominante                                     | 14        |
| 3.4.4 Forme axonale dominante CMT2                                               | 16        |
| 3.4.5 Formes récessives (CMT4)                                                   | 18        |
| 3.4.6 CMTX, connexine 32/GJB1                                                    | 20        |
| 3.4.7 Particularités Pédiatriques                                                | 21        |
| <b>4. EXAMENS PARACLINIQUES.....</b>                                             | <b>22</b> |
| 4.1 Biologie                                                                     | 22        |
| 4.2 Electroneuromyogramme                                                        | 23        |
| 4.3 Recherche d'anomalie des petites fibres                                      | 24        |
| 4.4 Génétique                                                                    | 24        |
| 4.5 Imagerie nerveuse                                                            | 25        |
| 4.6 Biopsie nerveuse                                                             | 25        |
| <b>5. EVOLUTION NATURELLE DE LA MALADIE.....</b>                                 | <b>26</b> |
| <b>6. EVALUATION DE LA SEVERITE ET DU RETENTISSEMENT DE LA MALADIE.....</b>      | <b>26</b> |
| 6.1 Echelles spécifiques des CMT ou des neuropathies : cf Annexe 7               | 27        |
| 6.2 Echelles de quantification de la force musculaire                            | 27        |
| 6.3 Evaluation des troubles sensitifs                                            | 28        |
| 6.4 Evaluation du retentissement                                                 | 28        |
| <b>7. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....</b>                                         | <b>29</b> |
| 7.1 Formes frontières avec les CMT                                               | 29        |
| 7.2 Autres neuropathies héréditaires dans un contexte d'atteinte multisystémique | 31        |
| 7.3 Neuropathies dysimmunitaires                                                 | 31        |
| 7.4 Neuropathies dégénératives                                                   | 32        |
| 7.5 Myopathies distales                                                          | 32        |
| <b>8. PHYSIOPATHOLOGIE.....</b>                                                  | <b>32</b> |
| 8.1 Développement et maintenance de la myéline                                   | 33        |
| 8.2 Biosynthèse et dégradations protéiques                                       | 33        |
| 8.3 Anomalies de la jonction neuromusculaire                                     | 33        |
| 8.4 Transport axonal                                                             | 33        |
| 8.5 Endocytose, autophagie                                                       | 33        |
| 8.6 Dynamisme membranaire et autres protéines de transport                       | 34        |
| 8.7 Canaux ioniques                                                              | 34        |
| 8.8 Réseau mitochondria                                                          | 34        |
| 8.9 Anomalies de la transcription                                                | 36        |

|                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>9. PRISE EN CHARGE.....</b>                                                          | <b>37</b> |
| 9.1 Objectifs généraux                                                                  | 37        |
| 9.2 Professionnels impliqués                                                            | 37        |
| 9.3 Annonce du diagnostic et information du patient                                     | 38        |
| 9.4 Conseil génétique                                                                   | 39        |
| 9.5 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie                                | 39        |
| 9.6 Prise en charge médicamenteuse                                                      | 40        |
| 9.7 Traitement symptomatique                                                            | 41        |
| 9.7.1 Chirurgie                                                                         | 41        |
| 9.7.2 Douleurs neuropathiques                                                           | 42        |
| 9.7.3 Fatigue                                                                           | 42        |
| 9.8 Traitements déconseillés                                                            | 42        |
| 9.9 Prise en charge paramédicale                                                        | 42        |
| 9.9.1 Appareillage                                                                      | 42        |
| 9.9.2 Masso-Kinésithérapie, réadaptation physique                                       | 44        |
| 9.9.3 Ergothérapie, Aides technique, Appareillage                                       | 45        |
| 9.9.4 Cures thermales                                                                   | 46        |
| 9.10 Cas particuliers                                                                   | 46        |
| 9.10.1 En cas d'anesthésie                                                              | 46        |
| 9.10.2 Grossesse                                                                        | 47        |
| 9.11 Prestation sociales, Aides financières, humaines et techniques                     | 47        |
| 9.11.1 Prise en charge par l'Assurance maladie                                          | 47        |
| 9.11.2 Compensation du handicap, Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) | 48        |
| 9.11.3 Prestations et allocations versées par le MDPH                                   | 48        |
| 9.11.4 Allocation personnalisée d'autonomie, APA                                        | 50        |
| 9.12 Recours aux associations de patients                                               |           |
| L'Association CMT – France : Association Charcot-Marie-Tooth France, CMT-France         | 50        |
| Association Française contre les Myopathies, AFM téléthon                               | 51        |
| <b>10. SUIVI.....</b>                                                                   | <b>51</b> |
| 10.1 Suivi clinique                                                                     | 52        |
| 10.1.1 Suivi neuromusculaire : tests moteurs et échelles cliniques                      | 52        |
| 10.1.2 Suivi par un rééducateur fonctionnel et ergothérapeute                           | 52        |
| 10.1.3 Suivi psychologique                                                              | 52        |
| 10.2 Suivi paraclinique                                                                 | 52        |
| <b>ANNAXE 1. RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SELECTION DES ARTICLES.....</b>                  | <b>53</b> |
| <b>ANNAXE 2. LISTE DES PARTICIPANTS .....</b>                                           | <b>55</b> |
| <b>ANNAXE 3. COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE, DE COMPETENCE .....</b>              | <b>57</b> |
| Réseau FILNEMUS                                                                         | 57        |
| Liste des laboratoires de diagnostic moléculaire                                        | 61        |
| <b>ANNAXE 4. LISTE DES GENES IMPLIQUES DANS LES CMT.....</b>                            | <b>62</b> |
| A/ NEUROPATHIES HEREDITAIRES SENSITIVO-MOTRICES (HMSN=CMT)                              | 62        |
| Table 1 : Gènes pour les CMT compatibles avec une transmission dominante                | 62        |
| Table 2 : Gènes pour les CMT1 récessifs (VCM<40m/s)                                     | 64        |
| Table 3 : Gènes pour les CMT2 récessifs (VCM≥40m/s)                                     | 65        |
| B/ NEUROPATHIES HEREDITAIRES MOTRICES DISTALES (DHMN, DSMA)                             | 65        |
| Table 4 : Gènes pour les HMN                                                            | 65        |
| C/ NEUROPATHIES HEREDITAIRES SENSITIVES                                                 | 66        |
| Table 5 : Gènes pour les HSN dominants                                                  | 66        |
| Table 6 : Gènes pour les HSN récessifs                                                  | 67        |
| D/ DIVERSES ENTREES OMIM                                                                | 68        |
| E/ GENES ET LOCI                                                                        | 68        |

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ANNEXE 5 : TABLEAU CMT2.....</b>                               | <b>69</b> |
| <b>ANNEXE 6 : FICHES RENSEIGNEMENTS ET PRESCRIPTIONS CMT.....</b> | <b>72</b> |
| Fiches de renseignements pour demandes d'études génétiques        | 72        |
| Fiche de renseignements pour les CMT Spinaux - dHMN               | 72        |
| Fiches de prescription des analyses génétiques                    | 74        |
| <b>ANNEXE 7 : ECHELLES D'EVALUATION.....</b>                      | <b>75</b> |
| 1/ CMT NEUROPATHY SCORE (CMTNS)                                   | 75        |
| 2/ AUTO-QUESTIONNAIRE DN4                                         | 78        |
| 3/ OVERALL NEUROPATHY LIMITATION SCALE (ONLS)                     | 79        |
| 4/ RODS : RASCH-BUILT OVERALL DISABILITY SCALE                    | 80        |
| 5/ ÉCHELLE MRC (MEDICAL RESEARCH COUNCIL OF GREAT BRITAIN)        | 81        |
| <b>ANNEXE 8 : TRAITEMENTS DECONSEILLES.....</b>                   | <b>82</b> |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>                                | <b>83</b> |
| <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES CITEES DANS LE TEXTE.....</b>      | <b>84</b> |

## Synthèse à destination du médecin traitant

Les maladies de type Charcot-Marie-Tooth (CMT) constituent un groupe hétérogène de neuropathies génétiques héréditaires. Elles sont sensibles et motrices, affectent le nerf périphérique. Le mode de transmission, le phénotype et la sévérité sont variables.

Les premiers signes apparaissent le plus souvent dans les deux premières décennies mais peuvent également se manifester aux âges extrêmes. Le tableau clinique commun est celui d'un déficit moteur et de troubles sensitifs distaux, d'une amyotrophie et de déformations osseuses dont l'aspect de « pieds creux ». L'hétérogénéité clinique est très importante : des signes associés sont possibles, leur présence a un intérêt pour identifier le gène impliqué dans la maladie (parésie des cordes vocales, surdité, tremblement, scoliose, etc.) et la sévérité de la maladie est très variable, allant des formes quasi-asymptomatiques de l'adulte aux formes très invalidantes de l'enfant. L'aggravation est progressive.

La classification des différents sous-types de CMT dépend de :

- la nature de l'atteinte du nerf périphérique (forme axonale, forme démyélinisante et forme intermédiaire).
- le mode de transmission génétique (autosomique dominant, autosomique récessif et liée à l'X).
- l'anomalie génétique en cause.

Le diagnostic repose sur l'examen clinique, le mode de transmission et les données de l'Electroneuromyogramme (ENMG).

Au terme de l'examen physique, la réalisation d'un arbre généalogique est primordiale pour évaluer le mode de transmission de la maladie.

Les premiers signes de la maladie comprennent l'apparition progressive de pieds creux, d'un steppage provoquant des chutes, des entorses et des difficultés à courir. Des rétractions tendineuses peuvent provoquer la mise en "griffe" des orteils. Les crampes sont fréquentes surtout en période d'évolution, la station debout devient pénible, la montée d'escaliers difficile et l'habileté manuelle fortement diminuée. Les déformations et l'amyotrophie sont variables. L'atteinte des mains n'est pas systématique et apparaît généralement après plusieurs années d'évolution.

En cas de suspicion de CMT, le médecin traitant, doit adresser le patient à un neurologue, de préférence au sein d'un des centres de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires rares (la Filière FILNEMUS), pour le diagnostic précis et le suivi au long cours.

La prise en charge multidisciplinaire (hospitalière et de proximité) repose sur la réadaptation physique, Masso-kinésithérapie, l'appareillage, la prise en charge familiale, psychologique et sociale.

Aucun traitement médicamenteux n'a fait la preuve de son efficacité à ce jour. Cependant, un traitement chirurgical peut être proposé en cas de déformation squelettique sévère.

## 1. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de neuropathie héréditaire de Charcot-Marie-Tooth (CMT). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie sur l'ensemble du territoire. Le PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de CMT.

## 2. Introduction

Les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT) constituent un groupe hétérogène de neuropathies génétiques héréditaires. Elles sont sensibles et motrices et affectent le nerf périphérique. Elles doivent leur nom aux trois médecins qui l'ont décrite en 1886 : deux français les docteurs CHARCOT et MARIE et un anglais le docteur TOOTH.

Les premiers signes apparaissent le plus souvent dans les deux premières décennies mais peuvent également se manifester aux âges extrêmes. Le tableau clinique commun est celui d'un déficit moteur et de troubles sensitifs distaux, d'une amyotrophie et de déformations osseuses dont l'aspect de « pieds creux ». L'hétérogénéité clinique est très importante : des signes associés sont possibles, leur présence a un intérêt pour identifier le gène impliqué dans la maladie (parésie des cordes vocales, surdité, tremblement, scoliose, etc.) et la sévérité de la maladie est très variable, allant des formes quasi-asymptomatiques de l'adulte aux formes très invalidantes de l'enfant. L'aggravation est progressive.

On reconnaît deux formes principales de CMT qui se différencient essentiellement par leur phénotype électrophysiologique : la forme démyélinisante et la forme axonale. L'électroneuromyogramme (ENMG) permet de confirmer le diagnostic et constitue la première étape pour la classification de la neuropathie.

Cependant, dans un certain nombre de familles, les patients présentent des caractéristiques des deux formes. Ces familles forment un troisième groupe dit des CMT 'intermédiaires', et qui représente environ 10 % des familles.

Pour les trois formes, la transmission peut être autosomique dominante, récessive, ou liée à l'X. La survenue de mutation '*de novo*' est fréquente pour la forme CMT1A.

Des formes purement motrices (pour lesquelles la nomenclature parle de CMT « spinal », neuropathies héréditaires motrices distales ou amyotrophie spinale distale) sont possibles, ainsi que des formes purement sensitives et/ou dysautonomiques. Ces atteintes sont considérées comme des désordres « apparentés aux CMT », et sont parfois classées dans les CMT axonaux (CMT2).

Le diagnostic des différents sous-types repose principalement sur la mise en évidence de l'anomalie génétique causale. L'examen clinique, le mode de transmission et les caractéristiques ENMG permettent d'orienter la réalisation du diagnostic moléculaire par séquençage ciblé ou à haut débit et aussi de valider la cohérence des résultats. Les diagnostics différentiels sont les neuropathies acquises, en particulier dysimmunitaires (polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique, neuropathie motrice multifocale, syndrome de Lewis et Sumner), et la sclérose latérale amyotrophique (« maladie de Charcot », ou SLA).

### 3. Diagnostic et évaluation initiale

#### 3.1 Epidémiologie

La prévalence est variable selon la géographie, estimée de 9.7 à 82.3 cas /100 000 habitants dans la population caucasienne [1-3]. Les neuropathies CMT sont reconnues comme l'entité neuromusculaire héréditaire la plus fréquente.

On compte plus de sujets masculins que féminins, en rapport avec le mode de transmission lié à l'X possible de la maladie, mais pas uniquement [4].

#### 3.2 Classifications et série phénotypiques OMIM

A ce jour, plus de 80 gènes ont été rapportés comme pouvant être impliqués dans les CMT et plus de 1000 mutations rapportées [5]. En pratique les gènes 'dominants' *PMP22*, *GJB1* sont prépondérants et expliquent environ 60 % des cas de CMT, *MPZ* pour les formes démyélinisantes, et *MFN2*, *GDAP1*, *GJB1*, *MPZ* pour les formes axonales [6-9]. Pour les gènes récessifs *GDAP1* et *SH3TC2* sont les plus fréquents.

Une tentative de classification actuelle des CMT, inspirée de Lenglais et coll. [10] pourrait être la suivante :

|                      | Diagnostic électrophysiologique |                 |               |
|----------------------|---------------------------------|-----------------|---------------|
| Mode de transmission | Démyélinisant                   | Axonal          | Intermédiaire |
| AD                   | AD CMT1                         | AD CMT2         | DI CMT        |
| AR                   | AR CMT1 : CMT4                  | AR CMT2 : CMT4C | RI CMT        |

|           |   |   |      |
|-----------|---|---|------|
| Lié à l'X | - | - | CMTX |
|-----------|---|---|------|

La réalité est qu'il est aussi compliqué de classer les CMT sur les gènes responsables que sur l'électrophysiologie. Certains gènes peuvent en effet être impliqués dans les formes dominantes ou récessives. Enfin, il faut également tenir compte des gènes non impliqués habituellement dans les CMT (sans acronymes CMT), mais pour lesquels une neuropathie périphérique isolée est parfois le seul signe clinique précédant les signes cardinaux habituels.

Pour un lecteur non familier, prendre la liste des acronymes CMT pour une classification s'avère vite déroutant. Etablir la simple liste des gènes impliqués dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth par ses acronymes 'génétiques' est également devenu une gageure. La base OMIM propose désormais pour les CMT une 'série phénotypique' regroupant pour chaque locus / gène les descriptions compatibles. (<http://omim.org/phenotypicSeries/PS118220>)(Annexe 4/E).

### 3.3 Signes cliniques, examen physique

Les premiers symptômes apparaissent au cours de la première décennie chez 60% des patients, mais il existe des débuts plus tardifs vers l'âge de 60 ans [11]. L'interrogatoire pourra relever des entorses de cheville fréquentes, des fractures des pieds et chevilles, des difficultés en sport à l'âge scolaire, des lésions plantaires récurrentes dans les formes sensibles (ulcérations, paronychies, durillons), le port de semelles orthopédiques, une scoliose et des antécédents de chirurgie podologique [12].

A l'examen physique, le trio caractéristique correspond à :

- **un déficit moteur progressif** prédominant en distalité des membres, se manifestant par un steppage à la marche dont le patient est souvent anosognosique. Une atrophie globale des jambes pourra être notée à l'examen clinique (« mollets de coq »).
- **des déformations squelettiques**, dont les « pieds creux », « orteils en griffes » et une scoliose.
- **une hypo- ou une aréflexie tendineuse** généralisée [13-14]. L'aréflexie peut se limiter à une aréflexie achilléenne. Ces symptômes sont communs à tous les sous types de CMT [15], et plus généralement aussi à diverses formes de polyneuropathies acquises ou héréditaires.

Des troubles trophiques plantaires seront aussi fréquemment observés, non douloureux. La plupart des patients ne se plaignent pas spontanément de troubles sensitifs, bien qu'une hypoesthésie avec troubles proprioceptifs soit fréquemment retrouvée à l'examen clinique [12]. En général, les patients ne se plaignent pas de paresthésies.

L'examen clinique seul ne permet pas de distinguer une forme démyélinisante d'une forme axonale sur ces symptômes, communs aux 2 formes. Une hypertrophie de troncs nerveux pourra être observée et palpée dans certaines formes démyélinisantes.

Au terme de l'examen physique, la réalisation d'un arbre généalogique est primordiale pour évaluer le mode de transmission de la maladie (ce qui ne sera pas toujours possible).

Le spectre clinique des CMT est très large, allant des formes les plus sévères (infantiles, parfois congénitales), entre autres appelées le « syndrome de Déjerine-Sottas », aux formes très modérées voire même asymptomatiques.

### 3.3.1 Déficit sensitivo-moteur des extrémités

Il existe 2 pics d'apparition des troubles de l'appareil locomoteur : le premier entre 2 et 3 ans [16], le second à l'adolescence [17].

Il s'agit d'un déficit moteur et d'une atrophie longueur-dépendants, progressifs, symétriques (le plus souvent) [18]. Ces atteintes intéressent :

- Les muscles intrinsèques du pied (ne permettant plus de distinguer cliniquement le muscle pédieux).
- Les muscles de la loge antéro-externe de jambe, occasionnant un steppage.
- Les muscles des membres supérieurs sont généralement touchés plus tardivement.

Hormis dans les formes sensibles et dysautonomiques caractérisées par des troubles de la sensibilité thermo-algique avec maux perforants plantaires récidivants, les troubles et le déficit sensitif sont très au second plan. Ils peuvent se manifester par une atteinte vaso-motrice des extrémités avec un acrosyndrome. L'atteinte vésico-sphinctérienne peut concerner également tous les types de CMT, mais elle n'est jamais au premier plan.

Selon les études, 20 à 30% des patients CMT1 se plaignent de douleurs, le plus souvent musculosquelettiques [19], plus rarement neuropathiques [20].

Padua et coll. ont rapporté les douleurs subjectives chez 211 patients CMT. Leurs résultats montraient que la plainte douloureuse différait selon le type de CMT. La plainte douloureuse concerne, dans l'ordre décroissant, les neuropathies CMTX>CMT1>CMT2 [21-22].

### 3.3.2 Déformations squelettiques

#### Les déformations des pieds

Entraînent une démarche anormale. Il s'agit de :

- Pieds creux (« pes cavus ») : ils sont secondaires à une déformation en flexion plantaire des premiers métatarsiens ; 70% des patients de la cohorte de Gudmundsson et coll. [15] avaient ce signe.

L'hypothèse privilégiée pour expliquer ces déformations est celle d'une dénervation sélective des muscles intrinsèques du pied [23].

- Pieds plats, beaucoup plus rarement

- Orteils « en griffe » : ils sont aussi le reflet d'une atteinte des muscles intrinsèques des pieds, ce symptôme étant présent dans 46 % des cas de la cohorte de Gudmundsson et coll. [15]. Aux membres supérieurs, l'aspect en « main de singe » reflète l'atrophie distale.

### **Scoliose**

Elle doit être systématiquement dépistée dans l'enfance et à l'adolescence. Elle est très fréquente, plus particulièrement dans les CMT4, mais aussi associée aux mutations *TRPV4* [24-25].

### **Dysplasie de hanche**

Présente chez 6 à 10 % des CMT [26-28], elle se rencontre préférentiellement dans les CMT démyélinisants. Elle se manifeste cliniquement à partir de l'âge de 8 ans. Les symptômes fonctionnels sont des douleurs de hanche à la marche. Les examens radiologiques mettent en évidence une dysplasie acétabulaire ou fémorale, une antéverson fémorale ou une tête fémorale excentrée. En l'absence de traitement, l'évolution naturelle est la coxarthrose précoce [29]. Lorsque le patient est symptomatique, seul le traitement chirurgical est efficace, par ostéotomie acétabulaire dans le but de reculer l'âge de mise en place d'une prothèse de hanche [10,30-31].

## **3.3.3 Signes cliniques pouvant être associés**

### **Anomalies respiratoires par atteinte diaphragmatique**

Une atteinte diaphragmatique avec insuffisance respiratoire restrictive peut s'observer dans tous les types de CMT mais reste rare dans les formes classiques comme le CMT1A [32]. On la rencontre dans les formes pédiatriques sévères de type « Déjerine Sottas » (*EGR-2*, mutation ponctuelle *PMP22*) mais aussi dans des formes qui s'associent à des déformations pariétales comme dans le CMT2C [33].

### **Syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS)**

Une augmentation de la prévalence du SAHOS chez des patients avec CMT1A a été rapportée depuis 2008 [34]. Ces résultats furent confirmés en 2014 par Boentert et coll.[35] L'hypothèse pour expliquer ce phénomène serait l'existence d'une neuropathie laryngée (34,36). La recherche d'un SAHOS par la réalisation d'une polygraphie ou d'une polysomnographie est donc justifiée chez ces patients devant l'existence d'une somnolence diurne excessive, de ronflements quotidiens sévères, d'une nycturie, d'un sommeil non réparateur, d'une fatigue à prédominance matinale.

### **Syndrome des jambes sans repos (SJSR)**

Dans l'étude de Boentert et coll. de 2014, 40.9% des patients avec CMT1 avaient un syndrome des jambes sans repos contre 16.4% des témoins [35].

Les patients avec CMT2 axonaux sont aussi très fréquemment concernés : 37% des patients CMT2 dans la série de 27 patients CMT2 de Gemignani et coll. en 1998 [37-38], en particulier le CMT2J (*MPZ*) [39].

### **Prédominance aux membres supérieurs**

Certains patients présentent un début d'atteinte ou une atteinte plus marquée aux membres supérieurs. Il s'agit généralement de gènes impliqués dans les neuropathies motrices distales qui sont associés à ces tableaux (*BSCL2*, *GARS*, *REEP1* et *HSPB8* dans 30% des cas) [40].

### **Atteinte du système nerveux central**

Syndrome pyramidal : avec préservation des réflexes malgré la neuropathie est retrouvé dans des formes de chevauchement avec les paraparésies spastiques (*KIF5A*), impliquant les gènes des neuropathies motrices distales (*GARS*, *BSCL2*, *SETX*), ou dans des formes impliquant des gènes mitochondriaux (*CMT2A* et *MFN2*, *GDAP1*).

Anomalie de la substance blanche : CMTX1 (*GJB1*) : Le CMTX peut s'associer à des tableaux de leucopathie postérieure, caractérisés par une confusion, des troubles phasiques d'installation aiguë. Les lésions de la substance blanche intéressent alors les cornes postérieures et le corps calleux. Elles sont symétriques. Les signes neurologiques disparaissent en règle dans les 48H et la leucoencéphalopathie est toujours réversible. Il n'y a pas de corrélation avec des mutations particulières de *GJB1*. Les facteurs déclenchants de ces accès, quand ils sont retrouvés, sont l'altitude et une infection intercurrente.

CMT-DIE (*INF2*) : hypersignaux de la substance blanche, dilatation ventriculaire.

### **Surdité**

Il est à noter que, pour 60% à 80% des enfants CMT en âge d'être scolarisé, l'examen ORL révèle des troubles de la perception des conversations, avec des potentiels évoqués auditifs anormaux chez presque tous les enfants de la cohorte de Rance et coll.[41]. Par ailleurs, certaines neuropathies sont sujettes à des surdités plus fréquentes, d'apparition parfois soudaine: CMT1B (*MPZ*)[42-43], CMT1A, CMT1F (*NEFL*) [44], Syndrome de Dejerine Sottas, CMT4D (*NDGR1*)(syndrome de Lom), CMTX, *MORC2* [45-46].

### **Atteintes squelettiques**

Arthrogrypose : CMT 2C (*TRPV4*), CMT3 (syndrome de Déjerine-Sottas ).

La Scoliose : doit être systématiquement dépistée dans l'enfance et à l'adolescence. Elle est très fréquente, plus particulièrement dans les formes AR, ainsi que les formes associées aux mutations du gène *TRPV4*.

## **Anomalies oculaires**

Il peut s'agir d'une atrophie optique, conduisant rarement à la cécité (CMT2A2 et MFN2, CMT2K et *GDAP1*), d'un glaucome (*MTM13*), d'une anomalie de tonus pupillaire avec pupille d'Addie dans le CMT2J (*MPZ*) pour 35 à 70% des patients, une cataracte (CMT-I, Dynamine 2), ainsi qu'une dégénérescence maculaire (*FBLN5*) [47].

## **Neutropénie**

CMT DIB (CMT2M) (*DNM2*)

## **Hyperélasticité cutanée**

Orienté vers une mutation dans le gène *FBLN5*, d'autant plus qu'il coexiste une dégénérescence maculaire [47].

## **Protéinurie**

Elle oriente vers la coexistence d'une glomérulopathie. En association avec une neuropathie démyélinisante, cette atteinte rénale dirige la recherche vers le gène *INF2* et le type de neuropathie CMT1G [48].

## **Atteinte des cordes vocales**

Les neuropathies axonales sont plus fréquemment retrouvées en cas d'atteinte des cordes vocales : dans la série de Sulica et coll., 9 sur 11 patients avaient une neuropathie axonale [49].

## **Dysautonomie**

Les mutations dans *MPZ*, notamment *Thr124Met*, ont été associées à des anomalies dysautonomiques importantes, ainsi qu'à des troubles respiratoires [50-52]. Le vaste champ des neuropathies sensitives et dysautonomiques n'est pas abordé dans le cadre des CMT mais donne des troubles dysautonomiques particulièrement sévères, qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital chez l'enfant.

## **Atteinte cardiaque**

Exceptionnellement, les CMT en rapport avec une mutation de la Lamine A-C peuvent présenter une cardiomyopathie dilatée ou des troubles du rythme cardiaque [275-276].

## **Atteinte des paires crâniennes**

Atteinte du nerf facial : plusieurs cas de paralysies faciales rapportées dans les CMT1A [53]

Atteinte glossopharyngienne : CMT1A (duplication du gène *PMP22*) [54]

### 3.4 Description des formes les plus fréquentes

#### 3.4.1 Forme myélinique dominante CMT1A (duplication *PMP22*)

Cette forme est la plus fréquente. La transmission est autosomique dominante, causée par une duplication de la région 17p11.2, correspondant à la région du gène *PMP22* [55]. Les cas sporadiques sont fréquents : 11% des patients de la cohorte de 118 patients CMT1A de Blair et coll. ont une duplication *PMP22* de novo, après vérification de tests de paternité [56].

Il existe de rares cas rapportés de patients homozygotes pour la duplication *PMP22*, présentant un phénotype plus sévères que les cas hétérozygotes [57-58].

Les symptômes débutent dans les 10 premières années de vie dans 50% des cas et avant 20 ans pour 70% des cas [59]. 25 % des patients de la cohorte de Birouk et coll. étaient asymptomatiques, dépistés après conseil génétique [59]. L'examen physique fait état d'une aréflexie aux membres inférieurs (100%), d'une démarche talonnante (66%), d'une atrophie des muscles des pieds (50%), de la mise en évidence d'hypertrophies nerveuses (50%) et de pieds creux (33%). Le patient peut se plaindre de crampes, débutant dans l'enfance puis s'accroissant avec l'âge. Il n'y a pas de paresthésie ou de trouble dysautonomique. Une même mutation génétique est à l'origine d'une hétérogénéité phénotypique, avec des phénotypes intrafamiliaux variables [59].

La sévérité de la maladie est corrélée à l'âge de début précoce de la maladie et à la perte axonale sur le nerf médian, et non à la vitesse de conduction nerveuse (VCN) [59].

La progression est lente sur plusieurs dizaines d'années. Shy et coll. rapportent une évolution progressive de la maladie pour les patients CMT1A sur une cohorte de 72 patients [60].

#### 3.4.2 Forme dominante CMT1B (*P0/MPZ*)

En 1993, Hayasaka et coll. montrèrent que cette neuropathie démyélinisante était en relation avec des mutations dans le gène *MPZ* [61], de transmission autosomique dominante. Les mutations *de novo* peuvent représenter jusqu'à 25% des cas [62]. *MPZ* code pour la glycoprotéine P0, majoritairement exprimée dans les cellules de Schwann et représentant environ 50% des composants protéiques de la gaine de myéline du système nerveux périphérique : elle contribue notamment au maintien de la myéline compacte au niveau des lignes périodiques de la gaine de myéline [63].

Sur une cohorte de 103 patients ayant un CMT1B, Sanmaneechair et coll. ont mis en évidence que 61 patients portaient des orthèses ; 19 nécessitaient une aide à la marche et 10 un fauteuil roulant ; 33 n'avaient pas d'antécédent familial de neuropathie ; 21 patients avaient une surdité et 17 une scoliose ; le début des symptômes était variable, mais plus il était précoce plus la maladie était sévère [64]. Dans la cohorte de Kilfoyle et coll. publiée en 2006, 10 individus portaient la mutation *His39Pro*. Les symptômes débutaient à l'âge adulte et étaient lentement progressifs, sauf

pour un cas de début subaigu (avec neuropathie sensitive douloureuse). Une surdité était retrouvée dans 70 % des cas, un syndrome des jambes sans repos dans 80% des cas, et une sclérose en plaque dans 10% (1patient) [39]. Burns et coll. confirmèrent ce phénotype initial de neuropathie sensitive aiguë douloureuse chez un patient avec mutation p.Arg36Trp [65].

Les hétérogénéités alléliques et phénotypiques sont importantes pour ce gène : plus de 80 mutations de *MPZ* ont été rapportées. Les mutations dans le gènes *MPZ* peuvent par ailleurs être à l'origine d'un syndrome de Déjerine-Sottas, d'une neuropathie avec hypomyélinisation congénitale, d'un CMT intermédiaire ou d'une neuropathie axonale de début tardif mais rapidement progressive (CMT2J) [64,66].

Electrophysiologiquement, CMT1B est proche de CMT1A. Histologiquement, CMT1B se caractérise par la présence d'une décompaction de la gaine de myéline, et d'autre part par l'existence de replis focaux des lamelles myéliniques (ou « foldings » : proliférations aberrantes correspondant à des replis internes ou externes de la gaine de myéline, différents de l'aspect de la « tomacula »), ces deux aspects pouvant parfois apparaître simultanément sur un même nerf [67].

### 3.4.3 Autres formes à transmission dominante

#### **CMT1C, LITAF/SIMPLE**

Cette forme représente environ 1.6 % des CMT1 dominants en France [68].

Les mutations du gène *LITAF* (lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor), également appelé *SIMPLE* (small integral membrane protein of the lysosome/late endosome), sont rares et de transmission autosomique dominante.

Les symptômes débutent au cours de la seconde décennie : réflexes ostéo-tendineux diminués, mais non abolis, déficit moteur moindre que pour les patients CMT1A (44% des patients présentent ce symptôme), score CMTNS indiquant une neuropathie modérée, VCN des nerfs médians et ulnaires supérieures à celles des patients CMT1A [277].

#### **CMT1D, EGR2**

Décrite par Warner et coll. en 1998 [69], cette forme représente 1% des CMT1 [70]. La transmission est autosomique dominante, la moitié des 17 familles rapportées était liée à une mutation *de novo*. Des transmissions AR ont été rapportées à l'origine du phénotype CMT4E [69]. La plupart des patients présentent un phénotype sévère, les formes allant d'une neuropathie sévère de l'enfant (sans mesure de VCN possible) à un phénotype de CMT1 plus classique. Le phénotype CMT1D associe un déficit moteur distal sévère, un ptosis, et une aréflexie ostéo-tendineuse.

Le gène *EGR2* code pour un facteur de transcription en « doigt de zinc » (*EGR2*, également appelé *Krox20*) régulant l'expression des gènes de la myéline (*MPZ*, *PMP22*, *PRX*, et *GJB1*) [71-73]. Les mutations dans *EGR2* sont responsables d'une grande hétérogénéité phénotypique.

### **CMT1E, *PMP22***

Des mutations du gène *PMP22* peuvent être à l'origine d'un phénotype clinique de CMT. CMT1E englobe un large spectre de phénotypes cliniques, allant de la forme congénitale sévère à des formes d'intensité plus modérée [74]. Il s'agit de formes démyélinisantes, proches du CMT1A d'un point de vue électrophysiologique et histopathologique [67] ; néanmoins quelques cas d'atteinte « axonale » ont été rapportés, en lien avec la mutation *R159C* du gène *PMP22* [75].

### **CMT1F, *NEFL***

Les chaînes légères des neurofilaments (*NEFL* : Neurofilament protein light polypeptide) représentent un constituant majeur des filaments intermédiaires : elles jouent un rôle important dans l'assemblage et la maintenance du cytosquelette axonal. Les mutations du gène *NEFL* engendrent essentiellement des formes axonales de CMT (CMT2E). Néanmoins, des CMT démyélinisants intermédiaires (CMT1F) ont aussi été décrits, tout comme des atteintes musculaires [76].

### **CMT lié au gène *FBLN5***

Ce gène encode la fibulin-5, une glycoprotéine indispensable de l'élastogenèse, présentes dans la matrice cellulaire, liée au transport du calcium, et correspond à un régulateur clé du développement et de la maintenance des tissus riches en fibres élastiques. Les mutations du gène *FBLN5* peuvent engendrer un profil démyélinisant de CMT à transmission autosomique dominant [47].

### **CMT lié au gène *GJB3***

Tout comme pour *FBLN5*, les mutations du gène *GJB3* (Gap Junction protein Beta-3) sont à l'origine d'une pathologie dermatologique appelée « erythrokeratoderma variabilis et progressiva », ainsi qu'à des anomalies cochléaires. En fait, *GJB3* encode la Connexine-31, composant essentiel des jonctions communicantes au niveau du tissu cutané, de la cochlée, mais aussi des cellules de Schwann. En conséquence, le phénotype clinique est celui d'un CMT démyélinisant avec surdité et ulcérations cutanées [77].

### **3.4.4 Forme axonale dominante CMT2**

La neuropathie héréditaire de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2) est une neuropathie axonale et dont la transmission se fait généralement sur un mode dominant. La personne atteinte présente classiquement une faiblesse motrice lentement progressive et une atrophie des muscles distaux des pieds et / ou des mains habituellement associées à des réflexes tendineux abolis et à une atteinte sensitive relativement modérée [78], souvent moins marquée que dans le CMT1 [79-80].

Sa prévalence est estimée à 30% des CMT mais la proportion des différents sous-types de CMT2 n'est pas déterminée bien que le CMT2A liée à des mutations du gène *MFN2* soit le plus fréquent de ces formes axonales [81].

La plupart des sous-types CMT2 sont hérités d'une manière autosomique dominante. Certains CMT axonaux sont de transmission récessive et sont associés à des variants pathogènes dans certains gènes tels que *DNAJB2* [82], *IGHMBP2* [83], *LMNA* [84], *MORC2* [45-46], *MME* [85] ou *TRIM2* [86].

D'autres formes de CMT2 associées à des variants pathogènes dans *MFN2* [87], *GDAP1* [88], ou *LRSAM1* [89] peuvent être héritées selon un mode récessif ou un mode dominant, les formes récessives ayant généralement un phénotype clinique plus sévère.

Les patients développent en général les premiers symptômes dans l'enfance ou l'adolescence [78]. Cependant, des formes de révélation tardive ne sont pas rares [90-92].

L'évolution du CMT2 est habituellement très lente sur de nombreuses années, mais les individus affectés peuvent connaître de longues périodes sans détérioration évidente. La maladie n'impacte pas l'espérance de vie.

Les premiers signes cliniques sont en général l'apparition d'un déficit moteur des releveurs des pieds associé à une diminution ou une abolition des réflexes ostéo-tendineux [93]. L'évolution est progressive et à l'âge adulte les patients ont une présentation clinique classique avec un déficit moteur distal des membres inférieurs, une atteinte plus marquée de la dorsiflexion des pieds, une amyotrophie relativement symétrique prédominant au niveau de la loge antéro-externe et des réflexes tendineux absents dans les régions déficitaires ou parfois de façon plus diffuse. Bien que, des réflexes ostéo-tendineux vifs et des réflexes cutanés plantaires en extension ont été rapportés ainsi qu'une atrophie musculaire asymétrique dans certaines formes de CMT2 [94]. L'atrophie des muscles intrinsèques de la main est moins fréquente et plus tardive.

Hormis dans les CMT axonaux en rapport avec des mutations de *RAB7* [95], *LRSAM1* [96], ou plus rarement *SPTLC1* [97], qui ont une présentation à nette prédominance sensitive, l'atteinte sensitive épicritique et nociceptive dans les CMT2 est généralement modérée et de même topographie que l'atteinte motrice. La plainte algique est en revanche fréquemment retrouvée chez environ 30% des personnes atteintes qui signalent des douleurs, en particulier au niveau des pieds [98].

Une déficience auditive est fréquemment rapportée dans différents CMT2 [41]. Une atrophie optique peut également se rencontrer principalement en cas de mutations dans le gène *MFN2* [99] et plus récemment une atrophie optique a été décrite en cas de mutations dans le gène *SLC25A46* [100].

A ces signes neurologiques moteurs, sensitifs et sensoriels s'associent fréquemment des signes orthopédiques à type de pieds creux ou plus rarement de pieds plats [101], ainsi que des scoliozes qui apparaissent à l'adolescence chez certains patients.

A côté de cette présentation clinique classique, les CMT2 peuvent présenter des particularités cliniques pouvant orienter la biologie moléculaire et évoquer l'implication d'un gène particulier [Tableau CMT2, Annexe 5].

### 3.4.5 Formes récessives (CMT4)

Il s'agit des formes de CMT démyélinisantes de transmission autosomique récessives. Ces formes sont rares, décrites dans quelques familles isolées seulement ou dans des zones géographiques à plus fort taux de consanguinité ou l'apanage de certaines populations (gitans). Le début des symptômes est beaucoup plus précoce que dans les formes de transmission dominante et peut apparaître dès la naissance ou dans la petite enfance avec un retard des acquisitions motrices. Le phénotype est généralement très sévère mais reste caractéristique des autres CMT avec la prédominance d'un déficit moteur distal et amyotrophiant associé à des troubles sensitifs, une aréflexie et des déformations squelettiques comme les « pieds creux » et la scoliose.

#### Classification des formes démyélinisantes autosomiques récessives de CMT

- CMT4A, gène *GDAP1*, locus 8q21

La symptomatologie se présente par un retard des acquisitions motrices dans la seconde année de vie. Les patients développent une neuropathie sévère, à prédominance motrice, avec atteinte proximale à la fin de la première décennie. Les déformations plantaires et les scolioses sont fréquentes. L'atrophie de la main est souvent plus tardive [102], [103].

- CMT4B1, gène *MTMR2*, locus 11q22

Il s'agit d'une neuropathie sévère débutant dans l'enfance avec une faiblesse musculaire distale mais aussi proximale des membres inférieurs, associée à une déformation des pieds (pieds en varus équin) et une scoliose. Une atteinte des cordes vocales peut apparaître au début de la maladie [104] [105], mais il a aussi été décrit des atteintes diaphragmatique, faciale et bulbaires [106], [107]. La dépendance au fauteuil roulant est classique à partir de la troisième décennie [107].

- CMT4B2, gène *SBF2* (ou *MTMR13*), locus 11p15

Le CMT4B2 est très proche d'un point de vue clinique et pathologique de la CMT4B1 avec une faiblesse musculaire débutant dans l'enfance et une évolution sévère. En plus de cette neuropathie sévère, dans certaines familles, un glaucome apparaît précocement [105], [106], [108].

- CMT4B3, gène *SBF1* (ou *MTMR5*), locus 22q13

La description clinique est similaire au CMT4B1 [109]. Un phénotype plus sévère, avec atteinte multiple des nerfs crâniens et une microcéphalie progressive précoce, a été décrit par mutations *SBF1* mais avec une neuropathie axonale plutôt que démyélinisante [110].

- CMT4C, mutation *SH3TC2* (ou *KIAA1985*), locus 5q32

Cette forme n'est pas si rare parmi les formes de CMT récessive des patients caucasiens (environ 16% des formes récessives caucasiennes). Il existe une importante variabilité phénotypique allant du retard à l'acquisition de la marche avec atteinte respiratoire et des nerfs crâniens à des

phénotypes légers avec seulement une scoliose et une déformation des pieds [111]. La présence de la scoliose reste caractéristique de cette forme et peut être sévère [112]. Plusieurs paires crâniennes peuvent être atteintes et entraînées une hypoacousie, une atrophie de la langue ou encore une atteinte faciale [113].

- CMT4D, mutation *NDRG1*, locus 8q24

La neuropathie s'installe progressivement comme celle des formes classiques de CMT. Par contre, une surdité apparaît dans la deuxième ou troisième décennie et une atrophie de langue a également été décrite [114], [115]. Une famille, porteuse de la mutation homozygote *R148X* dans *NDRG1*, a été décrite avec une neuropathie et une surdité associée à des anomalies de la substance blanche sous-corticale à l'imagerie par résonance magnétique [116]. Ce gène est essentiellement identifié chez les patients d'origine gitane.

- CMT4E, mutation *EGR2*, locus 10q21

Le spectre phénotypique des mutations *EGR2* est large allant d'une neuropathie lentement évolutive à des neuropathies hypomyélinisantes congénitales [117], [118]. Dans ces dernières formes, il s'agit d'une transmission autosomique récessive où des dysfonctionnements respiratoires et des anomalies des nerfs crâniens peuvent survenir [118].

- CMT4F, mutation *PRX*, locus 10q22

Cette forme est caractérisée par un phénotype sévère dès la petite enfance avec un retard de l'acquisition de la marche au-delà de 18 mois, une amyotrophie distale sévère des membres inférieurs et des scolioses précoces [119]. Des douleurs neuropathiques peuvent être présentes et invalidantes. Ainsi que des troubles oculaires, une surdité et une insuffisance respiratoire [120].

- CMT4G, mutation *HK1*, locus 10q22

Il s'agit d'une forme de CMT classique (anciennement nommée HMSN-Russe) avec un déficit moteur distal des membres inférieurs qui apparaît dans l'enfance. L'atteinte distale des membres supérieurs est plus tardive. L'atteinte sensitive est sévère [121], [122].

- CMT4H, mutation *FGD4* (frabin), locus 12q12

La neuropathie dans les CMT4H est sévère, débute précocement avec un retard de l'acquisition à la marche et une scoliose importante [123], [124]. Des phénotypes moins sévères ont aussi été décrits [125], [126].

- CMT4J, mutation *FIG4*, locus 6q21

Le phénotype peut être très variable comprenant des atteintes sévères dès la petite enfance et des tableaux n'apparaissant que dans la sixième décennie. L'atteinte motrice concerne les parties proximo-distales et peut être asymétrique [127-129].

- CCFDN, mutation *CTDP1*

Congenital Cataract, Facial Dysmorphism, and Neuropathy Syndrome associe une neuropathie distale progressive principalement motrice à des cataractes congénitales, des microcornées, un retard de développement moteur et intellectuel ainsi qu'une dysmorphie faciale [130-131].

## Classification des formes axonales autosomiques récessives de CMT

Les formes axonales de transmission autosomique récessive, sont parfois classées dans les formes CMT2 de transmission AR (AR-CMT2). Les mutations rattachées à ces formes sont :

- Mutation *HINT1*

Cette mutation est responsable d'une neuropathie axonale à prédominance motrice, de transmission autosomique récessive, associée à une myotonie dans les muscles de la main qui se révèle à l'électroneuromyogramme par des décharges neuromyotoniques et des myokimies. Les symptômes apparaissent le plus souvent à la fin de la première décennie, avec un déficit moteur des releveurs du pied et des orteils [132], mais peuvent n'apparaître qu'à la troisième décennie [133]. Une élévation des CPK est présente [134]. Elle a aussi été classée dans les « HMN », (hereditary motor neuropathy).

- *GDAP1*

Ce gène est impliqué dans deux formes de neuropathie sévère débutant dans l'enfance. Dans la forme CMT4C4 ou AR-CMT 2K, une atteinte des cordes vocales et du diaphragme ainsi qu'une dépendance au fauteuil roulant pour les déplacements avant l'âge de 20 ans sont des signes qui doivent orienter vers cette neuropathie axonale AR par mutation *GDAP1* [135-139]. Pour CMT4C2, la neuropathie est à prédominance motrice, rapidement progressive, avec des réflexes ostéotendineux paradoxalement vifs (hormis les achilléens qui sont abolis) [140].

Les symptômes fonctionnels sont des douleurs de hanche à la marche. Les examens radiologiques mettent en évidence une dysplasie acétabulaire ou du fémur, une antéversion fémorale ou une tête de fémur excentrée. En l'absence de traitement, l'évolution naturelle est la coxarthrose précoce [29]. Lorsque le patient est symptomatique, seul le traitement chirurgical est efficace par ostéotomie acétabulaire pour reculer l'âge de mise en place d'une prothèse de hanche [10, 30-31].

### 3.4.6 CMTX, connexine 32/*GJB1*

L'implication du gène *GJB1/connexine 32* avec une transmission liée à l'X pour ce CMTX a été mise en évidence par Bergoffen et coll. en 1993 [141].

C'est la seconde forme la plus fréquente des CMT [9,142], elle représente 10% des CMT [143]. Elle est par ailleurs responsable de 90% des CMT de transmission liée à l'X [144].

La série de 93 patients (37 familles) avec CMTX de Dubourg et coll. publiée en 2001 a permis de mieux connaître le phénotype de ces neuropathies, notamment selon le sexe de l'individu [145]:

|                              | Hommes      | Femmes      | Significativité (P) |
|------------------------------|-------------|-------------|---------------------|
| Nombre de patients (année)   | 41          | 52          | Ns                  |
| Age au diagnostic (année)    | 15.4 (± 10) | 18.7 (± 13) | Ns                  |
| Faiblesse musculaire         | 87%         | 52%         | P<0.0001            |
| Hypoesthésie tactile/douleur | 62%         | 41 %        | Ns                  |

|                            |                  |                  |         |
|----------------------------|------------------|------------------|---------|
| Trouble proprioceptif      | 83%              | 59 %             | P<0.5   |
| Aréflexie MS               | 66%              | 29%              | P<0.001 |
| Aréflexie MI               | 89%              | 77%              | Ns      |
| Déformation des pieds      | 97%              | 79%              | P<0.05  |
| Scoliose                   | 33%              | 19%              | Ns      |
| VCN médian (m/sec)         | 34.5 ( $\pm 7$ ) | 44.4 ( $\pm 7$ ) | P<0.001 |
| Amplitude nerf médian (mV) | 2.2 ( $\pm 2$ )  | 4.6 ( $\pm 3$ )  | P<0.001 |
| LMD (msec)                 | 4.9 ( $\pm 1$ )  | 3.8 ( $\pm 1$ )  | P<0.001 |

Pour les sujets masculins, la neuropathie est plus sévère et plus précoce avec un déficit moteur plus important, une atteinte proprioceptive, une déformation des pieds et une aréflexie. L'ENMG révèle une atteinte démyélinisante ou intermédiaire avec des proportions variables selon les séries (intermédiaire dans 40 à 90% des cas). Les signes de démyélinisation peuvent être hétérogènes avec des aspects de dispersion temporelle et orienter à tort vers une neuropathie inflammatoire [146]. Pour les sujets féminins, la neuropathie est axonale ou avec un ENMG sub normal [145,147-150].

Une surdité et confusion pendant les accès d'atteinte centrale peuvent être associées.

La mutation c.186C>G a été rapportée comme responsable d'une neuropathie sévère avec paralysie des cordes vocales [151].

La cohorte récente chinoise rapportée par Liu et coll., comprenant 22 patients CMTX avec mutation *GJB1* donne les caractéristiques suivantes [152] :

- Les mutations *GJB1* correspondent à 23.9 % des CMT totaux
- âge de début moyen 15.6  $\pm$  8.7 ans.

Apparition brutale de symptômes cérébraux pour 18% des patients (4 patients). Pour deux d'entre eux, il s'agissait des premiers signes de la maladie. Les symptômes correspondaient à une aphasie, une dysphagie, des paralysies focales ou une quadriplégie induites par de la fièvre. Les symptômes ont duré de quelques heures à quelques jours, réversibles sans traitement. Des anomalies d'IRM cérébrales étaient concomitantes.

### 3.4.7 Particularités Pédiatriques

#### Les formes précoces sévères

Il existe une forme précoce sévère décrite pour la première fois en 1893 par Déjerine et Sottas [153]. Il s'agit d'un syndrome clinique désignant une neuropathie périphérique sévère débutant très tôt, dans l'enfance, avec des VCN très réduites, et des anomalies démyélinisantes sévères sur la biopsie de nerf sural. La présentation clinique prend un aspect plus ou moins sévère, pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital par insuffisance respiratoire [154-155]. Des atteintes sensorielles peuvent être présentes. Différents modes de transmission ont été rapportés (AD, AR et De novo).

Le plus souvent les mutations siègent dans les gènes *PMP22*, *MPZ*, *ERG2* et *FIG4* [156]. Dans le cas de déformations précoces des pieds, les mutations récessives dans les gènes *FGD4*, *PRX*, *MTMR2*, *SBF2*, *SH3TC2* et *GDAP1* sont les plus fréquemment retrouvées [93].

### Les formes pédiatriques

Parmi les formes pédiatriques classiques déjà décrites dont les signes apparaissent dans la première décennie, il convient de repérer les enfants présentant les symptômes alertant sur ce diagnostic : difficultés d'installation de la position debout ou retard de la marche associées à une hyperlaxité très marquée, une déformation du pied pas toujours caractéristique et une aréflexie ostéotendineuse.

La déformation squelettique « classique » peut être précédée d'un aspect de « pied tombant ». La dysplasie de hanche d'évolution inhabituelle ou apparaissant tardivement doit également faire soulever l'hypothèse diagnostique d'une maladie de Charcot-Marie-Tooth [26-31].

Dans les formes pédiatriques, le risque de déformation est majoré par la période de croissance et nécessite donc une surveillance clinique accrue, tout particulièrement au moment de l'adolescence où le suivi clinique doit être semestriel.

L'interrogatoire de l'enfant doit s'attacher à rechercher des manifestations sensibles : dysesthésies, douleurs neuropathiques mais également une fatigabilité à l'écriture qui ne seront pas toujours rapportées spontanément.

Du fait d'une neuropathie auditive possible, il est important de rechercher des signes cliniques évocateurs : difficultés de langage, troubles des apprentissages scolaires nécessitant alors la réalisation de potentiels évoqués auditifs [41-43].

Dans la littérature, les études rétrospectives de grande série d'enfants âgés de plus 3 ans ont utilisé l'échelle d'évaluation CMTPed, adaptée à la population pédiatrique [157]. L'évolution lente de la maladie permet de confirmer que les critères significatifs d'évolutivité ne peuvent être mesurés qu'à 2 ans de suivi. Les mesures les plus significatives sont l'angle de flexion dorsale du pied, l'équilibre et la longueur du saut à pieds joints. Le phénotype clinique et le profil d'évolution de la maladie sont liés au type de mutation génétique et à l'âge de l'enfant [158-159].

## 4. Examens paracliniques

### 4.1 Biologie

#### CPK

Pour la cohorte de 205 patients de Hattori et coll. [147], CPK élevés chez 30% des patients.

Une hyperCKémie est retrouvée dans le cas particulier des CMT2 de transmission AR par mutation *HINT* [134], et dans des cas de mutation *NEFL* (CMT1, CMT2 ou CMTX) jusqu'à 1440 UI/L [160].

## Etude du LCR

Elle n'est bien sûr pas recommandée. Pour la cohorte de 205 patients de Hattori et coll.[147], augmentation de la protéinorachie chez 76% des patients.

## 4.2 Electroneuromyogramme

Cet examen permet de :

- Confirmer l'existence d'une neuropathie.
- Définir son type : axonal, démyélinisant, intermédiaire.
- En cas de neuropathie démyélinisante, donner des arguments pour une neuropathie acquise (démyélinisation segmentaire et focale) / génétique (démyélinisation le plus souvent diffuse).
- Orienter les analyses génétiques.
- Aider au pronostic comme l'ont montré Dyck et col. dans leur série longitudinale de 69 patients CMT1A sur 15 ans [161].

## Myographie

L'examen de détection permet de noter

- Au repos

Dans la série de Birouk et coll. sur les CMT1A, des potentiels de fibrillation étaient observés chez 15% des patients [59]. Il existe aussi au repos des décharges complexes répétitives à haute fréquence, des potentiels lents de dénervation.

L'existence d'une neuromyotonie ou de décharges myokimiques associée à une neuropathie axonale à prédominance motrice est très évocatrice du cas particulier des CMT2 avec mutation *HINT1* [132,134], puisque ce diagnostic est retrouvé dans 10% des cas de la cohorte de 174 patients CMT-AR axonal de Zimon et coll. [162] et 76% des neuropathies axonales de transmission AR avec neuromyotonie [163]. La fréquence rapportée de la décharge neuromyotonique fluctue entre 50 et 80 Hz [132]. Ces décharges répétitives complexes sont observées chez 76% des patients avec mutation *HINT1*.

- A l'activité volontaire

La présence de potentiels d'unité motrice anormaux. Dans les neuropathies chroniques, l'amplitude est fréquemment supérieure à 2mV et la durée > 15-20 ms.

Dans la série de Birouk et coll. sur les CMT1A, le recrutement des potentiels d'unités motrices était diminué pour tous les patients dans le premier interosseux dorsal, pour 92% des patients dans le muscle tibial antérieur. Dans 6% des cas, aucun potentiel moteur n'était obtenu dans le tibial antérieur [59].

### 4.3 Recherche d'anomalie des petites fibres

Le groupe de la Mayo clinique a bien décrit les différentes possibilités d'évaluation du système nerveux autonome dans les neuropathies [164] :

- Recherche d'hypotension orthostatique à l'examen physique.
- Étude de la variabilité de l'espace RR à la respiration profonde ou à la manœuvre de Valsalva.
- Sudoscan, initialement mis au point dans les neuropathies diabétiques en 2012 [165], il est actuellement utilisé en méthode diagnostique pour d'autres neuropathies avec atteinte des petites fibres : maladie de Fabry [166], amylose TTR [167].

### 4.4 Génétique

La législation concernant la réalisation des analyses génétiques impose au médecin de délivrer une information au patient sur la nature des analyses qui vont être réalisées chez lui. Cette information sera présente dans le dossier du patient sous la forme d'un consentement adapté à l'analyse génétique demandé et signé du prescripteur et du patient. Le laboratoire en charge de réaliser l'analyse recevra une attestation de consultation qui stipulera que le prescripteur a bien donné l'information au patient. La demande d'analyse se fera sous la forme d'une prescription médicale des analyses à réaliser pour le laboratoire sous la forme d'une ordonnance à l'en-tête du prescripteur ou en remplissant un bon de demande d'analyse clair (Annexe 6). La prescription doit également être accompagnée de renseignements cliniques et familiaux (courrier médical et arbre généalogique) avec une description précise du phénotype : âge de début, topographie de l'atteinte, signes additionnels, ENMG (Annexe 6). En cas d'absence de renseignements cliniques et familiaux, les laboratoires se limitent à la réalisation d'une analyse minimale : la recherche d'une duplication/délétion de la région du gène *PMP22* qui est le défaut moléculaire le plus fréquent dans les CMT.

En cas de négativité de cette première analyse, la réalisation d'un séquençage à haut débit sera proposé [168].

Le séquençage d'un panel de gènes est actuellement préféré, limitant la quantité de matériel génétique à analyser en séquençant la partie codante d'une liste de gènes prédéfinis [169-171]. En l'absence de résultat, la réalisation du séquençage de l'exome ou du génome entier du patient sera discutée de façon collégiale entre clinicien et généticien. Ces recherches, dans l'état actuel des connaissances, n'aboutissent à un diagnostic moléculaire que dans 30% des cas et un diagnostic peut d'autant plus facilement être porté, que la ségrégation d'une éventuelle anomalie peut être étudiée au sein d'une famille. Ceci souligne que dans les cas sporadiques, la chance de mettre en évidence un variant pathogène est d'autant plus faible.

Il existe à ce jour plus de 80 gènes impliqués dans les CMT[172] et plus de 1000 mutations rapportées [4]. On estime que le diagnostic des CMT est actuellement accompli à 60% environ [14] et celui des HMN autour de 20%. (Liste des gènes impliqués dans les CMT en Annexe 4)

L'enquête familiale : dans les cas particuliers des mutations identifiées chez un cas index, alors qu'elles n'ont pas été rapportées dans la littérature et les bases de données, des prélèvements chez les membres atteints et non atteints de la famille peuvent être proposés et réalisés à l'initiative du médecin pour étudier la ségrégation de la mutation avec la maladie. Cette prescription doit être coordonnée par un médecin généticien qui connaît bien la maladie, en collaboration étroite avec les neurologues pour que le statut des personnes prélevées soit clairement établi. En particulier, la réalisation d'un électromyogramme peut se justifier chez les personnes pauci-symptomatiques.

Un minimum de 3 personnes prélevées est à prévoir pour une étude familiale.

#### 4.5 Imagerie nerveuse

**IRM et imagerie de tenseur de diffusion** : L'imagerie réalisée sur les nerfs sciatiques et tibiaux permet de dépister un profil de démyélinisation pour les patients CMT1A comparativement aux témoins [173].

Les données IRM musculaire par la mise en évidence et la quantification de l'atrophie musculaire neurogène peut représenter un marqueur d'évolutivité dans le CMT1A Cette mesure permet de détecter la progression de la maladie sur 12 mois [174]. L'IRM nerveuse et musculaire ne font pas partie des explorations à visée diagnostique et de suivi dans la pratique courante actuelle.

**Echographie** : La neuropathie CMT1A est caractérisée par une hypertrophie nerveuse. Pour faire le diagnostic différentiel avec une polyradiculonévrite chronique, l'échographie avec mesure des diamètres nerveux apporte une aide intéressante par la mise en évidence d'une hypertrophie très homogène du nerf [175].

**TDM** : Les hypertrophies des racines nerveuses dans les neuropathies démyélinisantes étaient initialement confirmées par scanner [176]. Des calcifications multiples punctiformes bilatérales des racines nerveuses cervicales, jouxtant le foramen, ont été rapportées dans un cas de CMT1 [177]

#### 4.6 Biopsie nerveuse

Le recours à cet examen dans le cadre d'une CMT est actuellement exceptionnel, il se fait principalement dans les cas de diagnostic difficile, lorsqu'il est nécessaire de différencier la CMT d'une cause acquise, ou d'un autre type de neuropathie familiale non CMT (Amylose). Son

indication doit faire l'objet d'une discussion au sein d'un centre de référence, le prélèvement et l'analyse du tissu devront se faire dans une structure adaptée.

## 5. Evolution naturelle de la maladie

L'évolution peut être progressive ou par poussées. Shy et coll. rapportent une évolution progressive de la maladie pour les patients CMT1A avec une augmentation moyenne du score CMTNS de 0.68 points/an (IC 95% 0.461 à 0.911,  $p < 0.0001$ ), et une augmentation moyenne du score NIS de 1.38/an (IC 95% 0.61-2.12,  $p : 0.0005$ ) sur une cohorte de 72 patients [60]. Des aggravations aiguës ont été décrites dans certaines formes de CMT, déclenchées en cas de grossesse ou d'iatrogénie notamment sous vincristine [178]. Un début aigu ou subaigu des symptômes a été rapporté avec des mutations dans *MPZ*, accompagnées souvent d'une pupille d'Addie par dysautonomie et de douleurs neuropathiques [12]. Des mutations dans *MFN2* peuvent par ailleurs être responsables d'une neuropathie optique aiguë.

L'espérance de vie n'est pas impactée dans la majorité des cas.

Le handicap est généralement modéré et dépend du type de CMT considéré. Le patient peut présenter des difficultés à marcher, à monter les escaliers et des ulcérations des extrémités en raison d'un déficit sensitif majeur [12].

Cordeiro et coll. [179], ont réalisé une métaanalyse ayant permis de mettre en évidence que chez les patients CMT, comparativement à la population générale appariée en âge et sexe :

- La qualité de vie est altérée
- Le risque de dépression est augmenté chez les patients CMT. Il est à la fois dépendant de la progression de la maladie et du handicap donc évoquant un trouble de l'humeur secondaire à la neuropathie ; mais ce risque existe aussi de façon indépendante à la neuropathie en faveur d'un trouble de l'humeur primaire.
- Les troubles du sommeil sont de fréquence augmentée, à la fois pour le SAHOS [34-35], le SJSR [35,180], le temps total de sommeil qui est diminué.

L'évaluation systématique des troubles de l'humeur est donc recommandée dans le suivi des patients CMT.

## 6. Evaluation de la sévérité et du retentissement de la maladie

La fiabilité des échelles de mesure dans les CMT a été évaluée par Solari et coll. en 2008 sur 40 patients CMT [181] ainsi que Mannil et un groupe d'experts en 2014 sur 479 patients CMT [182]. Cinq items du CMTNS et 3 tests cliniques (test de marche des 10 mètres, test des 9 trous et dynamomètre de la dorsiflexion plantaire) sont les 8 items les plus discriminants pour différencier les différents stades de gravité des CMT[182].

## 6.1 Echelles spécifiques des CMT ou des neuropathies

Il existe différentes échelles spécifiques des CMT ou des neuropathies (Annexe 7)

### **CMT neuropathy score (CMTNS)**

Validé par Shy et coll. en 2005 [183] et Murphy et coll. en 2011 [9]. Cette échelle, côtée sur 36 points, permet de disposer d'une mesure unique et fiable de la sévérité de la neuropathie héréditaire en évaluant 9 items côtés de 0 (normal) à 4 (sévérement atteint) points. La dernière version CMTNSv2 a été actualisée en 2014 [184]. Cette échelle combine une évaluation des symptômes, des signes cliniques et des données électrophysiologiques. Une version modifiée avec la méthode Rasch est également disponible et serait plus sensible au changement que la version classique.

### **CMTpedS**

Score de mesure pédiatrique global de la neuropathie CMT à partir de 3 ans [157].

### **Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)**

Décrite par Graham en 2006, il s'agit d'une échelle clinique rapide à réaliser permettant de suivre l'évolution de la neuropathie par son retentissement clinique aux membres supérieurs et inférieurs [185]. Solari et coll. ont montré l'excellente pertinence clinique de cette échelle pour le suivi des patients CMT [181].

### **Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)**

Permet l'évaluation de l'incapacité fonctionnelle, validée dans les neuropathies dysimmunes selon Nes et coll. en 2011 [186].

### **Neuropathy Impairment score (NIS)**

Initialement utilisé pour le suivi des neuropathies diabétiques en 1995 [187], ce test quantitatif est basé sur les données de l'examen physique neurologique. Ce score a été utilisé pour évaluer l'évolution des patients CMT1A par Shy et coll. en 2008 [60].

### **Test des 9 trous**

Ce test chronométré permet d'évaluer la motricité fine des membres supérieurs. Solari et coll. ont montré la fiabilité importante de ce test pour le suivi des patients CMT [181].

## 6.2 Echelles de quantification de la force musculaire

### **Echelle MRC**

Echelle Medical Research Council (MRC) qui permet le testing manuel et la quantification de la force musculaire de 0 à 5 pour chacun des muscles suivants : deltoïdes, biceps brachial, triceps,

fléchisseurs des poignets, fléchisseurs et extenseurs des doigts, psoas, abducteur et adducteurs de hanche, quadriceps, extenseur et fléchisseur de cheville, extenseur et fléchisseur du cou. La version simplifiée, le « MMT8 », propose de tester rapidement (5 minutes) 8 muscles explorant les segments axiaux, proximaux et distaux [188-189].

### **Quantification de la force musculaire au dynamomètre**

Aux membres supérieurs et aux membres inférieurs [190-191]. La quantification de la dorsiflexion plantaire est un outil intéressant pour le suivi des CMT [182]

### **Test de marche des 10 mètres**

Test chronométré. Solari et coll. ont montré la fiabilité importante de ce test pour le suivi des patients CMT [181].

## **6.3 Evaluation des troubles sensitifs**

### **Proprioception**

Examen physique : signe de Romberg positif non latéralisé, examen de l'arthrokinésie

### **Douleur**

EVA de la douleur, DNA4, Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI), Pain Questionnaire of Saint Antoine (QDSA), Short Questionnaire on Pain (QCD) [192].

## **6.4 Evaluation du retentissement**

### **Echelle de handicap de 9 niveaux de Rotterdam**

#### **Index de Barthel :**

Cet indice d'évaluation fonctionnelle comporte 10 items (relatant, appareil par appareil, les activités de la vie quotidienne), chacun étant coté de 0, 5, 10 ou 15 (pour seulement deux d'entre eux). Le score final correspond à la somme des nombres obtenus par chaque item. Le chiffre 100 équivaut à un score d'indépendance complète, un score à 0 correspond à une dépendance totale [193].

### **Rivermead mobility index**

Mesure la capacité de mobilité [194].

## **Echelle de Brooke**

### **Echelle de qualité de vie**

Mesurée par « quality of life instrument » [195-196] « HRQoL » ou Short Form-36, SF-36 [197] ; Permet d'évaluer la qualité de vie, le ressenti subjectif de la santé de l'invalidité et le bien-être global.

Questionnaire QoL-NMDv1 : Mesure de la qualité de vie chez les patients souffrant d'une maladie neuromusculaire lentement progressive.

### **Examens respiratoires**

Certaines formes de CMT peuvent s'accompagner d'une insuffisance diaphragmatique : des gaz du sang (GDS) et des examens fonctionnels respiratoires (EFR) pourront être proposés en cas de signes fonctionnels (dyspnée, orthopnée). La polysomnographie sera proposée en cas de suspicion d'apnée du sommeil.

### **Examen audiométrique**

Ce dépistage est important chez l'enfant : la publication de Rance et coll. en 2012, étudiant 26 enfants (18 CMT1 et 8 CMT2) versus 26 contrôles, a permis de mettre en évidence des anomalies auditives [42]. Tous avaient des réponses évoquées auditives anormales (potentiel évoqué de latence retardée ou de faible amplitude). Des troubles dans la perception des conversations étaient notés pour 61% des enfants d'âge scolaire avec CMT1 et 87% des CMT2. Tous avaient des seuils de détection des sons normaux, mais des distorsions des sons de conversations. Ces anomalies impactaient donc la communication quotidienne de la majorité des enfants testés. Au terme de la publication, les auteurs encouragent à effectuer un dépistage auditif chez tous les enfants CMT, qu'ils soient axonal ou démyélinisant, avec une audiométrie standard, des potentiels évoqués auditifs et l'étude de la perception de sons en conversation.

### **Examen orthopédique**

A la recherche de déformations osseuses aux pieds, de dysplasie de hanche, ou de scoliose. En cas d'anomalie clinique, des radiographies osseuses seront demandées [10].

## **7. Diagnostics différentiels**

### **7.1 Formes frontières avec les CMT**

#### **Maladie de Déjerine Sottas, CMT3, formes précoce sévère**

Vu dans particularités pédiatrique (3.4.7). Ces formes précoces peuvent être considérées comme un continuum entre les formes CMT1 et les neuropathies par hypomyélinisation congénitales [198].

### **Hypomyélinisation congénitale**

Ces désordres congénitaux de la myélinisation se distinguent des syndromes de Déjerine et Sottas par d'absence de signe de démyélinisation. En effet, il s'agit d'un défaut primaire de myélinisation, sans formation de myéline.

### **Neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression**

Appelée aussi « Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy, HNPP, MIM 162500, HNPP » ou neuropathie tomaculaire. Il s'agit d'une neuropathie de transmission autosomique dominante dont l'anomalie est une délétion de la région du chromosome 17 dupliquée dans le CMT1A, responsable d'épisodes récurrents de mononeuropathies avec déficit sensitivomoteurs non douloureux, consécutives à des compressions nerveuses dans des zones vulnérables du nerf (étroitesse anatomique, zone de vulnérabilité). Il s'agit de la première cause de paralysie nerveuse chez l'homme, de début brutal associé à des paresthésies sans douleur. La récupération peut prendre de plusieurs jours à plusieurs mois, est totale dans 50% des cas uniquement et responsable d'un déficit moteur sévère à long terme dans 9% des cas.

### **Neuropathie héréditaire douloureuse et amyotrophiante**

Appelée aussi « Hereditary neuralgic amyotrophy, HNA, MIM 162100 ». C'est une autre forme de neuropathie focale de transmission autosomique dominante, caractérisée par des atteintes récurrentes du plexus brachial accompagnées d'une faiblesse et d'une atrophie musculaires, plus rarement de troubles sensitifs (hypoesthésie et paresthésie), souvent précédés d'une douleur locorégionale homolatérale sévère.

### **Neuropathies héréditaires distales motrices**

Appelées aussi « dHMN, distal hereditary motor neuropathies ». Il s'agit de formes purement motrices de neuropathies héréditaires, avec une dégénérescence des neurones moteurs spinaux de façon longueur-dépendante. Ce mécanisme physiopathologique leur confère l'appellation de « CMT spinaux », ou de « formes distales d'amyotrophies spinales » (« dSMA », distal Spinal muscular atrophy). Les patients ont un phénotype typique de CMT sans aucune atteinte sensitive clinique ou électrophysiologique. Leur transmission peut être autosomique dominante, récessive ou liée à l'X [199-200]. Certains gènes sont responsables de phénotypes de dHMN mais aussi de CMT, comme *GARS* (glycyl-tRNA synthétase) impliqué dans un CMT2 avec atteinte des membres supérieurs.

### **Neuropathies héréditaires sensibles et dysautonomiques**

Appelées aussi « Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies, HSAN ». Il s'agit d'un groupe de neuropathies hétérogènes allant de phénotypes sensitifs purs pouvant s'associer à des ulcérations sévères, à des phénotypes sensitivomoteurs avec dysautonomie mineure, à des atteintes purement dysautonomiques [201].

Le mode de transmission peut être autosomique dominant ou récessif, 12 gènes sont à ce jour rapportés [202].

### **Neuromyotonie récessive liée aux mutations HINT1**

Il s'agit d'une neuropathie axonale à prédominance motrice, de transmission autosomique récessive, et est associé à une myotonie d'action clinique (dans les muscles de la main) et une électrique (décharges neuromyotoniques et myokimies). La présence de cette caractéristique clinique et électrique est très évocatrice des mutations homozygotes dans le gène HINT1, puisqu'elles représentent 80% des neuropathies axonale de transmission AR avec neuromyotonie [163]. Les symptômes apparaissent le plus souvent à la fin de la première décennie, avec un déficit moteur des releveurs du pied et des orteils [132], mais peuvent n'apparaître que plus tardivement, jusqu'à 28 ans [133]. Elle a aussi été classée dans les « HMN », (Hereditary Motor Neuropathy).

## **7.2 Autres neuropathies héréditaires dans un contexte d'atteinte multisystémique**

### **Porphyrie**

### **Maladies mitochondriales**

### **Neuropathie amyloïde familiale, mutation *TTR***

De transmission AD, la neuropathie est typiquement axonale, à prédominance sensitive, dysautonomique et douloureuse. Cependant des formes démyélinisantes ont été décrites mimant une polyradiculonévrite chronique. Les dépôts d'amylose peuvent ne pas être retrouvés sur la biopsie nerveuse, compliquant le diagnostic différentiel avec un CMT[203].

### **Paraplégie spastique.**

### **Ataxies spinocérébelleuses**

## **7.3 Neuropathies dysimmunitaires**

### **Neuropathie motrice multifocale et Syndrome de Lewis et Sumner :**

Mononeuropathies multiples dysimmunitaires évoluant par poussées.

### **Polyradiculonévrite chronique**

Certains CMT peuvent évoluer sous forme de « poussées », comme les CMT1 décrits par mutations dans le gène AARS [204].

Les données électrophysiologiques peuvent orienter à tort vers une neuropathie inflammatoire avec l'existence d'une démyélinisation inhomogène. Ainsi, Michell et coll. rapportent en 2009, trois patients initialement diagnostiqués comme PRNC sur la base d'ENMG ayant mis en évidence un processus de démyélinisation hétérogène avec notamment présence de blocs de conduction et de dispersion temporelle. Ces patients étaient résistants aux IgIV. Ils avaient tous les trois une mutation dans *GJB1* causale de la neuropathie, sans antécédent familial rapporté [146]. D'autres équipes ont rapporté l'existence de blocs de conduction ou de dispersion temporelle avec mutations de *GJB1/Connexine32* [145,147] mais aussi de *MPZ* [205] et *SIMPLE* [206].

## 7.4 Neuropathies dégénératives

SLA, en particulier dans les formes familiales [207].

## 7.5 Myopathies distales

Ce groupe de myopathies d'origine génétique est là encore hétérogène, mais responsable d'un déficit moteur à prédominance distale et d'aggravation progressive.

Les lésions histologiques sont en faveur d'une atteinte myopathique, permettant de rétablir le diagnostic face à une neuropathie génétique de type CMT. Le début des symptômes est variable d'une entité à l'autre, ainsi que la sélectivité musculaire et le mode de transmission.

La persistance du muscle pédieux est un symptôme clinique important qui permet de s'orienter vers une myopathie distale plutôt qu'une atteinte nerveuse.

L'atteinte axiale ou la sélectivité de l'atteinte musculaire oriente vers une myopathie.

# 8. Physiopathologie

Les fibres nerveuses du système nerveux périphérique transmettent des informations électriques afférentes et efférentes en modulant le potentiel électrique axonal. La plus petite unité fonctionnelle est la fibre nerveuse. Elle peut être myélinisée ou non selon la présence d'enroulements de plusieurs cellules de Schwann adjacentes autour de l'axone, séparés par des nœuds de Ranvier. La myéline est ainsi composée de membranes superposées en spirale, de façon multi-lamellaire.

Les CMT sont induits par des anomalies génétiques affectant des composants myéliniques (CMT1) ou axonaux (CMT2) de ces fibres nerveuses. Les anomalies anatomopathologiques caractéristiques des CMT1 sont donc des pertes en fibres myélinisées avec des signes de démyélinisation/remyélinisation (bulbes d'oignons) ou des aspects d'hypermyélinisation tomaculaire. Pour les CMT2, les gènes mutés engendrent des protéines anormales, responsables des phénotypes CMT. Ces protéines sont impliquées dans des processus biologiques variés [208], rendant la physiopathologie de ces neuropathies variée selon la mutation considérée.

Pour la plupart des mutations dans ces gènes, le mécanisme de genèse d'une neuropathie longueur dépendante par la protéine anormale reste énigmatique.

Les différents mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse des CMT sont listés ci-dessous :

## 8.1 Développement et maintenance de la myéline

Des mutations dans une vingtaine de gènes altèrent la myéline, responsables des formes dites CMT1, démyélinisantes. Les exemples les plus connus sont les mutations dans *PMP22*, *MPZ*, et *GJB1*. Les mutations pouvant altérer à la fois la myéline et l'axone sont responsables des CMT intermédiaires.

## 8.2 Biosynthèse et dégradations protéiques

Agrégation de protéines amyloïdogènes pouvant être expliquées par une mutation dans le gène *NEFH*, responsable de CMT2 dominants [209].

Anomalie de l'appareil de Golgi : mutation *FAM134B* [210].

## 8.3 Anomalies de la jonction neuromusculaire

Dans le CMT2D, des effets positifs de la pyridostigmine ont été rapportés [211]. Par ailleurs, des mutations dans le gène *SLC5A7* [212] codant pour le transporteur présynaptique de la choline génèrent une neuropathie motrice héréditaire.

## 8.4 Transport axonal

Les mutations dans les gènes codant pour des protéines du transport axonal sont responsables de symptômes neurologiques associant le système nerveux central et périphérique. Les plus connues sont *DCTN1*, *DYNC1H1*, *NFL* et *spastacine*.

## 8.5 Endocytose, autophagie

Les 5 Mutations connues à ce jour dans le gène *RAB7* (codant pour une GTPase) conduisent à un phénotype de CMT axonal. Le CMT2B est caractérisé par une neuropathie sensitivomotrice à prédominance sensitive avec troubles trophiques (ulcérations) [213]. Les anomalies engendrées par ces mutations sont des troubles du transport endosomal, des anomalies de la transcription via l'altération des voies de signalisation de MAP kinases conduisant à une autophagie avec dégénérescence axonale. Des anomalies de la macro-autophagie médiée par la protéine Rab7

sont impliquées dans la physiopathologie d'autres maladies neurodégénératives : les maladies de Parkinson, d'Alzheimer et de Huntington [214].

## 8.6 Dynamique membranaire et autres protéines de transport

Implication des gènes *SPTLC1*, *SPTLC2*, *MTMR2*, *SBF1* et *SBF2*.

## 8.7 Canaux ioniques

Les mutations dans *SCN9A*, *SCN10A* et *SCN11A* sont impliquées dans les neuropathies sensibles et dysautonomiques [215]. Les mutations de *TRPV4* sont responsables de la neuropathie CMT2C, celles de *GJB1* du CMTX1.

## 8.8 Réseau mitochondrial

Les mutations de gènes nucléaires codant pour des protéines mitochondriales ont été décrites dans des cas de CMT2.

### ***MNF2***

La protéine mitofusine 2 est impliquée dans le transport mitochondrial. Plus de 50 mutations ont été décrites dans ce gène, responsables du CMT2A2A (récessif) et CMT2A2B (dominant), d'AVC précoces avec neuropathie, de neuropathie avec troubles cognitifs ou d'un syndrome pyramidal ou d'atrophie optique [216-217].

Dans le CMT2A, l'âge de début est variable, de 6 mois à 50 ans [218]. La neuropathie est axonale, avec un déficit moteur distal des membres inférieurs et une ataxie. Une atrophie optique peut être associée dans les cas de neuropathie sévère.

Les mutations hétérozygotes de ce gène sont courantes dans les CMT2. Une mutation homozygote a par ailleurs été décrite dans une famille de CMT axonal avec lipodystrophie [219].

### ***GDAP1* (Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1)**

Responsable du CMT4A, démyélinisant de transmission AR. Début des symptômes dans l'enfance avant l'âge de 2 ans par un déficit moteur des 4 membres prédominant aux membres inférieurs, rapidement progressif. Il s'y associe une insuffisance respiratoire et une scoliose. Le recours au fauteuil roulant est le plus souvent nécessaire dans la seconde décennie. Allélique avec le CMT4A, un CMT axonal de transmission AR avec syndrome pyramidal, et le CMT2K.

### ***COX6A1***

Ce gène code pour un composant du complexe cytochrome oxydase de la chaîne respiratoire VI. Les mutations de ce gène sont responsables de CMT axonaux et intermédiaires, de transmission AR [220].

### ***SCL25A46***

Ce gène code pour une protéine de la membrane interne mitochondriale, identifiée dans des familles avec un phénotype de CMT2, de transmission AR, associés à une atrophie cérébelleuse et optique. La biopsie musculaire de ces patients est normale [100].

### ***HSPB1***

Responsable de rares cas de CMT2 à prédominance motrice. Les mutations de ce gène sont responsables d'un défaut de transport axonal mitochondrial, réversible sur un modèle murin avec un traitement par inhibiteur de HDAC6 [221].

### ***CMTX6, PDK3***

Mutation Pyruvate dehydrogenase kinase, isoenzyme 3. Début des symptômes entre 7 et 13 ans. Pieds creux bilatéraux, ataxie, déficit moteur distal des 4 membres prédominant aux membres inférieurs. Aréflexie tendineuse. Troubles sensitifs distaux. Progression lente, les patients restant ambulants. Sur l'ENMG, la neuropathie est axonale sensitivomotrice. Les femmes porteuses sont paucisymptomatiques, peuvent présenter une diminution des réflexes tendineux, et un léger tremblement des mains autour de la cinquième décennie [222].

### ***CMT2Q, DHTKD1***

La mutation hétérozygote dans ce gène nucléaire codant pour une protéine mitochondriale est responsable d'une neuropathie axonale sensitivomotrice de sévérité modérée [223].

### ***CMT4G, HK1***

La mutation homozygote de l'hexokinase 1 exprimée dans la membrane mitochondriale externe est responsable d'une neuropathie sensitivomotrice axonale sévère [224].

### ***CMT2, MT-ATP6***

La mutation hétérozygote dans ce gène mitochondrial est à l'origine d'une neuropathie sensitivomotrice axonale sévère [225].

### ***CMT4K, SURF1***

Comme l'a décrit un groupe français en 2013 [226], les mutations de transmission AR dans ce gène nucléaire codant pour une protéine mitochondriale sont à l'origine d'une neuropathie démyélinisante sévère débutant dans l'enfance, pouvant être associée à une scoliose, une surdité,

un nystagmus et une ataxie cérébelleuse. La biopsie musculaire met en évidence des anomalies mitochondriales, l'acide lactique sérique est classiquement augmenté et il existe sur l'IRM cérébrale une hyperintensité des putamen.

## 8.9 Anomalies de la transcription

### Famille des aminoacyl-tRNA transférases

Cinq enzymes impliqués dans les premières étapes de la transcription appartenant à la famille des aminoacyl-tRNA transférases sont impliqués dans la genèse de CMT de transmission AD :

- *GARS* (glycyl-tRNA synthétases) : Les mutations décrites dans ce gène sont responsables du phénotype CMT2D mais aussi d'une forme de dHMN [227], ayant la particularité d'affecter les membres supérieurs.
- *AARS* (alanyl-tRNA synthétases) : Les mutations décrites sont responsables de phénotypes hétérogènes de CMT1, CMT2 ou encore dHMN [228], avec un caractère volontiers asymétrique des symptômes. Les formes de CMT1 sont aussi décrites avec la particularité de pouvoir évoluer par poussées, rendant le diagnostic différentiel difficile avec une polyradiculonévrite chronique [204].
- *HARS* (histidyl-tRNA synthétases) : Son implication a été mise en évidence grâce à un séquençage d'exome et confirmé par des études de liaison intrafamiliales. Les mutations de ce gène sont décrites dans 4 familles, de transmission AD, avec 23 membres affectés au total, responsables de phénotypes de CMT1, CMT2 et CMT1 [229]. L'hétérogénéité clinique est importante, avec un âge de début des symptômes variable de 7 à 56 ans, des formes pauci-symptomatiques après 60 ans. Le steppage est le symptôme clinique le plus courant dans ces mutations.
- *YARS* (tyrosyl-tRNA) : Responsable d'un phénotype de CMT1 [230].
- *MARS* (methionyl-tRNA synthétases) : à ce jour, ce phénotype de CMT2 est décrit pour une unique famille [231].

### *DNMT1* codant pour une méthyltransférase

Ces mutations sont responsables d'anomalies épigénétiques. Les mutations dans ce gène associent une triade classique : surdité de perception initialement, suivie par une neuropathie ulcéromutilante, puis un déclin cognitif avec modifications comportementales au cours de la troisième décennie. Il peut par ailleurs exister des hallucinations visuelles et auditives faisant envisager le diagnostic de schizophrénie, une hypersomnie centrale conduisant au diagnostic de narcolepsie et une ataxie cérébelleuse [232].

## **EGR2**

*EGR2* contrôle l'expression des protéines majeures de la cellule de Schwann myélinisante (*PMP22*, *MPZ* et *GJB1* (*Connexine 32*) en particulier). Les mutations *EGR2* sont responsables d'une augmentation de la transcription [69]. Le degré de surexpression varie suivant la mutation. L'atteinte est le plus souvent nettement démyélinisante, mais est décrit tout un spectre de phénotypes depuis l'hypomyélinisation congénitale jusqu'aux formes atténuées avec bonne conservation des vitesses de conduction nerveuses [233].

## **9. Prise en charge**

### **9.1 Objectifs généraux**

En l'absence d'un traitement à visée étiologique disponible, les objectifs de la prise en charge actuelle de la maladie de CMT ne sont actuellement pas encore curatifs.

Prévenir les complications à l'aide de la rééducation kinésithérapeutique motrice et proprioceptive, des orthèses de releveurs de pieds, des soins de podologie, de l'ergothérapie. Instaurer une kinésithérapie visant à éviter les complications musculo-squelettiques.

La pratique régulière d'une activité sportive modérée adaptée aux capacités musculaires développe la force musculaire et l'endurance et diminue les sensations de fatigue et de douleur chez les personnes atteintes de CMT.

Maintenir l'autonomie et compenser les déficiences motrices et sensitives, en instaurant des aides humaines et en prescrivant les aides techniques nécessaires et en adaptant au mieux le lieu de vie

Accompagner et proposer un soutien psychologique au patient et à son entourage.

Assurer un suivi régulier du patient.

### **9.2 Professionnels impliqués**

La neuropathie de CMT est une affection chronique nécessitant une prise en charge multidisciplinaire bien coordonnée entre les différents intervenants (Neurologues, médecins de MPR, orthopédistes, podologues, appareilleurs, généticiens). D'où l'intérêt d'une prise en charge globale, au mieux coordonnée par un Centre de référence en maladies neuromusculaires en articulation avec des structures spécialisées et le médecin traitant.

Le neurologue est le recours diagnostique, il assure l'annonce, coordonne la prise en charge tout au long du suivi dont il est référent.

En coordination avec les autres intervenants, le médecin traitant assure le suivi du patient à son domicile ou au lieu de vie, veille à l'application des recommandations émises lors des évaluations, au dépistage et au traitement des affections intercurrentes.

Les professionnels paramédicaux (kinésithérapeute, ergothérapeute) et les professionnels du secteur médico-social participent aux évaluations, adaptent les prises en charge selon les besoins, et assurent les soins et actions relevant de leurs compétences.

La prise en charge psychologique à visée de soutien par les psychologues cliniciens est proposée début du parcours et tout au long du cheminement.

Les infirmiers interviennent pour la réalisation des soins selon la prescription médicale, ainsi que dans la relation d'aide et d'accompagnement du patient et de son entourage, en fonction des organisations locales du parcours de soins.

### 9.3 Annonce du diagnostic et information du patient

Comme pour l'ensemble des maladies chroniques invalidantes, la qualité de l'information initiale est déterminante pour la suite de la prise en charge.

L'annonce diagnostique doit faire l'objet d'une consultation dédiée, dès que le diagnostic est posé, par un médecin spécialiste appartenant à un centre spécialisé de référence ou de compétences pour les maladies neuromusculaires, afin de livrer une information juste et éclairée sur le pronostic et les possibilités thérapeutiques en précisant leurs buts et leurs limites. En fonction du cheminement du patient, elle pourra se dérouler en plusieurs temps. La présence de la personne de confiance désignée par le patient est fortement recommandée.

La consultation comprend :

- L'explication du diagnostic et les objectifs thérapeutiques.
- La planification du suivi et du traitement s'il est indiqué.
- Les possibilités de prise en charge psychologique et kinésithérapeutique.
- La possibilité de prise en charge d'un conseil génétique, information sur le caractère génétique de l'affection, son mode de transmission et le risque d'atteinte pour les apparentés (ascendants, descendants et collatéraux).
- L'information de l'existence d'associations de patients. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération, l'échange, le dialogue, voire le soutien entre les patients, les associations de patients et les soignants.
- Au-delà de l'information médicale, l'entretien d'annonce nécessite une écoute active et un accompagnement tenant compte des caractéristiques personnelles, socioprofessionnelles et environnementales du patient et de l'aidant. Un temps de parole du patient devra systématiquement être proposé, pour lui permettre d'exprimer ses interrogations.

Un lien avec le médecin traitant est systématiquement établi, ce dernier devant être informé sans délai du diagnostic posé et de la réalisation de la consultation d'annonce. L'envoi systématique d'un compte-rendu précisant l'information délivrée est essentiel.

Une consultation « postannonce » pourra être proposée dans le mois suivant celle-ci afin de permettre au patient d'aborder des sujets ou interrogations précocement.

## 9.4 Conseil génétique

Le conseil génétique doit être effectué au cours d'une consultation de génétique clinique.

Dans le cas d'un patient adulte, le conseil génétique aura pour objectif :

- D'informer le patient sur le caractère génétique de sa maladie.
- D'organiser l'information de sa fratrie du risque de développer la maladie et de la possibilité de se faire dépister conformément au décret du 20 Juin 2013, l'étude des apparentés pouvant révéler des hétérozygotes ou homozygotes pré-symptomatiques.
- En cas de pathologie de transmission autosomique récessive, de rechercher un statut de porteur chez le conjoint en cas de projet de procréation, surtout utile en cas de consanguinité (risque d'avoir la même mutation du fait d'ancêtres communs). Cette recherche repose sur la recherche de la/des mutation(s) familiale(s). Le plus souvent le conjoint n'a aucun allèle muté et il n'y a pas de risque dans la descendance. Exceptionnellement, le conjoint est hétérozygote pour une mutation, et le risque de transmission de la maladie à la descendance est de 1/4.

Dans le cas d'un patient enfant, le conseil génétique a pour objectifs d'informer les parents sur le mode d'hérédité, sur le risque de récurrence pour la prochaine grossesse, sur la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal. Le diagnostic prénatal, actuellement surtout pratiqué pour les pathologies d'une particulière gravité, peut être réalisé par biologie moléculaire si les mutations du cas index et de ses 2 parents ont été préalablement identifiées pour cette dernière méthode. Le diagnostic prénatal est réalisé soit précocement par trophocentèse (biopsie de trophoblaste) à partir de 11 semaines d'aménorrhée, soit par amniocentèse (à partir de 15-16 semaines d'aménorrhée). Une interruption médicale de grossesse peut être demandée par la femme enceinte en cas d'atteinte fœtale après discussion du dossier en centre de diagnostic prénatal.

## 9.5 Education thérapeutique et adaptation du mode de vie

L'éducation thérapeutique est l'ensemble d'activités (sensibilisation, information, apprentissage, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un maintien de ses activités quotidiennes. Elle doit prendre en compte la personne dans sa globalité en évaluant les projets personnels, le vécu de la neuropathie génétique et les connaissances dont le patient dispose. L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension par le patient et ses proches des informations en rapport avec la maladie et sa prise en charge.

Cette démarche nécessite de délivrer une information éclairée aux patients et à leurs proches concernant :

- La maladie, ses manifestations et les signes d'alarme devant conduire à une consultation.
- Le mode de transmission de la maladie et l'importance du conseil génétique.
- Les modalités de délivrance et d'administration des traitements disponibles ou potentiels, leurs effets indésirables éventuels.
- Les modalités de suivi et l'évolution de la prise en charge symptomatique selon les besoins du patient, l'importance des bilans annuels.
- La vie au quotidien (vie professionnelle, familiale, anticipation des voyages).
- L'orientation vers les modalités d'accès aux ressources disponibles pour la prise en charge et vers les organismes de gestion des compensations afin d'aider le malade et son entourage à mettre en place les aides financières et faire valoir leurs droits (ALD, handicap, arrêt maladie, recours à un soutien psychologique).
- L'existence de sites internet institutionnels, d'Orphanet et d'associations de patients.
- Elle s'accompagne d'un apprentissage de la gestion de la fatigue, du stress et de la vie au quotidien, de l'auto-entretien musculaire et squelettique, ainsi que de conseils et d'une information sur les gestes à réaliser, à éviter, sur les aides techniques et solutions de compensation des déficiences.

## 9.6 Prise en charge médicamenteuse

Selon la revue Cochrane de 2008, aucun traitement spécifique n'a à ce jour fait la preuve d'une efficacité dans le traitement des CMT [234]. De nombreuses études sont cependant en cours [235].

### **Essai PLEO-CMT, PTX3003**

Le PXT3003 est un candidat-médicament, il est composé d'une association à faibles doses de médicaments déjà commercialisés pour d'autres indications (baclofène, naltrexone et sorbitol) et sélectionnés pour cibler le réseau de signalisation des récepteurs couplés aux protéines G qui inhiberait la transcription de *PMP22*, dupliqué dans le CMT1A. L'essai international de phase III PLEO-CMT, débuté en 2015, évalue la sécurité d'utilisation et l'efficacité du PXT3003, chez 324 personnes atteintes de maladie de Charcot-Marie-Tooth 1A. Le PXT3003 avait fait l'objet d'un premier essai de phase II auprès de 80 personnes atteintes de CMT1A. Cet essai qui s'est déroulé en France entre 2010 et 2014, a montré une efficacité sur le critère principal [236-237]. Un nouvel

essai de phase III sera conduit prochainement pour compléter les résultats obtenus précédemment.

### **Vitamine C**

Les essais de traitement par vitamine C réalisés sur l'homme ont été décevants. La revue Cochrane 2015 fait état des 6 études réalisées sur les CMT1A avec des doses de 1 à 4 grammes de vitamine C contre placebo [238], dont une étude réalisée chez des enfants. Ces études ont montré une absence d'efficacité.

### **Sephin1 (inhibiteur sélectif de l'holophosphatase)**

Sephin 1 prévient in vivo les anomalies morphologiques et motrices sur des souris modèles de CMT1B et SLA [239]. Le Sephin1 n'a pas encore été testé chez des patients.

## **9.7 Traitement symptomatique**

### **9.7.1 Chirurgie**

Le traitement conservateur doit être préféré tant que possible. La rééducation et les orthèses peuvent améliorer la symptomatologie [240]. La chirurgie peut concerner :

- La scoliose.
- Les malformations orthopédiques des extrémités : pieds creux, orteils en griffe, doigts en griffe.
- Le steppage.

Les techniques chirurgicales proposées sont

- le transfert de tendon du tibial postérieur décrit par Miller et coll. en 1982 [241].
- les décompressions nerveuses et en particulier la décompression microvasculaire en cas de névralgie du trijumeau a été proposée par De Matas et coll. [242].
- Triple arthrodèse : 16 patients CMT décrits rétrospectivement avec triple arthrodèse de cheville et pied en 1989 par Wetmore et coll. [243]. 57 patients traités, dont 6 patients CMT, ont été rapportés par Saltzman et coll. en 1999 [244].
- Ostéotomie périacétabulaire dite « Bernese », pratiquée en cas de dysplasie de hanche. Les premiers résultats sont rapportés par Trumble et coll. en 1999 sur une cohorte de 115 patients dont 4 étaient atteints de CMT [245]. La dernière étude de Novais et coll. en 2016 compare ce traitement chez 27 patients CMT et 54 patients avec dysplasie de hanche « développementale » [31]. Il met en évidence une amélioration des douleurs scapulaires des patients CMT après chirurgie, mais des risques de complications plus importantes : 33% des patients vers 13 % des témoins (neurapraxie sciatique, paralysie sciatique, ossification ectopique, infection, désunion pubienne, douleurs persistantes, arthroplastie de hanche).

### 9.7.2 Douleurs neuropathiques

La douleur est une plainte fréquente chez les patients atteints de CMT, il est important de la prendre en charge. Les traitements habituels sont les antiépileptiques et les antidépresseurs, mais ces traitements n'ont pas été évalués spécifiquement au cours de la maladie de CMT. Certains patients nécessitent une prise en charge au centre antidouleur.

### 9.7.3 Fatigue

Une revue Cochrane de 2014 fait état de la prise en charge de la fatigue dans les neuropathies périphériques [246]. Il n'est pas recommandé d'utiliser l'acide ascorbique dans le CMT1A pour la fatigue : comme détaillé précédemment, il n'y a pas d'effet significatif de l'utilisation de cette thérapeutique dans 2 études randomisées contre placebo en double aveugle sans biais retenu, avec une dose de 1 à 3 mg/jour sur 12 jours [247] et avec une dose de 1.5 mg/jour pendant 24 mois [248].

Il convient néanmoins de rechercher une autre cause de fatigue. La présence d'une fatigue à prédominance matinale et à fortiori d'une somnolence diurne excessive doivent conduire à rechercher des troubles respiratoires au cours du sommeil. La prévalence du SAHOS est augmentée dans les CMT1 [37], des cas d'apnées centrales ont aussi été décrits. Par ailleurs l'existence d'un syndrome des jambes sans repos, de prévalence augmentée dans les populations CMT1 et CMT2 comparativement à la population générale [37], peut aussi conduire à une insomnie, une réduction du temps total de sommeil, une fragmentation du sommeil en cas de mouvements périodiques, pouvant entraîner une fatigue matinale associée ou non à une somnolence diurne excessive. La recherche d'un syndrome dépressif et de carences nutritionnelles pourront aussi être proposée.

## 9.8 Traitements déconseillés

Voir tableau (Annexe 8)

## 9.9 Prise en charge paramédicale

### 9.9.1 Appareillage

#### **Pour les membres inférieurs**

L'appareillage des membres inférieurs peut être utilisé pour soulager les douleurs ou compenser les troubles de la marche chez les patients CMT.

Concernant la prise en charge du pied creux, l'objectif est avant tout de répondre aux doléances fonctionnelles des patients, qui décrivent essentiellement des douleurs plantaires, des douleurs

dorsales liées aux conflits des orteils et du dos du pied avec le chaussage standard, des accidents d'instabilité de chevilles responsables d'entorses à répétition et de chutes.

Les orthèses plantaires peuvent être prescrites en cas de pieds creux ou instables. Elles sont thermoformées.

Un chaussage sur mesure peut être envisagé dans les cas plus évolués, des semelles adaptées aident à stabiliser l'arrière pied et à lutter contre le pied tombant, elles comprennent une tige montante assez rigide. Une discrète élévation de l'avant de la chaussure peut aider au déroulé du pas. Dans certains cas on peut ajouter, un déport externe de semelle pour stabiliser le varus, un baleinage au niveau de la tige de la chaussure, voire un releveur intégré. Ce dernier cependant va alourdir la chaussure.

Les orthèses de type releveurs (Orthèses suropédieuses) ont pour objectifs l'amélioration de l'équilibre et de la stabilité à la marche et le contrôle du steppage en phase oscillante. Il existe différents modèles : releveurs standards ou sur moulage. Les matériaux utilisés sont variés : en tissu avec sangle de rappel élastique, en polypropylène, ou en carbone.

Guillebastre et coll. en 2011 comparent l'équilibre (surface du centre de pression) et les paramètres temporo spatiaux de la marche avec un chaussage standard seul, un releveur standard et un releveur liberté élastique glissés dans le chaussage standard chez 26 patients CMT. Seul, le releveur standard permet une amélioration de l'équilibre. Les 2 orthèses entraînent une augmentation de la longueur du pas. Les auteurs identifient des critères aidant à la prescription du type de releveurs. Le releveur standard est plus adapté en cas de déficit sévère. Le releveur dynamique sera préféré si les fléchisseurs plantaires sont  $\geq 4$  et les extenseurs des orteils  $\geq 3$  au score MRC [249].

Phillips et coll. en 2011 montrent une amélioration de la vitesse de marche [250].

Ramdharry et coll. en 2012 étudient trois orthèses différentes fréquemment prescrites en Angleterre pour le steppage : liberté, orthèse souple de cheville et releveurs standards chez 14 patients. Elles permettent une diminution significative du steppage et des mécanismes de compensation proximaux en phase oscillante (flexion de hanche) [251]. Ils comparent également les performances de marche chez 32 patients CMT répartis entre un groupe qui porte un releveur de manière quotidienne et un groupe qui n'en porte pas. Les résultats ont montré que les patients qui portent régulièrement leurs releveurs marchent plus lentement avec un coût énergétique plus important que les patients CMT n'utilisant pas d'appareillage. De ce fait, les patients avec des atteintes plus sévères (score CMTNS) ont plus recours à l'appareillage par attelles releveurs [251]. Il est important de prendre en compte non seulement l'impact positif sur la marche mais également le niveau d'acceptation du releveur par le patient. Vinci et coll. en 2005 mettent en évidence un taux d'utilisation de releveurs faible (20%) chez 25 patients ayant un steppage sévère [252]. Les patients restent réticents à cet appareillage s'ils n'en ressentent pas le besoin dans leur vie quotidienne, ou s'ils le trouvent inconfortables. Enfin, le port du releveur souligne leur handicap.

Menotti et coll. en 2014 évaluent la marche avec et sans attelle de type « releveur élastique antérieur » à vitesse lente, confortable et rapide chez 7 patients CMT. Les vitesses de marche ne diffèrent pas avec et sans releveurs. Par contre, le cout énergétique de la marche est plus faible à vitesse confortable chez les patients portant le releveur élastique [253]. Ce type d'appareillage a sa place ; il permet donc une économie locomotrice. Plusieurs dispositifs de série de ce type sont commercialisés en France et disponibles en pharmacie.

### **Pour les membres supérieurs**

Il est possible de proposer des orthèses de posture sur mesure, réalisées en ergothérapie. Il s'agit le plus souvent d'orthèses pour lutter contre les rétractions des fléchisseurs des doigts, elles seront portées au repos, elles participent également à lutter contre les douleurs.

Il est possible également de réaliser des orthèses de fonction pour favoriser l'opposition du pouce. Leur utilisation est moins fréquente que les appareillages des membres inférieurs.

## **9.9.2 Masso-Kinésithérapie, réadaptation physique**

C'est le point fondamental de la prise en charge des enfants et des adultes atteints de CMT.

En pédiatrie il existe une spécificité dans la chronologie des différentes lésions : d'abord l'atteinte primaire due aux déficits des muscles intrinsèques (mains et pieds) puis extrinsèques ensuite l'atteinte des tissus mous (hypoextensibilités, rétractions des muscles, des aponévroses et des structures péri-articulaires) ensuite des os (déformations des bras de leviers) et enfin l'existence de compensations pour assurer les différentes fonctions (déambulation, préhensions). Cette séquence chronologique se fait sous la dépendance délétère de la croissance osseuse et des parties molles. Ainsi l'évolution de ces lésions au niveau des pieds va se faire vers des déformations neuro-orthopédiques non fixées au début (i.e. réductibles) puis qui vont se fixer (i.e. irréductibles, relevant alors d'un traitement chirurgical après fixation d'objectifs notamment pour préserver une fonction).

La masso-kinésithérapie va tenter d'empêcher la fixation des déformations neuro-orthopédiques : pieds creux (pes cavus, pes cavovarus), équin-varus le plus souvent mais également pieds plats valgus. Elle n'est pas prescrite systématiquement dès l'annonce du diagnostic : les enfants sont suivis en consultation de Médecine Physique et de Réadaptation, c'est ce qui permet d'ajuster cette prescription au moment opportun.

D'une façon générale les objectifs sont de maintenir l'extensibilité des muscles à l'origine de l'équin et de la griffe des orteils (triceps sural, fléchisseurs des orteils), de l'aponévrose plantaire (qui est à l'origine de façon très précoce de la fixation des pieds creux), et de la mobilité de l'ensemble des articulations du pied et de la cheville (talo-crurale, sous talienne, médio-tarsienne, tarso-métarsienne, intermétatarsienne, métatarso-phalangienne et inter-phalangienne). Il s'agit d'étirements musculaires et aponévrotiques et de mobilisations articulaires à réaliser en séances individuelles pour une meilleure efficacité. Ces manœuvres gagnent en efficacité si elles sont associées à des massages [255]. La fréquence optimale dépend de deux critères principaux : la

maladie (type, stade, évolutivité, complications) et les contraintes de vie (scolarité, âge, famille). Aussi la fréquence recommandée serait de 2 à 3 séances par semaine [254]. Une éducation thérapeutique des parents concernant ces manœuvres est à privilégier pour une plus grande observance et performance thérapeutiques.

Les piliers de la prise en charge en masso-kinésithérapie (étirements, renforcement musculaire, exercice aérobie) associés aux orthèses ont été bien décrits dans une population pédiatrique [255-256]. Sman et coll. soulignent l'intérêt d'évaluer un programme de rééducation de 2 ans de la cheville et du pied de haute versus basse intensité chez 60 enfants CMT (âgés entre 6 et 17ans), soulignant ainsi la pertinence de la prise en charge [257].

Le handicap des patients apparait de façon progressive dans la plupart des cas, et est en rapport avec la diminution des mécanismes de compensation et la progression des déformations squelettiques plus qu'une progression du déficit moteur lui-même [258].

La rééducation permet de lutter contre les déformations, elle doit être douce, infra-douloureuse, avec des exercices en aérobie, passive et active [254]. La musculation et les efforts intensifs sont déconseillés. Le groupe Cochrane a permis de montrer qu'un exercice musculaire modéré est efficace et sécuritaire pour les patients CMT, permettant d'améliorer les capacités de marche et la force musculaire globale [259-260]. Une analyse récente de la littérature a permis de montrer que des programmes d'entraînement d'endurance et de réadaptation musculaire permettent d'améliorer l'autonomie des patients CMT dans leurs activités de la vie quotidienne [261]. Un exercice aérobie permet d'améliorer les capacités fonctionnelles des patients et leur fréquence cardiaque [262] ainsi que leur force musculaire [255]. Par ailleurs, des exercices de stretching permettent de maintenir les amplitudes articulaires [255]. Enfin, l'entraînement dynamique permet d'améliorer les troubles proprioceptifs subjectifs en renforçant les mécanismes de compensation proximaux aux membres inférieurs [263]. Il existe une convergence pour admettre l'intérêt de l'amélioration de la force musculaire et de la fonction suite à la pratique d'exercices par les patients même s'il manque une harmonisation entre ces derniers (modalités, intensité) de même que leur innocuité à long terme [264].

La pratique d'une activité physique est importante dans cette neuropathie chronique. Elle permet un entretien musculaire, elle va lutter contre le déconditionnement à l'effort. Elle est recommandée en parallèle des exercices actifs effectués en kinésithérapie. De nombreuses activités physiques, adaptées ou non sont possibles. L'activité physique est préconisée par le médecin, le kinésithérapeute, en fonction des capacités de chaque patient (vélo, randonnée, gymnastique, natation, aquagym, danse, cycloergomètre...).

### **9.9.3 Ergothérapie, Aides technique, Appareillage**

Au début de la maladie les aides techniques sont préconisées dans l'objectif de compenser la déficience des membres inférieurs. Les aides à la marche sont prescrites par le médecin, le kinésithérapeute ou l'ergothérapeute en fonction de l'examen de la station debout et de la marche ;

il peut s'agir de cannes simples, de cannes anglaises plus rarement de rollator. En association avec l'appareillage elles luttent contre la survenue des chutes.

Dans les formes sévères de CMT un fauteuil roulant peut-être prescrit, manuel ou électrique il a pour objectif de maintenir les déplacements du patient à l'extérieur en sécurité et de façon autonome. L'ergothérapeute et le médecin de MPR conseillent le patient dans le choix du fauteuil.

Pour compenser le déficit distal et les difficultés de préhension le patient adapte souvent de lui-même son environnement et développe des compensations. L'ergothérapeute peut préconiser des supports d'ustensiles (pince à couvert, supports de stylo...) des pinces à long manche, des aides techniques visant à faciliter l'habillage ou les soins d'hygiène (enfile bas) et il peut recommander une adaptation des objets utilitaires du quotidien (ouvre boîte adapté, choix de couverts « grand public » mais dont la forme et le poids facilitent le geste).

Pour les adultes avec une forme de CMT avancée une adaptation du poste de conduite est parfois nécessaire.

Ces bilans et préconisations sont possibles en service hospitalier ou en service de Médecine physique et réadaptation. L'absence de prise en charge par la caisse d'assurance maladie des bilans en ergothérapie libérale et des aides techniques concernant le membre supérieur limite actuellement leur développement et leurs préconisations.

#### **9.9.4 Cures thermales**

Il existe des cures thermales pluriannuelles spécifiques CMT, offrant des infrastructures accessibles aux personnes à mobilité réduite. Elles proposent des séances de rééducation en piscine thermale, des séances programmées d'activité physique adaptée, d'assouplissement musculaire, de rencontres entre participants. Des conférences destinées aux patients y sont dispensées par des neurologues spécialisés. Informations disponibles sur le site : CMT-France.org.

### **9.10 Cas particuliers**

#### **9.10.1 En cas d'anesthésie**

##### **Générale**

Aucune contre-indication à l'utilisation de succinylcholine ou d'agents pourvoyeurs d'hyperthermie maligne dans les CMT [265].

L'utilisation de thiamylal, thiopental, et de propofol sont sécuritaires chez les patients CMT [266].

### **Locorégionale, péridurale, épidurale**

Il n'y a aucune contre-indication à la réalisation d'une anesthésie péridurale dans les neuropathies CMT [267]. Les anesthésiants utilisés (bupivacaïne, fentanyl, morphine) ne provoquent pas d'aggravation de la maladie [268].

L'anesthésie locorégionale est préférée à l'anesthésie générale dans les maladies neurologiques en général, et sans risque de sur-complication rapporté dans la littérature bien qu'il n'y ait pas d'essai randomisé ou d'études de grandes cohortes [269]. Une série de 4 cas a été rapportée avec anesthésie locorégionale par ropivacaïne, sans complication hormis un bloc neuromusculaire prolongé pour un seul patient (12h) totalement réversible [270].

#### **9.10.2 Grossesse**

Une aggravation de la neuropathie a été décrite en cas de grossesse dans les CMT1A [271], pouvant être en rapport avec une augmentation des taux de progestérone [272]. Il n'y a pas de sur-risque de complication durant la grossesse. Les complications obstétricales perpartum sont modérées et controversées : Awaiter et coll. n'en retrouvent pas dans leur étude publiée en 2012 sur une cohorte de 33 patientes CMT [271], tandis que Hoff et coll. en 2005, sur une cohorte de 108 patientes, rapportent une augmentation du risque de césarienne multiplié par deux pour les patientes avec neuropathies, et du risque d'utilisation de forceps multiplié par trois [273]. Il y avait par ailleurs plus de malpositions fœtales et plus de saignements en postpartum en rapport avec une atonie utérine ( $p=0.04$ ) [273], ce qui semble confirmé par d'autres cas rapportés [272]. Ces données incitent à conseiller aux patientes CMT un suivi médical de leur grossesse et un accouchement en maternité de niveau 3.

Il n'y a aucune contre-indication à la réalisation d'une anesthésie péridurale dans les neuropathies CMT [267]. Les anesthésiants utilisés (bupivacaïne, fentanyl, morphine) ne provoquent pas d'aggravation de la maladie [268].

## **9.11 Prestation sociales, Aides financières, humaines et techniques**

L'aide d'une assistante sociale pourra être apportée pour conseiller au mieux patients et familles dans ces démarches.

### **9.11.1 Prise en charge par l'Assurance maladie**

La MI peut faire l'objet d'une demande de reconnaissance en affection longue durée « hors liste » avec élaboration d'une demande de protocole de soins par le médecin traitant. Grâce à cela, les soins et traitements en rapport avec l'affection sont pris en charge à 100% après validation du Médecin Conseil par l'assurance maladie.

### 9.11.2 Compensation du handicap, Maison départementale des personnes handicapées (MDPH)

Un dossier spécifique de demande devra être complété par le patient puis le médecin traitant et les médecins spécialistes en charge du patient, et à retourner par le patient à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) reliée au Conseil Départemental.

Certificat médical, avis et préconisations d'assistance sociale et d'ergothérapeute sont demandés.

Plusieurs prestations peuvent être sollicitées :

- Carte mobilité inclusion : remplace depuis 2017 les cartes d'invalidité, de priorité et de stationnement. Elle permet l'accès aux places de stationnement et de transports en commun réservés. La mention « invalidité » peut y être apposée, en cas d'un taux d'incapacité permanente d'au moins 80%, ouvrant droit à la reconnaissance en tant que travailleur handicapé.
- La Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH), aménagement du poste de travail. L'obligation d'emploi des travailleurs handicapés s'applique à toute entreprise de plus de 20 salariés au 31 décembre précédant. Il y a alors obligation d'employer un minimum de 6% de travailleurs reconnus handicapés dans leurs effectifs.
- Adaptation du véhicule et aides aux transports, doit être sollicitée auprès des MDPH (financement AGEFIPH, association de gestion des fonds pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées) : choix d'un véhicule à boîte automatique par exemple.

D'autres prestations sociales, soumises à plafond de ressources, peuvent être attribuées dans le cadre de l'Allocation Adulte Handicapé (AAH) et/ou de la Prestation de Compensation du Handicap (PCH) selon le statut professionnel aux premières manifestations du handicap. Elles sont attribuées au cas par cas en fonction des revenus et biens possédés. C'est une commission unique, la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), qui décide de l'orientation des personnes handicapées et de l'attribution de l'ensemble des aides et prestations.

### 9.11.3 Prestations et allocations versées par le MDPH

#### L'allocation adulte handicapé (AAH)

Elle a pour objet de garantir un revenu minimum aux personnes handicapées pour qu'elles puissent faire face aux dépenses de la vie courante. Elle permet ainsi d'assurer l'autonomie financière de personnes n'ayant exercé auparavant aucune activité professionnelle ou ne pouvant prétendre aux prestations d'invalidité de la sécurité sociale. Son versement est subsidiaire : le droit à l'allocation n'est ouvert que lorsque la personne handicapée dispose de ressources modestes et ne peut prétendre à un avantage de vieillesse, d'invalidité ou d'une rente d'accident du travail d'un montant au moins égal à celui de l'AAH. La commission des droits et de l'autonomie des

personnes handicapées (CDAPH) ouvre les droits et la CAF vérifie les conditions administratives avant son versement.

### **La prestation de compensation du handicap (PCH)**

Versée par le Conseil général est destinée à compenser les besoins liés à la perte d'autonomie des patients. Son attribution est personnalisée et fait l'objet d'une évaluation pluridisciplinaire pour adapter au mieux la réponse aux besoins de la personne handicapée à partir de son projet de vie. Elle peut être affectée à des charges liées à des besoins en aides :

- Humaines : pour les actes essentiels de l'existence (habillage, toilette, alimentation, élimination, déplacements extérieurs), la surveillance régulière les frais supplémentaires liés à l'exercice d'une activité professionnelle.
- Techniques : fauteuil roulant, couverts adaptés, réhausseur WC...
- Liées à l'aménagement du logement ou du véhicule : agrandir les encadrements de portes en cas de fauteuil roulant, remplacer la baignoire par une douche, mise en place d'un contrôle d'environnement, déménagement pour un logement adapté...

### **Le Complément de ressources de l'AAH**

Il est versé en complément de l'Allocation aux Adultes Handicapés. Ajouté à l'AAH, il constitue la garantie de ressources. Les personnes titulaires de l'allocation supplémentaire du Fonds Spécial Invalidité (FSI) peuvent aussi en bénéficier sous certaines conditions. Il est destiné à compenser l'absence durable de revenu d'activité des personnes handicapées dans l'incapacité de travailler. Il est attribué sous certaines conditions et sur décision de la CDAPH.

### **L'allocation compensatrice pour tierce personne (ACTP)**

Elle est devenue la Prestation De Compensation depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2006. Cette allocation est versée aux adultes de moins de 60 ans par le Conseil Général. Elle permet aux personnes en situation de handicap d'assumer les frais liés à l'intervention d'une tierce personne pour les aider dans les actes essentiels de la vie quotidienne.

### **Majoration pour la vie autonome**

Elle est versée en complément de l'Allocation aux adultes handicapés. Ce complément est destiné aux personnes handicapées qui peuvent travailler mais ne travaillent pas. Il est attribué sous certaines conditions et sur décision de la CDAPH.

### **Prestation et allocations à orientation pédiatrique**

L'Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEH) est une aide financière attribuée par la MDPH et versée par la CAF. Elle a pour but de compenser les dépenses de prise en charge liées au handicap.

Un dossier MDPH doit également être constitué dans les situations où une adaptation scolaire est nécessaire. Nottament pour l'aménagement des examens avec du temps additionnel ou l'outil informatique.

La liste et coordonnées des MDPH est disponible sur [www.mdpsh.fr](http://www.mdpsh.fr).

#### **9.11.4 Allocation personnalisée d'autonomie, APA**

Cette prestation ne concerne que les patients de plus de 60 ans, résidant en France de manière stable et régulière, ayant une dépendance rattachée à un des groupes 1 à 4 de la grille Aggir. La demande d'allocation pourra être réalisée par le patient auprès de la mairie (CCAS), du département ou d'un point d'information local dédié aux personnes âgées.

### **9.12 Recours aux associations de patients**

#### **9.12.1 L'Association CMT – France : Association Charcot-Marie-Tooth France, CMT-France**

Créée en 1990 par deux malades, CMT-France est une association de malades atteints d'une CMT ou de neuropathies assimilées, gérée par ces derniers ou leurs parents. Elle est reconnue d'intérêt général depuis le 29 avril 2008. À ce jour, elle compte près de 2.000 adhérents. Elle a pour but d'aider et soutenir, de faciliter les échanges entre pairs, d'apporter des témoignages, d'informer et de promouvoir la recherche.

Les douze membres du conseil d'administration et les 18 délégués régionaux sont bénévoles et assurent le maillage du territoire.

Le Conseil Médical, présidé par le Pr Shahram Attarian est composé de 16 Membres compétents en Neurologie, Orthopédie, Neuropédiatrie, Rééducation, Chirurgie Orthopédique, Chirurgie de la main, Génétique, Nutrition, Psychologie, Pharmacologie, Algologie.

L'association CMT-France utilise des supports de communication et d'information : Revue trimestrielle « le Mag » qui est destinée principalement aux adhérents, aux centres de références neuromusculaires, et aux professions médicales et paramédicales. La Clé USB compilant les CMT-Mags et exercices des mains. La brochure « Connaître », les différents livrets destinés aux patients, le dépliant, la carte d'alerte médicale et la BD ado.

Chaque année, est organisé le Congrès National, qui rassemble environ 400 participants autour d'une douzaine de spécialistes de la pathologie et de ses conséquences. Des rencontres entre pairs (patients et médecins) qui sont essentielles à la compréhension de la pathologie, de ses conséquences et des moyens de lutte.

## Les partenariats

- L'AFM-Téléthon, soutient financièrement CMT-France dans ses actions de communication et de la recherche sur les maladies de Charcot-Marie-Tooth.
- L'Alliance-Neuro (AFNP, CMT-France et AFCA), Alliance des Neuropathies Périphériques qui regroupe des associations de patients œuvrant dans le champ des neuropathies périphériques génétiques, héréditaires et inflammatoires-dysimmunes acquises.
- L'Alliance Maladies Rares : Un référent de CMT-France représente l'association et participe aux réunions et actions de l'Alliance dans les régions.
- Filnemus est une des 23 Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) retenues par le Ministère dans le cadre du second plan national maladies rares 2011-2016.
- CMT-France a des liens privilégiés avec L'AFM-Téléthon, et diverses associations concernant le handicap.
- Elle entretient aussi des relations régulières avec les associations CMT internationales.

CMT-France est officiellement membre d'Eurordis et de l'e-PAG pour le groupe peripheral neuropathies au sein des réseaux Européens de filnemus Euro-NMD.

### Coordonnées CMT-France

Site internet : [www.cmt-france.org](http://www.cmt-france.org)

Siège social : CHU d'Angers Service Neurologie - 4 rue Larrey - 49100 Angers.

Courrier CMT France, BP 70513, 35305 FOUGÈRES CEDEX

Courriel : [cmtfrance@cmtfrance.org](mailto:cmtfrance@cmtfrance.org)

Téléphone 07 88 28 23 60

Groupe Facebook CMT France

## 9.12.2 Association Française contre les Myopathies, AFM téléthon

### Coordonnées

1 rue de l'Internationale, BP 59

91002 EVRY CEDEX

Tel: +33 (0) 1 69 47 28 28

+33 (0) 1 69 47 11 78

site web: <http://www.afm-telethon.fr>

## 10. Suivi

Il sera réalisé en centre de référence des maladies neuromusculaires, par une équipe multidisciplinaire. Il sera proposé sous forme de consultations, d'hospitalisations de jour ou d'hospitalisations de courtes durées pour permettre au patient de rencontrer l'ensemble des professionnels médicaux et paramédicaux impliqués en un minimum de temps. La fréquence de

ces hospitalisations dépendra de l'évolution du patient : elle pourra être annuelle initialement puis semestrielle et enfin trimestrielle en cas de survenue de complications ou de dépendance.

## **10.1 Suivi clinique**

### **10.1.1 Suivi neuromusculaire : tests moteurs et échelles cliniques**

Le CMTNS2 est le test le plus utilisé pour le suivi des patients CMT [191]. Absence de donnée consensuelles dans la littérature.

### **10.1.2 Suivi par un rééducateur fonctionnel et ergothérapeute**

Appareillage et adaptation du domicile.

### **10.1.3 Suivi psychologique**

Entretien proposé à chaque consultation

## **10.2 Suivi paraclinique**

Absence de donnée consensuelles dans la littérature

## Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sources consultées   | <p>Bases de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medline <a href="http://www.pubmed.org/">http://www.pubmed.org/</a></li> <li>- Myobase <a href="http://www.myobase.org/">http://www.myobase.org/</a></li> <li>- Orphanet <a href="http://www.orpha.net/">http://www.orpha.net/</a></li> <li>- Banque de données en santé publique (BDSP) : <a href="http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/QbeA.asp">http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/QbeA.asp</a></li> <li>- Rare Diseases Database <a href="http://www.rarediseases.org/search/rdbsearch.html">http://www.rarediseases.org/search/rdbsearch.html</a></li> </ul> <p>Sites internet :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Haute Autorité de Santé <a href="http://www.has-sante.fr">http://www.has-sante.fr</a></li> <li>- Afssaps <a href="http://www.afssaps.fr/">http://www.afssaps.fr/</a></li> <li>- Cochrane Library, CENTRAL (Cochrane Controlled Trials Register)</li> <li>- Guidelines Finder (National Library for Health) <a href="http://www.library.nhs.uk/guidelinesfinder/">http://www.library.nhs.uk/guidelinesfinder/</a></li> <li>- CRD databases <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a></li> <li>- Bibliothèque médicale Lemanissier <a href="http://www.bmlweb.org/consensus.html">http://www.bmlweb.org/consensus.html</a></li> <li>- Neuromuscular homepage <a href="http://neuromuscular.wustl.edu/">http://neuromuscular.wustl.edu/</a></li> </ul> |
| Fin de la recherche  | juillet 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Période de recherche | 2007-2017, étendue aux articles antérieurs pour les articles pionniers (recherche étendue jusqu'en 1990)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Langues retenues     | Anglais, français                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Mots clés utilisés   | <p>[Charcot Marie Tooth] OR [Charcot Marie Tooth Neuropathy] OR [Hereditary sensory and motor neuropathy] OR [Genetic Neuropathy] OR [Familial Neuropathy] AND :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- [Review]</li> <li>- [Clinical features] OR [Clinic] OR [peroneal atrophy]</li> <li>- [Guidelines]</li> <li>- [Management]</li> <li>- [Diagnosis] OR [classification] OR [Criteria]</li> <li>- [Epidemiology] OR [Incidence] OR [prevalence]</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- [Mortality]</li> <li>- [Quality of life]</li> <li>- [Dominant] OR [Recessive]</li> <li>- [Histopathology] OR [Pathology] OR [Neuropathology] OR [Nerve biopsies]</li> <li>- [Respiratory] OR [respiratory involvement]</li> <li>- [cranial nerves involvement] [facial paralysis] [deafness]</li> <li>- [cardiopathy] OR [arrythmia] OR [dysrhythmia] OR [cardiac]</li> <li>- [ENMG] OR [EMG]</li> <li>- [Imagery] OR [MRI] OR [echography] OR [TDM]</li> <li>- [Anesthesia] OR [anesthetic] AND [Local] OR [General]</li> <li>- [Misdiagnosis] OR [differential diagnosis]</li> <li>- [Treatment]OR [ascorbic acid] OR [vitamin C] OR [surgery]</li> <li>- [psychiatric] OR [mental disorder] OR [psychological] OR [psychiatry]</li> <li>- [Management]</li> <li>- [Exercice] OR [Rehabilitation]</li> <li>- [Clinical trial] OR [Randomized controlled trials]</li> </ul> |
| Nombre d'études recensées | 6152                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Nombre d'études retenues  | 276                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

### Critères de sélection des articles Selon :

- le type de la publication :
  - o tous les articles de revue, de consensus d'experts, de recommandations, les workshop ont été retenus
  - o les case report isolés n'ont été retenus que si la particularité clinique du patient rapporté était significative.
  - o exclusion des doublons, des posters
- le thème et la pertinence par rapport au sujet traité (CMT).

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr ATTARIAN Shahram, Chef de service du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires et de la SLA, Hôpital de La Timone, Marseille.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Pr Shahram ATTARIAN, neurologue, Marseille.

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Frederique Audic, Neuropédiatre, Marseille.
- D<sup>r</sup> Nathalie Bonello Palot, Généticienne, Marseille.
- Dr Julien Cassereau, Neurologue, Angers.
- Dr Ariane Choumert, Neurologue, La Réunion.
- Dr Virginie De Bovis Milhe, MPR, Marseille.
- Dr Caroline Esprit Taris, Neuropédiatre, Bordeaux
- Dr Philippe Latour, généticien, Lyon.
- Dr Sarah Leonard Louis, Neurologue, Paris.
- Pr Laurent Magy, Neurologue, Limoges.
- Dr Virginie Pichon, Neurogénéticienne, Angers.
- Mme Martine Libany, présidente CMT-France.
- Mr Daniel Tanesse, Vice-président CMT-France, responsable des congrès.
- Mme Douniazed Yahiaoui Zouai, chef de projet en recherche clinique, Marseille.

### Groupe de lecture

- Dr Claude Cances, Neuropédiatre, Toulouse.
- Dr Jean-Baptiste Chanson, Neurologue, Strasbourg.
- Dr Pascal Cintas, Neurologue, Toulouse.
- Dr Julien Gallard, Neurologue, Marseille.
- Dr Raul Juntas Morales, Neurologue, Montpellier.
- Pr Vincent Laugel, Neuropédiatre, Strasbourg.
- Dr Anne-Sophie Lia, Généticienne, Limoges
- Dr Martial Mallaret, Neurologue, Grenoble.
- Dr Tanja Stojkovic, Neurologue, Paris.
- Pr Vincent Tiffreau, MPR, Lille.

### **Gestion des intérêts déclarés**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur les neuropathies héréditaires sensitivomotrices de Charcot-Marie-Tooth ont rempli une déclaration d'intérêt.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

### **Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire**

- Mercredi 28 février 2018 de 18h à 19h, réunion téléphonique concernant la répartition des tâches.
- Décembre 2018, envoi mail au groupe de travail après compilation.
- Samedi 30 mars 2019 de 18h30 à 19h30, réunion physique pour une mise au point.
- Mardi 21 mai 2019, réunion téléphonique, avancées du PNDS.
- Septembre 2019, envoi du PNDS au groupe de relecture.
- Mardi 03 mars 2020 de 18h à 19h, réunion téléphonique, finalisation du PNDS.

## Annexe 3. Coordonnées des centres de référence, de compétence

### Réseau FILNEMUS

Filière neuromusculaire France, c'est l'une des filières de Santé Maladies Rares. Les affections relevant de la filière FILNEMUS incluent les maladies du muscle (myopathies), les maladies de la jonction neuromusculaire, les maladies rares du nerf périphérique et les amyotrophies spinales infantiles.

### Centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires

| NOM                              | FONCTION<br>AU SEIN<br>DE LA<br>FILIERE | SPÉCIALITÉ<br>MÉDICALE | LIEU                               | E-MAIL                                     | CRM DE<br>RATTACHEMENT                                                                     |
|----------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pr ATTARIAN<br>Shahram           | Coordonnateur<br>CRM                    | Neurologue             | La Timone,<br>Marseille,<br>APHM   | Shahram.ATTARIAN@<br>ap-hm.fr              | PACARARE                                                                                   |
| Pr ANTOINE<br>Jean<br>Christophe | Responsable<br>CRM constitutif          | Neurologue             | Saint Étienne                      | j.christophe.antoine@<br>chu-st-etienne.fr | PACARARE                                                                                   |
| Dr<br>CHOUMERT<br>Ariane         | Responsable<br>CRM constitutif          | Neurologue             | La Réunion,<br>SUD                 | ariane.choumert@<br>chu-reunion.fr         | PACARARE                                                                                   |
| Dr DIETERICH<br>Klaus            | Responsable<br>CCM                      | Généticien             | Grenoble                           | KDieterich@chu-grenoble.fr                 | PACARARE                                                                                   |
| Pr FAIVRE<br>Anthony             | Responsable<br>CCM                      | Neurologue             | Toulon                             | anthonyfa@wanadoo.fr                       | PACARARE                                                                                   |
| Dr PERRIN<br>Christophe          | Responsable<br>CCM                      | Neurologue             | Cannes                             |                                            | PACARARE                                                                                   |
| Dr PERVILLE<br>Anne              | Responsable<br>CCM                      | Pédiatre               | Saint-Denis, La<br>Réunion         | perville.a@asfa.re                         | PACARARE                                                                                   |
| Pr SACCONI<br>Sabrina            | Responsable<br>CRM Constitutif          | Neurologue             | Nice                               | SACCONI.S@chu-nice.fr                      | PACARARE                                                                                   |
| Dr SARRET<br>Catherine           | Responsable<br>CCM                      | Pédiatre               | Clermont-<br>Ferrand               | csarret@chu-clermontferrand.fr             | PACARARE                                                                                   |
| Dr<br>VUILLEROT<br>Carole        | Responsable<br>CRM constitutif          | Neurologue             | Lyon                               | carole.vuillerot@chu-lyon.fr               | PACARARE                                                                                   |
| Pr David<br>ADAMS                | Coordonnateur                           | Neurologue             | Kremlin<br>Bicêtre, Paris,<br>APHP | David.adams@aphp.fr                        | Neuropathies amyloïdes familiales et<br>autres neuropathies périphériques<br>rares (NNERF) |

|                            |                                 |                                      |                                    |                                                                |                                                                                            |
|----------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dr ANTONINI<br>Teresa      | Responsable<br>CCMR             | Chirurgien viscérale<br>et digestive | Paul Brousse,<br>Paris, APHP       | teresa.antonini05@aphp.fr                                      | Neuropathies amyloïdes familiales et<br>autres neuropathies périphériques<br>rares (NNERF) |
| Pr CORCIA<br>Philippe      | Responsable<br>CCMR             | Neurologue                           | Tours                              | corcia@med.univ-tours.fr ;<br>philippe.corcia@univ-tours.fr    | Neuropathies amyloïdes familiales et<br>autres neuropathies périphériques<br>rares (NNERF) |
| Dr INAMO<br>Jocelyn        | Responsable<br>CCMR             | Cardiologue                          | Martinique                         | jocelyn.inamo@chu-fortdefrance.fr                              | Neuropathies amyloïdes familiales et<br>autres neuropathies périphériques<br>rares (NNERF) |
| Pr MAGY<br>Laurent         | Responsable<br>CRMR Constitutif | Neurologue                           | Limoges                            | Laurent.Magy@chu-limoges.fr ;<br>laurent.magy@unilim.fr        | Neuropathies amyloïdes familiales et<br>autres neuropathies périphériques<br>rares (NNERF) |
| Pr NEAU Jean<br>Philippe   | Responsable<br>CCMR             | Neurologue                           | Poitiers                           | Jph.neau@chu-poitiers.fr                                       | Neuropathies amyloïdes familiales et<br>autres neuropathies périphériques<br>rares (NNERF) |
| Pr SLAMA<br>Michel         | Responsable<br>CCMR             | Cardiologue                          | Antoine<br>Béclère, Paris,<br>APHP | michel.slama@abc.aphp.fr                                       | Neuropathies amyloïdes familiales et<br>autres neuropathies périphériques<br>rares         |
| Dr TAITHE<br>Frédéric      | Responsable<br>CCMR             | Neurologue                           | Clermont-<br>Ferrand               | ftaithe@chu-clermontferrand.fr                                 | Neuropathies amyloïdes familiales et<br>autres neuropathies périphériques<br>rares (NNERF) |
| Pr THOUMIE<br>Philippe     | Responsable<br>CCMR             | MPR                                  | Rothschild,<br>Paris, APHP         | philippe.thoumie@aphp.fr                                       | Neuropathies amyloïdes familiales et<br>autres neuropathies périphériques<br>rares (NNERF) |
| Dr BELLANCE<br>Remi        | Responsable<br>CRMR constitutif | Neurologue                           | Martinique                         | remi.bellance@gmail.com ;<br>remi.bellance@chu-fortdefrance.fr | Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)                                                         |
| Dr<br>BROCHARD<br>Sylvain  | Responsable<br>CRMR constitutif | MPR pédiatrique                      | Brest                              | sylvain.brochard@chu-brest.fr                                  | Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)                                                         |
| Pr CINTAS<br>Pascal        | Responsable<br>CRMR constitutif | Neurologue                           | Toulouse                           | cintas.p@chu-toulouse.fr                                       | Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)                                                         |
| Dr<br>DEMURGER<br>Florence | Responsable<br>CCMR             | Généticien                           | CH Bretagne-<br>Atlantique         | florence.demurger@ch-bretagne-<br>atlantique.fr                | Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)                                                         |
| Dr FLABEAU<br>Olivier      | Responsable<br>CCMR             | Neurologue                           | Bayonne                            | oflabeau@ch-cotebasque.fr                                      | Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)                                                         |
| Dr FRADIN<br>Mélanie       | Responsable<br>CCMR             | Généticien                           | Rennes                             | melanie.fradin@chu-rennes.fr                                   | Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)                                                         |
| Pr LANNUZEL<br>Annie       | Responsable<br>CCMR             | Neurologue                           | Pointe à<br>Pitre/Abymes           | annie.lannuzel@chu-guadeloupe.fr                               | Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)                                                         |
| Pr PEREON<br>Yann          | Responsable<br>CRMR constitutif | Neurologue                           | Nantes                             | Yann.Pereon@univ-nantes.fr                                     | Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)                                                         |

|                                   |                                 |                     |                                           |                                                            |                                    |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Dr RENARD<br>Dimitri              | Responsable<br>CCMR             | Neurologue          | Nîmes                                     | dimitri.renard@chu-nimes.fr ;<br>dimitrirenard@hotmail.com | Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC) |
| Pr RIVIER<br>François             | Responsable<br>CRMR constitutif | Neuropédiatre       | Montpellier                               | f-rivier@chu-montpellier.fr                                | Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC) |
| Dr SOLE<br>Guilhem                | Responsable<br>CCMR             | Neurologue          | Bordeaux                                  | guilhem.sole@chu-bordeaux.fr                               | Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC) |
| Dr SPINAZZI<br>Marco              | Responsable<br>CRMR constitutif | Neurologue          | Angers                                    | Marco.Spinazzi@chu-angers.fr                               | Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC) |
| Pr AUTHIER<br>François-<br>Jérôme | Responsable<br>CRMR constitutif | Neurologue          | Henri Mondor,<br>Paris, APHP              | francois-jerome.authier@aphp.fr                            | Nord/Est/Ile de France             |
| Pr BOYER<br>François<br>Constant  | Responsable<br>CRMR constitutif | MPR                 | Reims                                     | fboyer@chu-reims.fr                                        | Nord/Est/Ile de France             |
| Pr CHAPON<br>Françoise            | Responsable<br>CCMR             | Anatomopathologiste | Caen                                      | chapon-f@chu-caen.fr                                       | Nord/Est/Ile de France             |
| Dr<br>DEBOUVERIE<br>Marc          | Responsable<br>CRMR constitutif | Neurologue          | Nancy                                     | m.debouverie@chu-nancy.fr                                  | Nord/Est/Ile de France             |
| Pr<br>DESGUIERRE<br>Isabelle      | Responsable<br>CRMR constitutif | Neuropédiatre       | Necker, Paris,<br>APHP                    | isabelle.desguerre@aphp.fr                                 | Nord/Est/Ile de France             |
| Dr GELLEZ<br>Marie-Céline         | Responsable<br>CCMR             | MPR                 | Marc Sautelet<br>de Villeneuve-<br>d'Ascq | Marie-<br>celine.gellez@marcsautelet.com                   | Nord/Est/Ile de France             |
| Dr GUYANT-<br>MARECHAL<br>Lucie   | Responsable<br>CCMR             | Neurologue          | Rouen                                     | lucie.guyant-marechal@chu-rouen.fr                         | Nord/Est/Ile de France             |
| Dr ISAPOF<br>Arnaud               | Responsable<br>CRMR constitutif | Neuropédiatre       | Trousseau,<br>Paris, APHP                 | arnaud.isapof@trs.aphp.fr                                  | Nord/Est/Ile de France             |
| Dr JACQUIN-<br>PIQUES<br>Agnès    | Responsable<br>CCMR             | Neurologue          | Dijon                                     | agnes.jacquin-piques@chu-dijon.fr                          | Nord/Est/Ile de France             |
| Dr LAFORET<br>Pascal              | Responsable<br>CRMR Constitutif | Neurologue          | Raymond<br>Poincaré,<br>Paris, APHP       | pascal.laforet@aphp.fr                                     | Nord/Est/Ile de France             |
| Dr LE MOING<br>Anne-Gaëlle        | Responsable<br>CCMR             | Pédiatre            | Amiens                                    | LeMoing.Anne-Gaëlle@chu-amiens.fr<br>; aglemoing@yahoo.fr  | Nord/Est/Ile de France             |

|                                    |                                 |               |                                  |                                                   |                        |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------|
| Dr NADAJ<br>PAKLEZA<br>Aleksandra  | Responsable<br>CRMR constitutif | Neurologue    | Strasbourg                       | Aleksandra.Nadaj-Pakleza@chru-<br>strasbourg.fr   | Nord/Est/Ile de France |
| Dr NGUYEN<br>THE TICH<br>Sylvie    | Responsable<br>CRMR constitutif | Neuropédiatre | Lille                            | Sylvie.nguyenthetch@chru-lille.fr                 | Nord/Est/Ile de France |
| Dr PELLIEUX<br>Sylvie              | Responsable<br>CCMR             | MPR           | Tours                            | S.PELLIEUX@chu-tours.fr                           | Nord/Est/Ile de France |
| Pr PERIE<br>Sophie                 | Responsable<br>CCMR             | ORL           | Tenon, Paris,<br>APHP            | sophie.perie@aphp.fr                              | Nord/Est/Ile de France |
| Dr<br>STOJKOVIC<br>Tanya           | Responsable<br>CRMR constitutif | Neurologue    | Salpêtrière,<br>Paris, APHP      | bruno.eymard@aphp.fr ;<br>tanya.stojkovic@aphp.fr | Nord/Est/Ile de France |
| Pr TATU<br>Laurent                 | Responsable<br>CCMR             | Neurologue    | Besançon                         | laurent.tatu@univ-fcomte.fr                       | Nord/Est/Ile de France |
| Dr THOUMIE<br>Philippe             | Responsable<br>CCMR             | MPR           | Rothschild,<br>Paris, APHP       | philippe.thoumie@aphp.fr                          | Nord/Est/Ile de France |
| Dr<br>URTIZBEREA<br>J. Andoni      | Responsable<br>CCMR             | MPR           | Hendaye                          | ja.urtizberea@free.fr                             | Nord/Est/Ile de France |
| Dr WAHBI<br>Karim                  | Responsable<br>CRMR constitutif | Cardiologue   | Cochin, Paris,<br>APHP           | karim.wahbi@aphp.fr                               | Nord/Est/Ile de France |
| Pr CALVAS<br>Patrick               | Responsable<br>CCMR             | Généticien    | Toulouse                         | calvas.p@chu-toulouse.fr                          | CALISSON               |
| Pr CHABROL<br>Brigitte             | Responsable<br>CRMR constitutif | Neuropédiatre | La Timone,<br>Marseille,<br>APHM | brigitte.chabrol@ap-hm.fr                         | CALISSON               |
| Dr GUFFON-<br>FOUILHOX<br>Nathalie | Responsable<br>CCMR             | Pédiatre      | Lyon                             | nathalie.guffon-fouilhoux@chu-<br>lyon.fr         | CALISSON               |
| Dr MARELLI<br>Cécilia              | Responsable<br>CCMR             | Neurologue    | Montpellier                      | c-marelli@chu-montpellier.fr                      | CALISSON               |
| Pr PAQUIS<br>Véronique             | Coordonnateur<br>CRMR           | Généticien    | Nice                             | veronique.paquis@unice.fr ;<br>paquis@unice.fr    | CALISSON               |
| Pr BONNEAU<br>Dominique            | Responsable<br>CRMR constitutif | Généticien    | Angers                           | dobonneau@chu-angers.fr                           | CARAMMEL               |

|                            |                              |                                      |                              |                                   |          |
|----------------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Dr Bonnefont Jean-Paul     | Coordonnateur CRRM           | Généticien                           | Necker, Paris, APHP          | jean-paul.bonnefont@aphp.fr       | CARAMMEL |
| Pr CASTELNAU Pierre-Thomas | Responsable CCMR             | Neuropédiatre                        | Tours                        | castelnau@univ-tours.fr           | CARAMMEL |
| Pr FUNALOT Benoît          | Responsable CCMR             | Généticien                           | Henri Mondor, Paris, APHP    | benoit.funalog@gmail.com          | CARAMMEL |
| Dr GAUTIER Jean François   | Responsable CCMR             | Endocrinologue                       | Lariboisière, Paris, APHP    | jean-francois.gautier@sls.aphp.fr | CARAMMEL |
| Dr GERARD Marion           | Responsable CCMR             | Généticien                           | Caen                         | gerard-m@chu-caen.fr              | CARAMMEL |
| Dr GOLDENBERG Alice        | Responsable CCMR             | Généticien                           | Rouen                        | alice.goldenberg@chu-rouen.fr     | CARAMMEL |
| Pr GONZALES Emmanuel       | Responsable CRRM constitutif | Hépto-gastro-entérologue pédiatrique | Kremlin Bicêtre, Paris, APHP | emmanuel.gonzales@aphp.fr         | CARAMMEL |
| Pr LACOMBE Didier          | Responsable CRRM constitutif | Généticien                           | Bordeaux                     | didier.lacombe@chu-bordeaux.fr    | CARAMMEL |
| Dr LAUGEL Vincent          | Responsable CRRM constitutif | Pédiatre                             | Strasbourg                   | vincent.laugel@chru-strasbourg.fr | CARAMMEL |
| Pr OLIVIER-FAIVRE Laurence | Responsable CCMR             | Généticien                           | Dijon                        | christel.thauvin@chu-dijon.fr     | CARAMMEL |

## Liste des laboratoires de diagnostic moléculaire

| Coordonnateur              | Ville                   |
|----------------------------|-------------------------|
| Dr. M.C. MALINGE           | Angers                  |
| Dr. VUILLAUME              | Lille                   |
| Dr. Corine MAGDELEINE      | Limoges                 |
| Pr. LATOUR                 | Lyon                    |
| Dr. Nathalie BONELLO-PALOT | Marseille               |
| Pr. Anne MANTEL            | Paris Kremlin-Bicêtre   |
| Pr. Eric LeGUERN           | Paris Pitié-Salpêtrière |

La liste des gènes proposés au diagnostic par chaque laboratoire est accessible sur Orphanet.

## Annexe 4 : liste des gènes impliqués dans les CMT

Comme aide à la prescription, les gènes sont répartis en 7 tables qui correspondent à des situations qui bien tranchées sur les données cliniques et sur le mode de transmission. Une huitième liste permet de retrouver des gènes pour des neuropathies héréditaires diverses apparentées aux CMT.

### A/ Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices (HMSN=CMT)

**Table 1 : Gènes pour les CMT compatibles avec une transmission dominante**

| Gène           | Classification OMIM | Dominant | CMT1 | CMT2 | Signes associés                                                                                | Exons codants | aa   |
|----------------|---------------------|----------|------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------|
| <b>AARS</b>    | CMT2N               | Oui      |      | Oui  | Evolue par poussée                                                                             | 21            | 968  |
| <b>ATP1A1</b>  | CMT2DD              | Oui      |      | Oui  |                                                                                                | 23            | 1023 |
| <b>DHTKD1</b>  | CMT2Q               | Oui      |      | Oui  |                                                                                                | 17            | 919  |
| <b>DNM2</b>    | CMT2M, DI-CMT-B     | Oui      | Oui  | Oui  | Cataracte<br>Neutropénie                                                                       | 21            | 870  |
| <b>DYNC1H1</b> | CMT2O               | Oui      |      | Oui  | Malformation du cortex cérébral,<br>atteinte musculaire sélective à l'imagerie                 | 78            | 4646 |
| <b>EGR2</b>    | CMT1D               | Oui      | Oui  | Oui  | Valvulopathie<br>scoliose                                                                      | 2             | 476  |
| <b>FBLN5</b>   | CMT                 | HNARMD   | Oui  | Oui  | Hyperélasticité cutanée                                                                        | 11            | 448  |
| <b>GARS</b>    | CMT2D               | Oui      |      | Oui  | Atteinte des membres supérieurs<br>Signes pyramidaux                                           | 17            | 739  |
| <b>GDAP1</b>   | CMT2H,<br>CMT2K     | Oui      |      | Oui  | Paralysie diaphragmatique et atteintes des cordes vocales<br>Scoliose<br>Atteinte respiratoire | 6             | 358  |
| <b>GJB1</b>    | CMTX1<br>(Dominant) | Oui      | Oui  | Oui  | Symptômes cérébraux<br>Atteintes des mains                                                     | 2             | 283  |

|                          |                                      |       |     |     |                                                                                                                               |     |       |
|--------------------------|--------------------------------------|-------|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| <b>GNB4</b>              | DI-CMT-F                             | Oui   | Oui | Oui | Hommes plus sévèrement atteint que les femmes                                                                                 | 10  | 340   |
| <b>HARS</b>              | CMT2W                                | Oui   |     | Oui |                                                                                                                               | 13  | 509   |
| <b>HSPB1</b>             | CMT2F                                | Oui   |     | Oui | Atteintes motrices pures<br>Signes pyramidaux                                                                                 | 3   | 205   |
| <b>HSPB8</b>             | CMT2L                                | Oui   |     | Oui | Atteintes motrices pures<br>Signes pyramidaux                                                                                 | 3   | 196   |
| <b>INF2</b>              | DI-CMTE<br>(récessif)                | Oui   | Oui | Oui | glomérulopathie                                                                                                               | 12  | 1249  |
| <b>KIF5A</b>             | CMT                                  | Oui   |     | Oui | Syndrome pyramidal                                                                                                            | 28  | 1032  |
| <b>KIF1B</b>             | CMT2A1                               | Oui   |     | Oui | Syndrome pyramidal                                                                                                            | 47  | 1770  |
| <b>LITAF/SIMP<br/>LE</b> | CMT1C                                | Oui   | Oui | Oui | Surdité, ROT faibles mais<br>présents                                                                                         | 4   | 161   |
| <b>LRSAM1</b>            | CMT2P                                | Oui   |     | Oui |                                                                                                                               | 25  | 723   |
| <b>MARS</b>              | CMT                                  | CMT2U | Oui |     | Oui                                                                                                                           | 21  | 900   |
| <b>MFN2</b>              | CMT2A2                               | Oui   |     | Oui | Atrophie optique<br>Syndromes pyramidaux                                                                                      | 19  | 757   |
| <b>MORC2</b>             | CMT2                                 | Oui   |     | Oui | Atteinte proximale<br>Surdité, retard mental et<br>déficit asymétrique                                                        | 26  | 1032  |
| <b>MPZ</b>               | CMT1B, CMT2I,<br>CMT2J, DI-<br>CMT-D | Oui   | Oui | Oui | Toux, syndrome des<br>jambes sans repos,<br>surdité                                                                           | 6   | 248   |
| <b>NEFH</b>              | CMT2                                 | Oui   |     | Oui |                                                                                                                               | 4   | 1020  |
| <b>NEFL</b>              | CMT2E, CMT1F                         | Oui   | Oui | Oui | Surdité,<br>un tremblement,<br>une parésie faciale, une<br>ataxie,<br>un nystagmus, un<br>syndrome cérébelleux<br>hyperCKémie | 4   | 543   |
| <b>PDK3</b>              | CMTX6<br>(Dominant)                  | Oui   |     | Oui |                                                                                                                               | 12  | 415   |
| <b>PMP22</b>             | CMT1A,<br>CMT1E                      | Oui   | Oui |     | Surdité, Scoliose                                                                                                             | 5   | 160   |
| <b>RAB7</b>              | CMT2B                                | Oui   |     | Oui | Acropathie ulcéro-<br>mutilante                                                                                               | 6   | 207   |
| <b>TFG</b>               | HMSNO                                | Oui   |     | Oui |                                                                                                                               | 7   | 400   |
| <b>TRPV4</b>             | CMT2C                                | Oui   |     | Oui | Petite taille, atteinte<br>diaphragmatique, troubles<br>respiratoires atteintes des<br>cordes vocales<br>arthrogrypose        | 16  | 871   |
| <b>VCP</b>               | CMT2Y                                | Oui   |     | Oui |                                                                                                                               | 17  | 806   |
| <b>YARS</b>              | DICMT-C                              | Oui   | Oui | Oui |                                                                                                                               | 13  | 529   |
|                          |                                      |       |     |     |                                                                                                                               | 499 | 24803 |

**Table 2 : Gènes pour les CMT1 récessifs (VCM<40m/s)**

| Gène    | Classification<br>OMIM | Récessif | CMT1 | CMT2 | Signes<br>associés                                                                                      | Exons<br>codants | aa    |
|---------|------------------------|----------|------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|
| COX6A1  | RI-CMT-D               | Oui      | Oui  | Oui  |                                                                                                         | 3                | 109   |
| EGR2    | CMT4E                  | Oui      | Oui  |      | Scoliose,<br>valvulopathie                                                                              | 2                | 476   |
| FGD4    | CMT4H                  | Oui      | Oui  |      | scoliose                                                                                                | 17               | 766   |
| FIG4    | CMT4J                  | Oui      | Oui  |      | atteinte motrice des<br>parties proximo-<br>distales parfois<br>asymétrique                             | 23               | 907   |
| GDAP1   | CMT4A<br>RI-CMT-A      | Oui      | Oui  | Oui  | Paralysie<br>diaphragmatique et<br>atteintes des cordes<br>vocales<br>Scoliose<br>Atteinte respiratoire | 6                | 358   |
| HK1     | CMT4G                  | Oui      | Oui  |      | Scoliose                                                                                                | 21               | 921   |
| KARS    | RI-CMT-B               | Oui      | Oui  | Oui  | Retard mental,<br>dysmorphie et<br>vestibular<br>Schwannoma                                             | 14               | 597   |
| MPZ     | HC DSS                 | Oui      | Oui  |      | Toux, syndrome<br>des jambes sans<br>repos, surdité                                                     | 6                | 248   |
| MTMR2   | CMT4B1                 | Oui      | Oui  |      | Scoliose atteinte<br>diaphragmatique et<br>des cordes vocales                                           | 15               | 643   |
| NDRG1   | CMT4D (Lom)            | Oui      | Oui  |      | Surdité, anomalie de<br>la langue,<br>anomalies de la<br>substance blanche<br>sous-corticale            | 16               | 394   |
| PLEKHG5 | RI-CMT-C               | Oui      | Oui  | Oui  |                                                                                                         | 22               | 1083  |
| PMP2    |                        | Oui      | Oui  |      |                                                                                                         | 4                | 132   |
| PRX     | DSS, CMT4F             | Oui      | Oui  |      |                                                                                                         | 7                | 1461  |
| SBF1    | CMT4B3                 | Oui      | Oui  |      | Atteinte des cordes<br>vocales, scoliose<br>Atteinte<br>diaphragmatique et<br>faciale                   | 41               | 1893  |
| MTMR13  | CMT4B2                 | Oui      | Oui  |      | glaucome                                                                                                | 40               | 1489  |
| SH3TC2  | CMT4C                  | Oui      | Oui  |      | Scoliose<br>Atteintes des nerfs<br>craniens                                                             | 17               | 1288  |
| SURF1   | CMT4K                  | Oui      | Oui  |      | scoliose, surdité,<br>nystagmus ataxie<br>cérébelleuse                                                  | 9                | 300   |
|         |                        |          |      |      |                                                                                                         | 263              | 13065 |

**Table 3 : Gènes pour les CMT2 récessifs (VCM≥40m/s)**

| Gène           | Classification OMIM             | Récessif | CMT1 | CMT2 | Signes associés                                           | Exons codants | aa   |
|----------------|---------------------------------|----------|------|------|-----------------------------------------------------------|---------------|------|
| <b>AIFM1</b>   | CMTX4<br>(Récessif)<br>Cowchock | Oui      |      | Oui  | Retard Mental                                             | 16            | 613  |
| <b>COX6A1</b>  | RI-CMT-D                        | Oui      | Oui  | Oui  |                                                           | 3             | 109  |
| <b>GDAP1</b>   | RI-CMT-A,<br>CMT4A              | Oui      | Oui  | Oui  | Paralysie diaphragmatique et atteintes des cordes vocales | 6             | 358  |
| <b>IGHMBP2</b> | CMT2S                           | Oui      |      | Oui  | Faiblesse diaphragmatique et signes respiratoires         | 15            | 993  |
| <b>KARS</b>    | RI-CMT-B                        | Oui      | Oui  | Oui  | Retard mental, dysmorphie et vestibular Schwannoma        | 14            | 597  |
| <b>LMNA</b>    | ARCMT2B1                        | Oui      |      | Oui  | Atteinte scapulaire cyphoscoliose                         | 12            | 664  |
| <b>MME</b>     | ARCMT2                          | Oui      |      | Oui  |                                                           | 22            | 750  |
| <b>PNKP</b>    | ARCMT2                          | Oui      |      | Oui  |                                                           | 17            | 521  |
| <b>PLEKHG5</b> | RI-CMT-C                        | Oui      |      | Oui  |                                                           | 22            | 1083 |
| <b>PRPS1</b>   | CMTX5<br>(Récessif)             | Oui      |      | Oui  | surdité                                                   | 7             | 318  |
| <b>SPG11</b>   | ARCMT2                          | Oui      |      | Oui  |                                                           | 40            | 2443 |
| <b>TRIM2</b>   | CMT2R<br>(récessif)             | Oui      |      | Oui  |                                                           | 12            | 771  |
|                |                                 |          |      |      |                                                           | 187           | 9746 |

## B/ Neuropathies héréditaires motrices distales (dHMN, dSMA)

**Table 4 : Gènes pour les HMN**

| Gène           | Classification OMIM | Récessif | Dominant | Signes associés                                                                  | Exons codants | aa   |
|----------------|---------------------|----------|----------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------|------|
| <b>AARS</b>    | CMT2N               |          | Oui      | Evolue par poussée                                                               | 21            | 968  |
| <b>ATP7A</b>   | dSMA-X3             | Oui      |          |                                                                                  | 23            | 1500 |
| <b>BICD2</b>   | SMALED2             |          | Oui      |                                                                                  | 7             | 855  |
| <b>BSCL2</b>   | HMN5A               |          | Oui      | Prédominance des membres supérieurs                                              | 11            | 398  |
| <b>CHCHD10</b> | Non classé          |          | Oui      |                                                                                  | 4             | 149  |
| <b>DCTN1</b>   | HMN7B               |          | Oui      | malformations du cortex cérébral (micropolygyrie, troubles cognitifs, épilepsie) | 32            | 1278 |
| <b>DNAJB2</b>  | Non classé          | Oui      |          |                                                                                  | 10            | 277  |

|                |             |     |                                                                                                               |     |       |
|----------------|-------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| <b>DYNC1H1</b> | HMN CMT2O   | Oui | Malformation du cortex cérébral, atteinte musculaire sélective à l'imagerie                                   | 78  | 4646  |
| <b>FBXO38</b>  | HMN2D       | Oui |                                                                                                               | 22  | 1188  |
| <b>FIG4</b>    | ALS11       | Oui | Scoliose<br>Atteinte motrice proximo-distale parfois asymétrique                                              | 23  | 907   |
| <b>GARS</b>    | HMN5A       | Oui | Prédominance aux membres supérieurs<br>Syndrome pyramidal<br>Atteinte respiratoire                            | 17  | 739   |
| <b>HINT1</b>   | Non classé  | Oui | myotonie dans les muscles de la main<br>HyperCKémie                                                           | 3   | 126   |
| <b>HSPB1</b>   | HMN2B       | Oui | Atteintes motrices pures<br>Signes pyramidaux                                                                 | 3   | 205   |
| <b>HSPB3</b>   | HMN2C       | Oui | Atteintes motrices pures                                                                                      | 1   | 150   |
| <b>HSPB8</b>   | HMN2A       | Oui | Atteintes motrices pures<br>Signes pyramidaux                                                                 | 3   | 196   |
| <b>IGHMBP2</b> | HMN6 SMARD1 | Oui | Faiblesse diaphragmatique et signes respiratoires                                                             | 15  | 993   |
| <b>MYH14</b>   | Non classé  | Oui | Voix rauque, surdité                                                                                          | 42  | 2003  |
| <b>PLEKHG5</b> | HMN4        | Oui |                                                                                                               | 22  | 1083  |
| <b>REEP1</b>   | HMN5B SPG31 | Oui | Prédominance aux membres supérieurs                                                                           | 7   | 208   |
| <b>SETX</b>    | ALS4        | Oui | Syndrome pyramidal                                                                                            | 26  | 2677  |
| <b>SIGMAR1</b> | Non classé  | Oui | Démence<br>Début très précoce                                                                                 | 4   | 223   |
| <b>SLC5A7</b>  | HMN7A       | Oui |                                                                                                               | 9   | 580   |
| <b>SYT2</b>    | Non classé  | Oui |                                                                                                               | 9   | 419   |
| <b>TRPV4</b>   | dSMA        | Oui | Petite taille, atteinte diaphragmatique, troubles respiratoires atteintes des cordes vocales<br>arthrogrypose | 16  | 871   |
| <b>UBQLN2</b>  | ALS15 X-Dom | Oui | Mouvements anormaux, démence                                                                                  | 1   | 624   |
| <b>WARS</b>    | HMN9        | Oui |                                                                                                               | 11  | 471   |
|                |             |     |                                                                                                               | 420 | 23734 |

## C/ Neuropathies héréditaires sensibles

**Table 5 : Gènes pour les HSN dominants**

| Gène        | Classification<br>OMIM | Dominant | Récessif | Signes<br>associés                     | Exons<br>codants | aa  |
|-------------|------------------------|----------|----------|----------------------------------------|------------------|-----|
| <b>ATL1</b> | HSAN1D                 | Oui      |          | Acropathie ulcéro-mutilante, aréflexie | 14               | 558 |
| <b>ATL3</b> | HSAN1F                 | Oui      |          | Acropathie ulcéro-mutilante            | 13               | 541 |

|               |                                      |     |                                                                                  |     |      |
|---------------|--------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------|-----|------|
| <b>DNMT1</b>  | HSAN1E                               | Oui | surdité de<br>perception,<br>neuropathie<br>ulc romutilante,<br>trouble cognitif | 41  | 1632 |
| <b>SCN10A</b> | EPISOD PAIN<br>SYNDROM<br>FAMILIAL 2 | Oui |                                                                                  | 27  | 1956 |
| <b>SCN11A</b> | HSAN7                                | Oui |                                                                                  | 26  | 1791 |
| <b>SPTLC1</b> | HSAN1A                               | Oui | Acropathie<br>ulcéro-<br>mutilante                                               | 15  | 473  |
| <b>SPTLC2</b> | HSAN1C                               | Oui | Acropathie<br>ulcéro-<br>mutilante                                               | 12  | 562  |
|               |                                      |     |                                                                                  | 148 | 7513 |

**Table 6 : Gènes pour les HSN récessifs**

| Gène           | Classification OMIM | Récessif | Signes<br>associés                                                                                                                                      | Exons<br>codants | aa    |
|----------------|---------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|
| <b>CCT5</b>    | Non classé          | Oui      | Paraplégie<br>spastique                                                                                                                                 | 11               | 541   |
| <b>CTDP1</b>   | Non classé          | Oui      | Cataracte<br>congénitale,<br>Dysmorphie<br>Faciale                                                                                                      | 13               | 961   |
| <b>DST</b>     | HSAN6               | Oui      | Dut néonatal<br>hypotonie,<br>difficulté<br>respiratoire et<br>alimentaire                                                                              | 84               | 5 171 |
| <b>FAM134B</b> | HSAN2B              | Oui      |                                                                                                                                                         | 9                | 497   |
| <b>IKBKAP</b>  | HSAN3               | Oui      | dysautonomie                                                                                                                                            | 37               | 1 332 |
| <b>KIF1A</b>   | HSAN2C              | Oui      | Retard mental                                                                                                                                           | 49               | 1 791 |
| <b>NGF</b>     | HSAN5               | Oui      | fréquent sévère<br>Staphylococcus<br>aureus<br>infections de la<br>peau, dents, os<br>suggérant un<br>déficit<br>immunitaire<br>pathogène<br>spécifique | 3                | 241   |
| <b>NTRK1</b>   | HSAN4 - CIPA        | Oui      | Insensibilité à la<br>douleur<br>anhydrose                                                                                                              | 17               | 796   |
| <b>SCN9A</b>   | HSAN2D              | Oui      | Insensibilité à la<br>douleur                                                                                                                           | 27               | 1 977 |

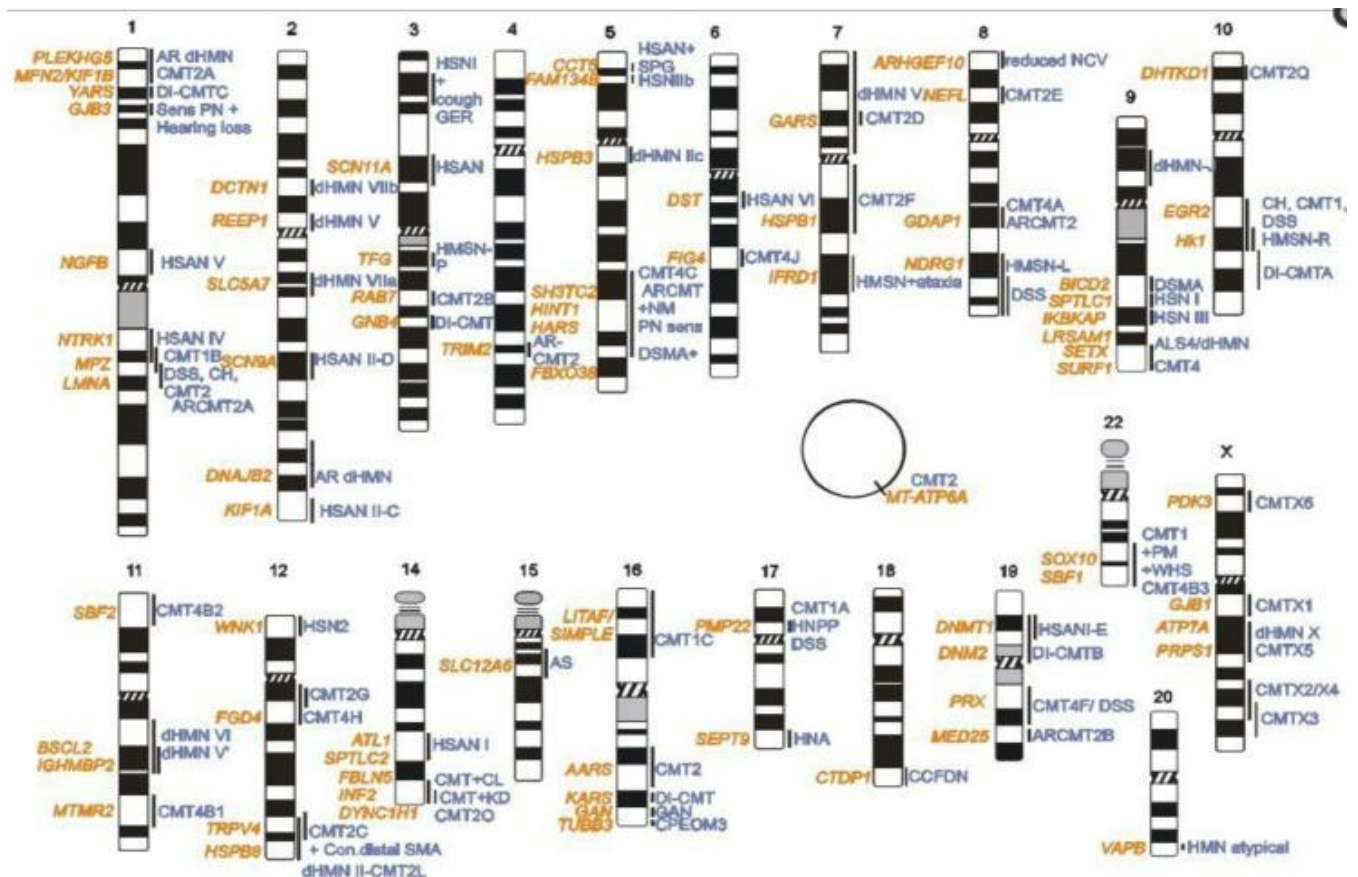
|      |        |     |                                                                                                     |     |       |
|------|--------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| WNK1 | HSAN2A | Oui | Début dans l'enfance<br>amputation des doigts et des orteils dues aux ulcérations et aux infections | 28  | 2 642 |
|      |        |     |                                                                                                     | 278 | 15949 |

## D/ Diverses entrées OMIM

| Table 8 - Divers |            |                     |          |          |      |      |               |        |
|------------------|------------|---------------------|----------|----------|------|------|---------------|--------|
| Gène             | Indication | Classification OMIM | Dominant | Récessif | CMT1 | CMT2 | Exons codants | aa     |
| ARHGEF10         | Divers     | Aucune              | Oui      |          | Oui  |      | 30            | 1 368  |
| DCAF8            | Divers     | GAN2                | Oui      |          |      | Oui  | 14            | 597    |
| FBLN5            | Divers     | ADCL2               | Oui      |          |      |      | 11            | 448    |
| FIG4             | Divers     | YVS Yunis-Varon     |          | Oui      |      |      | 23            | 907    |
| GAN              | Divers     | GAN1                |          | Oui      |      | Oui  | 11            | 597    |
| HINT1            | Divers     | NMAN                |          | Oui      |      | Oui  | 3             | 126    |
| INF2             | Divers     | FSGS5               | Oui      |          | Oui  |      | 12            | 1 249  |
| -SEPT9           | Divers     | HNA                 | Oui      |          |      |      | 11            | 568    |
| SETX             | Divers     | SCAR1               |          | Oui      |      |      | 26            | 2 677  |
| SLC12A6          | Divers     | ACCPN               |          | Oui      |      |      | 25            | 1 150  |
| TRPV4            | Divers     | SPSMA               | Oui      |          |      |      | 16            | 871    |
| Total            |            |                     |          |          |      |      | 182           | 10 558 |

## E/ Gènes et Loci des CMT

Selon Timmerman et coll. 2014 [4]



## Annexe 5 : Tableau CMT2

| CMT2 sous type | Gène            | Chr.     | Mode de transmission         | Protéine                                                          | Particularités cliniques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------|-----------------|----------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CMT 2A1        | KIF1B           | 1p36.22  | AD                           | Kinesin family member 1Bβ                                         | - phénotype classique (Saito et al. 1997)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| CMT 2A2        | MFN2            | 1p36     | AD (CMT2A2A) ou AR (CMT2A2B) | Mitofusin 2                                                       | - Atrophie optique (Züchner et al. 2006)<br>- Surdité (Chung et al. 2006)<br>- Macro phalie (Brockmann et al. 2008)<br>- Anomalies de la substance blanche (Chung et al. 2006; Brockmann et al. 2008)<br>- Syndrome pyramidal / Parapari sie spastique (Del Bo et al. 2008)<br>- Troubles cognitifs (Del Bo et al. 2008)<br>- Lipomatose (Sawyer et al. 2015)<br>- Neuropathie axonale sévère précoce (Nicholson et al. 2008) : transmission AR |
| CMT 2B         | RAB7            | 3q13     | AD                           | RAS-associated protein 7                                          | - Atteinte sensitive ulcéro-mutilante (Houlden et al. 2004)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| CMT2B1         | LMNA            |          | AR                           | Lamin A/C gene                                                    | - phénotype classique (Bouhouche et al. 1999)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| CMT2B2         | MED25           | 19q13.33 | AR                           | Mediator of RNA polymerase II transcription, subunit 25 gene      | - phénotype classique (Leal et al. 2001)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| CMT2C          | TRPV4           | 12q24.11 | AD                           | Transient receptor potentiel cation channel subfamily V, member 4 | - Paralysie diaphragmatique, dyspnée laryngée, stridor (Landour  et al. 2010)<br>- Surdité de perception (Landour  et al. 2010)<br>- paralysie des cordes vocales (Landour  et al. 2010; Chen et al. 2010)<br>- Atrophie musculaire scapulo-péronière (Deng et al. 2010)                                                                                                                                                                        |
| CMT2D          | GARS            | 7p14.3   | AD                           | Glycyl tRNA Synthetase                                            | - Atteinte prédominante des mains avec amyotrophie : loge thénar et 1er interosseux dorsal (Sivakumar et al. 2005)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| CMT2E          | NEFL            | 8p21.2   | AD                           | Neurofilament light chain                                         | - Ataxie et atrophie cérébelleuse (Berciano et al. 2016; Horga et al. 2017)<br>- Surdité, syndrome pyramidal (Horga et al. 2017)<br>- Hyperk ratose (Mersianova et al. 2000)<br>- Tableau de myopathie congénitale (Agrawal et al. 2014)                                                                                                                                                                                                        |
| CMT2F          | HSPB1<br>HSP 27 | 7q11.23  | AD                           | Heat-shock 27-kD protein 1                                        | - Syndrome pyramidal, surdité (Stancanelli et al. 2015)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|               |         |          |          |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------|---------|----------|----------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CMT2G / CMT2P | LRSAM1  | 9q31.3   | AD ou AR | Leucine-rich repeat and sterile alpha motif-containing 1        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- phénotype classique</li> <li>- AR (Guernsey et al. 2010)</li> <li>- AD (Weterman et al. 2012)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| CMT2H         | GDAP1   | 8q21.11  | AR       | Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte sévère et de début précoce</li> <li>- Syndrome pyramidal (Barhoumi et al. 2001)</li> <li>- Paralyse des cordes vocales (Cuesta et al. 2002; Sevilla et al. 2003)</li> <li>- Paralyse diaphragmatique, cyphoscoliose (Birouk et al. 2003; Stojkovic et al. 2004)</li> <li>- Hypersignaux T2 des pédoncules et de la substance blanche cérébelleuse (Al-Ghamdi et al. 2017)</li> </ul> |
| CMT2K         | GDAP1   | 8q21.11  | AD       | Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme plus tardive et moins sévère que la forme récessive (Chung et al. 2008)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| CMT2I/J       | MPZ     | 1q23.3   | AD       | Myelin protein zero                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pupille d'adie (De Jonghe et al. 1999)</li> <li>- Surdité (De Jonghe et al. 1999; Kilfoyle et al. 2006)</li> <li>- Syndrome des jambes sans repos (Kilfoyle et al. 2006)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                           |
| CMT2L         | HSPB8   | 12q24.3  | AD       | Heat-shock 22-kD protein 8                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- phénotype classique ou dHMNI</li> <li>- Myopathie distale myofibrillaire (Ghaoui et al. 2016)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| CMT2M         | DNM2    | 19p13.2  | AD       | Dynamin-2                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMT axonal (Fabrizi et al. 2007) ou intermédiaire (Züchner et al. 2005)</li> <li>- Cataracte précoce (Claeys et al. 2009)</li> <li>- Neutropénie (Claeys et al. 2009)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                              |
| CMT2N         | AARS    | 16q22.1  | AD       | Alanyl-tRNA synthetase                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surdité (McLaughlin et al. 2012)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| CMT2O         | DYNC1H1 | 14q32.31 | AD       | Dynein, cytoplasmic-1, heavy chain-1                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retard de développement moteur, retard de langage, difficultés d'apprentissage (Weedon et al. 2011)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| CMT2Q         | DHTKD1  | 10p14    | AD       | Dehydrogenase E1 and transketolase domains-containing protein 1 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phénotype classique (Xu et al. 2012)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| CMT2R         | TRIM2   | 4q31.3   | AR       | Tripartite motif-containing protein 2                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Début précoce, retard de développement moteur, trachéomalacie, paralysie des cordes vocales (Ylikallio et al. 2013; Pehlivan et al. 2015)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                          |

|        |         |         |          |                                           |                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------|---------|---------|----------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CMT2S  | IGHMBP2 | 11q13.3 | AR       | Immunoglobulin mu-binding protein 2       | - Début précoce <10 ans, retard de développement moteur, scoliose, forme de langue anormale (Cottenie et al. 2014; Schottmann et al. 2015)                                                                                        |
| CMT2T  | MME     | 3q25.2  | AR ou AD | Membrane metalloendopeptidase             | - Phénotype classique (Higuchi et al. 2016)                                                                                                                                                                                       |
| CMT2U  | MARS    | 12q13.3 | AD       | Methionyl-tRNA synthetase                 | - Début tardif après 50 ans (Gonzalez et al. 2013; Hyun et al. 2014)                                                                                                                                                              |
| CMT2V  | NAGLU   | 17q21.2 | AD       | Alpha-N-acetylglucosaminidase             | - Neuropathie douloureuse (Tétreault et al. 2015)                                                                                                                                                                                 |
| CMT2W  | HARS    | 5q31.3  | AD       | Histidyl-tRNA synthetase                  | - Phénotype classique (Safka Brozkova et al. 2015)                                                                                                                                                                                |
| CMT2X  | SPG11   | 15q21.1 | AR       | Spastic paraplegia 11                     | - Cyphoscoliose, tremblement (Montecchiani et al. 2016)<br>- Dysfonction vésicale (Montecchiani et al. 2016)<br>- Troubles cognitifs modérés et corps calleux fin (Montecchiani et al. 2016)                                      |
| CMT2Y  | VCP     | 9p13.3  | AD       | Valosin-containing protein                | - Scapula alata (Jerath et al. 2015)<br>- Cas familiaux de maladie de Paget, myosite à inclusion, sclérose latérale amyotrophique, dégénérescence lobaire fronto-temporale (Gonzalez et al. 2014; Jerath et al. 2015)             |
| CMT2Z  | MORC2   | 22q12.2 | AD       | MORC Family CW-type zinc finger protein 2 | - Syndrome pyramidal (Vucic et al. 2003)<br>- Dysphonie spasmodique (Vucic et al. 2003)<br>- Troubles des apprentissages (Albulym et al. 2016)<br>- Rétinite pigmentaire (Albulym et al. 2016)<br>- Surdité (Sevilla et al. 2016) |
| CMT2CC | NEFH    | 22q12.2 | AD       | Neurofilament protein, heavy polypeptide  | - Phénotype classique (Rebelo et al. 2016)                                                                                                                                                                                        |
| CMT2DD | ATP1A1  | 1p13.1  | AD       | ATPase Na+/K+ Transportin G Alpha1        | - Phénotype classique (Lassuthova et al. 2018)                                                                                                                                                                                    |

## Annexe 6 : Fiches renseignements et prescriptions CMT

### Fiches de renseignements pour demandes d'études génétiques

#### NEUROPATHIES PERIPHERIQUES HEREDITAIRES

**FICHE A JOINDRE OBLIGATOIREMENT AU PRELEVEMENT, A L'ARBRE GENEALOGIQUE ET AU CONSENTEMENT SIGNEMERCI**

**NOM DE LA FAMILLE:**

**Nom du Médecin Référent :**

**NOM DU PATIENT:**

**Nom de jeune fille:**

**Prénom:**

**Sexe:** M - F

**Date de naissance:**

**Origine géographique:**

**Origine ethnique:**

**Mode de transmission:** A.D. A.R. liée à l'X Sporadique

**Consanguinité:** O - N

**Age de début des troubles:**

**Déficit moteur:** Mb.Inf.G: Prox - Dist

Mb.Inf.D: Prox - Dist

Mb.Sup.G: Prox - Dist

Mb. Sup.D: Prox - Dist

**Déficit sensitif:** Mb.Inf : O - N Mb.Sup : O - N

**Abolition des ROT:** achilléens: O - N

**Atteinte du S.N autonome:** O - N

rotuliens: O - N mb sup: O - N

**Déformations pieds:** creux - plats - autre :

**Déformations mains:** O - N

**Scoliose:** O - N

**Insuffisance respiratoire:** O - N

**Anomalie ophtalmologique ou atteinte des nerfs crâniens:**

**Retentissement fonctionnel:**

marche normale sans aide

marche anormale avec aide

marche anormale sans aide

fauteuil roulant

**PARTICULARITES CLINIQUES:**

**ELECTROPHYSIOLOGIE:**

**EMNG :** Vitesse de conduction motrice du nerf médian : D= G=

Remarques EMNG :

**Biopsie:** O - N

**PEA:** O - N

**DIAGNOSTIC RETENU:**

**CMT** démyélinisant- axonal - intermédiaire

**AD - AR - LX - Sporadique**

**Diagnostics moléculaires faits:**

**En cours:**

**Adressé au labo de**

**pour tester :**

## Fiche de renseignements pour les CMT Spinaux - dHMN

### NEUROPATHIES HEREDITAIRES MOTRICES DISTALES (dHMN) (autres dénominations : CMT spinaux ou amyotrophie spinale distale)

**FICHE A JOINDRE OBLIGATOIREMENT  
AU PRELEVEMENT, A L'ARBRE GENEALOGIQUE ET AU CONSENTEMENT SIGNE**

**NOM DU PATIENT:**

**Nom du Médecin Référent :**

**Prénom:**

**Nom de jeune fille:**

**Date de naissance:**

**Sexe: M - F**

**(famille de référence: )**

**Origine géographique:**

**Origine ethnique:**

**Age de début des troubles:**

**Localisation du déficit moteur inaugural :**

- |         |            |              |
|---------|------------|--------------|
| - MID ? | - distal ? | - proximal ? |
| - MIG ? | - distal ? | - proximal ? |
| - MSD ? | - distal ? | - proximal ? |
| - MSC ? | - distal ? | - proximal ? |

**Atteinte sensitive clinique : Oui ? Non ?**

**Réflexes vifs : Oui ? Non ?**

**Atteinte des membres supérieurs prédominante : Oui ? Non ?**

**Signes associés:**

- spasticité ?
- atteinte des cordes vocales ?
- atteinte diaphragmatique ?
- atteinte faciale ?
- autre :

#### **ELECTROPHYSIOLOGIE:**

- |                                          |                                             |                           |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|
| - examen de détection :                  | syndrome neurogène ?                        | syndrome myogène ?        |
| - VCN (vitesse de conduction nerveuse) : | processus axonal ?                          | processus démyélinisant ? |
|                                          | potentiels sensitifs : normaux ? anormaux ? |                           |

**Mode de transmission retenu: AD ? AR ? LX ? Cas sporadique ?**

**Consanguinité: Oui ? Non ?**

**Partie réservée au laboratoire:**

**Analyses moléculaires effectuées:**

**Encours:**

**Adressé au labo de**

**pour tester :**

## Fiches de prescription des analyses génétiques :

### Identité du patient :

Nom de Famille :

Prénom :

Nom d'épouse :

Date de naissance :

Date de prélèvement :

Dossier et prescription discutée en RCP : OUI ☐ NON ☐

☞ La liste des gènes n'est pas limitative, consultez votre laboratoire.

☞ Le recours aux panels en première intention n'est pas recommandé pour les patients sans contexte familial et dont la neuropathie a débuté après 60 ans.

### Prescription ciblée

- ☐ Duplication CMT1A (B500)
- ☐ Connexine 32 (GJB1) (2 x N906)
- ☐ P0 (MPZ) (5 x N906)
- ☐ Mitofusine 2 (MFN2) (N350)
- ☐ Recherche de mutation familiale (joindre courrier) (B500)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                  |                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Panel CMT1 - Formes sensitivo-motrices démyélinisantes ou intermédiaires (VCM MSup &lt; 40 m/s)</b><br>AARS, DNM2, EGR2, FBLN5, FGD4, FIG4, GDAP1, GJB1, GNB4, HK1, INF2, KARS, LITAF, MPZ, MTMR2, NDRG1, NEFL, PLEKHG5, PMP2, PMP22, PRX, SBF1, SBF2, SH3TC2, SURF1, YARS.                                 | <input type="checkbox"/><br>N351 | <input type="checkbox"/><br>N352<br>les 2 |
| <b>Panel CMT2 – Formes sensitivo-motrices axonales</b><br>AARS, AIFM1, ATP1A1, DHTKD1, DNAJB2, DNM2, DYNC1H1, GARS, GDAP1, GJB1, GNB4, HARS, HSPB1, HSPB8, IGHMBP2, INF2, KARS, KIF1B, KIF5A, LMNA, LRSAM1, MARS, MFN2, MME, MORC2, MPZ, NEFH, NEFL, PDK3, PLEKHG5, PRPS1, RAB7A, TFG, TRIM2, TRPV4, VCP, YARS | <input type="checkbox"/><br>N352 |                                           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Panel dHMN – Formes distales motrices pures ('CMT spinal', dSMA)</b><br>AARS, ATP7A, BICD2, BSCL2, CHCHD10, DCTN1, DNAJB2, DYNC1H1, FBXO38, FIG4, GARS, HINT1, HSPB1, HSPB3, HSPB8, IGHMBP2, MYH14, PLEKHG5, REEP1, SETX, SIGMAR1, SLC5A7, SYT2, TRPV4, UBQLN2, WARS | <input type="checkbox"/><br>N351 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|

|                                                                                                                                                                   |                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Panel HSN – Formes sensibles pures</b><br>ATL1, ATL3, CCT5, CTDP1, DNMT1, DST, FAM134B, IKBKAP, KIF1A, NGF, NTRK1, SCN9A, SCN10A, SCN11A, SPTLC1, SPTLC2, WNK1 | <input type="checkbox"/><br>N351 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|

Cotations : B500 (135€) - N906 (RIHN 340=91,8€) - N350 (RIHN 3270=882,9€)  
N351 (RIHN 5570=1503,9€) - N352 (RIHN 8170=2205,9€)

JOINDRE OBLIGATOIREMENT LES ELEMENTS HABITUELS  
(arbre, consentement, renseignements cliniques / courrier médical)

## Annexe 7: Echelles d'évaluation

Certaines échelles telles que CMTNS et ONLS n'ont pas été validées dans toutes les langues.

### 1/ CMT neuropathy score (CMTNS) :

Selon Murphy et coll. [9]

CMT neuropathy score – Version 2.

| Parameter                                | 0       | 1                                                    | 2                                                     | 3                                                             | 4                                                                  |
|------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Sensory symptoms *                       | None    | Symptoms below or at ankle bones                     | Symptoms up to the distal half of the calf            | Symptoms up to the proximal half of the calf, including knee  | Symptoms above knee (above the top of the patella)                 |
| Motor symptoms (legs) †                  | None    | Trips, catches toes, slaps feet<br>Shoe inserts      | Ankle support or stabilization (AFOs) Foot surgery ‡  | Walking aids (cane, walker)                                   | Wheelchair                                                         |
| Motor symptoms (arms)                    | None    | Mild difficulty with buttons                         | Severe difficulty or unable to do buttons             | Unable to cut most foods                                      | Proximal weakness (affect movements involving the elbow and above) |
| Pinprick sensibility *§                  | Normal  | Decreased below or at ankle bones                    | Decreased up to the distal half of the calf           | Decreased up to the proximal half of the calf, Including knee | Decreased above knee (above the top of the patella)                |
| Vibration/                               | Normal  | Reduced at great toe                                 | Reduced at ankle                                      | Reduced at knee (tibial tuberosity)                           | Absent at knee and ankle                                           |
| Strength (legs) ¶                        | Normal  | 4+, 4, or 4- on foot dorsiflexion or plantar flexion | ≤3 on foot dorsiflexion or ≤3 on foot plantar flexion | ≤3 on foot dorsiflexion and ≤3 on plantar flexion             | Proximal weakness                                                  |
| Strength (arms) ¶                        | Normal  | 4+, 4, or 4- on intrinsic hand muscles **            | ≤3 on intrinsic Hand muscles **                       | ≤5 on wrist extensors                                         | Weak above elbow                                                   |
| Ulnar CMAP                               | ≥6 mV   | 4–5.9 mV                                             | 2–3.9 mV                                              | 0.1–1.9 mV                                                    | Absent                                                             |
| (median)                                 | (≥4 mV) | (2.8–3.9)                                            | (1.2–2.7)                                             | (0.1–1.1)                                                     | (absent)                                                           |
| Radial SAP amplitude, antidromic testing | ≥15 µV  | 10–14.9 µV                                           | 5–9.9 µV                                              | 1–4.9 µV                                                      | <1 µV                                                              |

AFO, ankle-foot orthoses; CMAP, compound muscle action potential; SAP, sensory action potential.

\* Use the picture below to discriminate the level of the symptoms.

<sup>†</sup> Uses aid most of the time. The patient was prescribed to wear/use or should be wearing/using the aid in the examiner's opinion (see written instructions, Table S2).

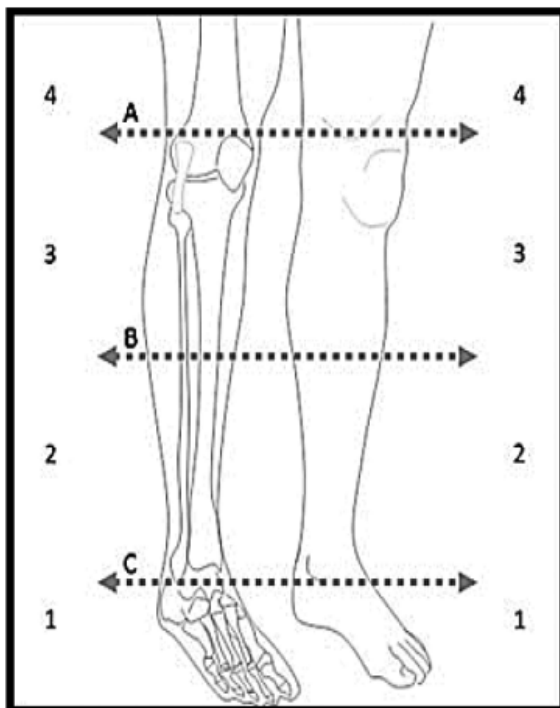
<sup>‡</sup> See written instructions for details of eligible foot surgery.

<sup>§</sup> Abnormal if patient says it is definitely decreased compared to a normal reference point.

<sup>||</sup> Use Rydel-Seiffer tuning fork. Definition of normal:  $\geq 5$ .

<sup>¶</sup> Limb strength scores refer to MRC grade.

<sup>\*\*</sup> Intrinsic hand muscles strength assessment: test only abductor pollicis brevis (APB) and first dorsal interosseus (FDI), then choose the stronger to give the score.



## CMTNS spoken instructions

---

### Sensory loss

Do you have loss of feeling anywhere in your feet or legs? If so, does the loss of feeling extend above your toes?

Do they extend above the ankle?

Please identify the point on this drawing of the leg where the sensation becomes normal or nearly normal.

Are these symptoms constant (present all the time), present most of your daytime, less than one-half of the daytime, or just occasional? Daytime is defined as time between getting up and going to bed.

### Motor symptoms (legs)

Do you have weakness in your legs or feet?

Do you ever trip over your toes/feet or turn or sprain your ankles? Do your feet slap when you walk?

Do you wear shoe inserts/insoles (below the ankle)?

Do you wear braces, splints, or equivalent type of orthotics that extend above your ankle?

Have the above ankle orthotics described above ever been prescribed or suggested by healthcare professionals? Have you had surgery on your feet or ankles?

If so, do you know if the surgery involved fusion of bones, a transfer of tendons, heel cord lengthening, or lowering of the arch?

Do you use a cane, stick, or walker to help you walk most of the time outside the home? Do you use a wheelchair most of the time because of weakness?

### Motor symptoms (arms)

Do you have difficulty with buttoning clothes (standard shirt buttons)? If yes, are the difficulties mild or severe (severe includes unable)?

Can you cut most food including meat and pizza with normal utensils?

Do you have difficulty with activities that require extending or flexing your arms or activities using the upper arms?

---

## 2/ Auto-questionnaire DN4

### QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

**QUESTION 1 :** la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

|                                  | Oui                      | Non                      |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Brûlure                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Sensation de froid douloureux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Décharges électriques         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**QUESTION 2 :** la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

|                     | Oui                      | Non                      |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| 4. Fourmillements   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Picotements      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Engourdissements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Démangeaisons    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**QUESTION 3 :** la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

|                             | Oui                      | Non                      |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 8. Hypoesthésie au tact     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Hypoesthésie à la piqure | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**QUESTION 4 :** la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

|                   | Oui                      | Non                      |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| 10. Le frottement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

OUI = 1 point

NON = 0 point

**Score du Patient : /10**

### MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D *et al.* Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57.

### 3/ Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS)

Name: \_\_\_\_\_  
Date: \_\_\_\_\_

#### Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)

**Instructions:** The examiner should question **and** observe the patient in order to determine the answers to the following questions. Note should be made of any other disorder other than peripheral neuropathy which limits function at the foot of the page.

#### ARM SCALE

Does the patient have any symptoms in their hands or arms, eg tingling, numbness or weakness? Yes ☐ No ☐  
(if "no", please go to "legs" section)

| Is the patient affected in their ability to:                                                             | Not affected                 | Affected but not prevented  | Prevented                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|
| Wash and brush their hair                                                                                | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>                |
| Turn a key in a lock                                                                                     | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>                |
| Use a knife and fork together (or spoon, if knife and fork not used)                                     | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>                |
| Do or undo buttons or zips                                                                               | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>                |
| Dress the upper part of their body excluding buttons or zips                                             | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>                |
| If all these functions are prevented can the patient make purposeful movements with their hands or arms? | Yes <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> | Not applicable <input type="checkbox"/> |

#### Arm Grade

- 0=Normal  
1=Minor symptoms in one or both arms but not affecting any of the functions listed  
2=Disability in one or both arms affecting but not preventing any of the functions listed  
3=Disability in one or both arms preventing at least one but not all functions listed  
4=Disability in both arms preventing all functions listed but purposeful movement still possible  
5=Disability in both arms preventing all purposeful movements

SCORE= \_\_\_\_\_

#### LEG SCALE

|                                                                                                                        | Yes                      | No                       | Not applicable                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Does the patient have difficulty running or climbing stairs?                                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                    |
| Does the patient have difficulty with walking?                                                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                    |
| Does their gait look abnormal?                                                                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                    |
| How do they mobilise for about 10 metres (ie 33 feet)?                                                                 |                          |                          |                                                             |
| Without aid                                                                                                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                    |
| With one stick or crutch or holding to someone's arm                                                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                    |
| With two sticks or crutches or one stick or crutch holding onto someone's arm or frame                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                    |
| With a wheelchair                                                                                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                    |
| If they use a wheelchair, can they stand and walk 1 metre with the help of one person?                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                    |
| If they cannot walk as above are they able to make some purposeful movements of their legs, eg reposition legs in bed? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                    |
| Does the patient use <b>ankle foot orthoses/braces?</b> (please circle)                                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> If yes: (please circle) right/left |

#### Leg grade

- 0=Walking/climbing stairs/running not affected  
1=Walking/climbing stairs/running is affected, but gait does not look abnormal  
2=Walks independently but gait looks abnormal  
3=Requires unilateral support to walk 10 metres (stick, single crutch, one arm)  
4=Requires bilateral support to walk 10 metres (sticks, crutches, crutch and arm, frame)  
5=Requires wheelchair to travel 10 metres but able to stand and walk 1 metre with the help of one person  
6=Restricted to wheelchair, unable to stand and walk 1 metre with the help of one person, but able to make some purposeful leg movements  
7=Restricted to wheelchair or bed most of the day, unable to make any purposeful movements of the legs

SCORE= \_\_\_\_\_

Overall Neuropathy Limitation Scale=arm scale (range 0 to 5)+leg scale (range 0 to 7);  
(range: 0 (no disability) to 12 (maximum disability))

TOTAL SCORE= \_\_\_\_\_

Is there any disorder, other than peripheral neuropathy, which affects the above functions Yes ☐ No ☐  
If yes please describe:

#### 4/ RODS: Rasch-built Overall Disability Scale

Permet l'évaluation de l'incapacité fonctionnelle dans les neuropathies dysimmunes.

Selon Nes et coll. en 2011 [186].

|                                               | Impossible | Avec<br>difficulté | Sans<br>difficulté |
|-----------------------------------------------|------------|--------------------|--------------------|
| Lire un journal ou un livre                   | 0          | 1                  | 2                  |
| Manger                                        | 0          | 1                  | 2                  |
| Se laver les dents                            | 0          | 1                  | 2                  |
| Se laver la partie supérieure du corps        | 0          | 1                  | 2                  |
| S'asseoir sur un toilette                     | 0          | 1                  | 2                  |
| Faire un sandwich                             | 0          | 1                  | 2                  |
| S'habiller pour la partie supérieure du corps | 0          | 1                  | 2                  |
| Se laver la partie inférieure du corps        | 0          | 1                  | 2                  |
| Déplacer une chaise                           | 0          | 1                  | 2                  |
| Tourner une clef dans une serrure             | 0          | 1                  | 2                  |
| Aller chez son médecin                        | 0          | 1                  | 2                  |
| Prendre une douche                            | 0          | 1                  | 2                  |
| Faire la vaisselle                            | 0          | 1                  | 2                  |
| Faire les magasins                            | 0          | 1                  | 2                  |
| Attraper un objet (ex : une balle)            | 0          | 1                  | 2                  |
| Se pencher et ramasser un objet               | 0          | 1                  | 2                  |
| Monter une volée de marches                   | 0          | 1                  | 2                  |
| Prendre les transports en commun              | 0          | 1                  | 2                  |
| Marcher et éviter les obstacles               | 0          | 1                  | 2                  |
| Marcher à l'extérieur moins d'un kilomètre    | 0          | 1                  | 2                  |
| Transporter des objets lourds                 | 0          | 1                  | 2                  |
| Danser                                        | 0          | 1                  | 2                  |
| Se tenir debout longtemps                     | 0          | 1                  | 2                  |
| Courir                                        | 0          | 1                  | 2                  |
|                                               |            |                    |                    |
| <b>Total</b>                                  |            |                    | /48                |
|                                               |            |                    | /100               |

| Tableau d'équivalence |           |  |           |           |
|-----------------------|-----------|--|-----------|-----------|
| Score /48             | Score/100 |  | Score /48 | Score/100 |
| 0                     | 0         |  | 25        | 46        |
| 1                     | 6         |  | 26        | 47        |
| 2                     | 11        |  | 27        | 48        |
| 3                     | 14        |  | 28        | 50        |
| 4                     | 16        |  | 29        | 51        |
| 5                     | 19        |  | 30        | 52        |
| 6                     | 21        |  | 31        | 54        |
| 7                     | 22        |  | 32        | 55        |
| 8                     | 24        |  | 33        | 57        |
| 9                     | 26        |  | 34        | 58        |
| 10                    | 27        |  | 35        | 60        |
| 11                    | 28        |  | 36        | 61        |
| 12                    | 30        |  | 37        | 63        |
| 13                    | 31        |  | 38        | 65        |
| 14                    | 32        |  | 39        | 67        |
| 15                    | 34        |  | 40        | 69        |
| 16                    | 35        |  | 41        | 71        |
| 17                    | 36        |  | 42        | 73        |
| 18                    | 37        |  | 43        | 76        |
| 19                    | 39        |  | 44        | 80        |
| 20                    | 40        |  | 45        | 83        |
| 21                    | 41        |  | 46        | 88        |
| 22                    | 42        |  | 47        | 93        |
| 23                    | 43        |  | 48        | 100       |
| 24                    | 45        |  |           |           |

## 5/ Échelle MRC (Medical research council of Great Britain)

Classification internationale qui permet de coter le déficit moteur sur une échelle de 0 à 5.

- 5. Force normale
- 4. Capacité de lutter contre la pesanteur et contre une résistance
- 3. Capacité de lutter contre la pesanteur mais non contre une résistance
- 2. Possibilité de mouvement, une fois éliminée la pesanteur
- 1. Ébauche de mouvement
- 0. Aucun mouvement

## Annexe 8: Traitements déconseillés

| Traitement de Toxicité certaine sur les CMT                                                                                                                                                                       | Traitement de Toxicité modérée sur les CMT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Traitement de Toxicité incertaine ou mineur sur les CMT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Absence de risque mis en évidence malgré les présomptions                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Vincristine: Weimer et coll.2006 [178].</p> <p>Taxanes, Thalidomide: Chaudhry et coll. en 2003(274)</p> <p>Alcaloïdes</p> <p>Sels de platine : Chaudhry et coll. 2003 [274], Yerushalmi et coll. 2007[275]</p> | <p>Weimer et coll. en 2006 [178] proposent dans cette catégorie les molécules suivantes :</p> <p>Amiodarone</p> <p>Bortezomib (velcade)</p> <p>Cisplatine, carboplatine,</p> <p>Oxaliplatine</p> <p>Colchicine</p> <p>Dapsone</p> <p>Didanosine</p> <p>Dichloroacetate</p> <p>Disulfiram</p> <p>Sels d'or</p> <p>Leflunomide</p> <p>Linezolid</p> <p>Metronidazole/misonidazole</p> <p>Nitrofurantoïne</p> <p>Oxyde nitrique</p> <p>Perhexiline</p> <p>Pyridoxine</p> <p>Stavudine (d4T)</p> <p>Suramin</p> <p>Tacrolimus (FK506, ProGraf)</p> <p>Taxoids (Paclitaxel, Docetaxel)</p> <p>Thalidomide</p> <p>Zalcitabine</p> | <p>Weimer et coll.2006[178]</p> <p>5-Fluoracil</p> <p>Adriamycin</p> <p>Almitrine</p> <p>Chloroquine</p> <p>Cytarabine</p> <p>Cyclosporin A</p> <p>Ethambutol</p> <p>Etoposide (VP-16)</p> <p>Gemcitabine</p> <p>Griseofulvin</p> <p>Hexamethylmelamine</p> <p>Hydralazine</p> <p>Ifosphamide</p> <p>Infliximab</p> <p>Isoniazid</p> <p>Mefloquine</p> <p>Penicillamine</p> <p>Penicillin — high IV doses</p> <p>Phenytoin</p> <p>Podophyllin resin</p> <p>Sertraline (Zoloft)</p> <p>Statines: Maghsoodi et coll.2017[276]</p> <p>Zimeldine</p> <p>α-Interferon</p> | <p>Weimer et col.2006 [178] :</p> <p>Allopurinol</p> <p>Amitriptyline</p> <p>Chloramphenicol</p> <p>Chlorprothixene</p> <p>Cimetidine</p> <p>Clioquinil</p> <p>Clofibrate</p> <p>Enalapril</p> <p>Fluoroquinolones</p> <p>Gabapentine</p> <p>Gluthethimide</p> <p>Lithium</p> <p>Phenelzine</p> <p>Propafenone</p> <p>Sulfonamides</p> <p>Sulphasalazine</p> |

## Liste des abréviations

|          |                                                 |
|----------|-------------------------------------------------|
| AD       | Autosomique Dominant                            |
| ALD      | Affection de Longue Durée                       |
| AMM      | Autorisation de Mise sur le Marché              |
| APA      | Aide personnalisée à l'autonomie                |
| AR       | Autosomique Récessif                            |
| CCAS     | Centre communal d'actions sociales              |
| CMT      | Charcot-Marie-Tooth                             |
| CMTI     | CMT de forme intermédiaire                      |
| CPK      | Créatine Phospho Kinase                         |
| Et col   | Et collaborateurs                               |
| ENMG     | Electroneuromyogramme                           |
| Filnemus | Filière neuromusculaire                         |
| HAS      | Haute Autorité de Soins                         |
| IAH      | Indexe d'apnées hypopnées                       |
| IMC      | Indice de Masse Corporelle                      |
| IRM      | Imagerie par Résonance Magnétique               |
| LMD      | Latence motrice distale                         |
| MDPH     | Maison départementale des personnes handicapées |
| MPR      | Médecine Physique et Réadaptation               |
| ME       | Microscopie électronique                        |
| NIS      | Neuropathy Impairment Score                     |
| OMIM     | Online Mendelian Inheritance in Man             |
| PGAM     | Potentiel global d'action moteur                |
| PNDS     | Protocole National de Diagnostic et de Soins    |
| SAHOS    | Syndrome d'apnées hypopnées du sommeil          |
| SJRS     | Syndrome des jambes sans repos                  |
| SLA      | Sclérose latérale amyotrophique                 |
| TDM      | Tomodensitométrie                               |
| VCN      | Vitesses de conduction nerveuses                |
| VCNM     | Vitesses de conduction nerveuses motrices       |
| VCNS     | Vitesses de conduction nerveuses sensibles      |

## Références bibliographiques citées dans le texte

1. Braathen GJ, Sand JC, Lobato A, Høyer H, Russell MB. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth in the general population. *Eur J Neurol.* janv 2011; 18(1):39-48.
2. Braathen GJ. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2012 ; ( 193): iv-22.
3. Barreto LCLS, Oliveira FS, Nunes PS, de França Costa IMP, Garcez CA, Goes GM, Neves EL, de Souza Siqueira Quintans J, de Souza Araújo AA. Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology.* 2016; 46(3):157-65.
4. Timmerman V, Strickland AV, Züchner S. Genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) Disease within the Frame of the Human Genome Project Success. *Genes.* 22 janv 2014; 5(1):13-32.
5. Timmerman V, De Jonghe P, Ceuterick C, De Vriendt E, Löfgren A, Nelis E, Warner LE, Lupski JR, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Novel missense mutation in the early growth response 2 gene associated with Dejerine-Sottas syndrome phenotype. *Neurology.* 10 juin 1999; 52(9):1827-32.
6. Saporta ASD, Sottile SL, Miller LJ, Feely SME, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol.* janv 2011; 69(1):22-33.
7. Sivera R, Sevilla T, Vélchez JJ, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, Vázquez JF, Muelas N, Bataller L, Millán JM, Palau F, Espinós C. Charcot-Marie-Tooth disease : genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. *Neurology.* 29 oct 2013; 81(18):1617-25.
8. Manganelli F, Tozza S, Pisciotta C, Bellone E, Iodice R, Nolano M, Geroldi A, Capponi S, Mandich P, Santoro L. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes in a Southern Italy population. *J Peripher Nerv Syst JPNS.* déc 2014;19(4):292-8.
9. Murphy SM, Herrmann DN, McDermott MP, Scherer SS, Shy ME, Reilly MM, Pareyson D. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst JPNS.* sept 2011 ; 16(3) :191-8.
10. Langlais T, Leonard J-C, Ursu C, Morin C. [Charcot-Marie-Tooth disease associated with hip dysplasia in an adolescent]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* juill 2017;24(7):675-81.
11. Souayah N, Seltzer WK, Brannagan TH, Chin RL, Sander HW. Rare myelin protein zero sequence variant in late onset CMT1B. *J Neurol Sci.* 15 déc 2007; 263(1-2):177-9.
12. Klein CJ, Duan X, Shy ME. Inherited neuropathies: clinical overview and update. *Muscle Nerve.* oct 2013;48(4):604-22.
13. Kazamel M, Boes CJ. Charcot Marie Tooth disease (CMT): historical perspectives and evolution. *J Neurol.* 2015; 262(4):801-5.
14. Vallat J-M, Mathis S, Funalot B. The various Charcot-Marie-Tooth diseases. *Curr Opin Neurol.* oct 2013; 26(5):473-80.
15. Gudmundsson B, Olafsson E, Jakobsson F, Lúthvígsson P. Prevalence of symptomatic Charcot-Marie-Tooth disease in Iceland: a study of a well-defined population. *Neuroepidemiology.* 2010; 34(1):13-7.
16. Cottalorda J, Violas P, Seringe R, French Society of Pediatric Orthopaedics. Neuro-orthopaedic evaluation of children and adolescents: a simplified algorithm. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR.* oct 2012; 98(6 Suppl):S146-153.
17. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain J Neurol.* juin 1980 ; 103(2) :259-80.
18. Kuhlensäumer G, Young P, Hünermund G, Ringelstein B, Stögbauer F. Clinical features and molecular genetics of hereditary peripheral neuropathies. *J Neurol.* déc 2002; 249(12):1629-50.
19. Ribiere C, Bernardin M, Sacconi S, Delmont E, Fournier-Mehouas M, Rauscent H, Benchortane M, Staccini P, Lantéri-Minet M, Desnuelle C. Pain assessment in Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *Ann Phys Rehabil Med.* avr 2012; 55(3):160-73.
20. Pazzaglia C, Vollono C, Ferraro D, Viridis D, Lupi V, Le Pera D, Tonali P, Padua L, Valeriani M. Mechanisms of neuropathic pain in patients with Charcot-Marie-Tooth 1 A: a laser-evoked potential study. *Pain.* mai 2010;149(2):379-85.

21. Padua L, Cavallaro T, Pareyson D, Quattrone A, Vita G, Schenone A. Charcot-Marie-Tooth and pain: correlations with neurophysiological, clinical, and disability findings. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* juin 2008;29(3):193-4.
22. Padua L, Aprile I, Cavallaro T, Commodari I, La Torre G, Pareyson D, Quattrone A, Rizzuto N, Vita G, Tonali P, Schenone A. Variables influencing quality of life and disability in Charcot Marie Tooth (CMT) patients: Italian multicentre study. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* déc 2006;27(6):417-23.
23. Berciano J, Gallardo E, García A, Pelayo-Negro AL, Infante J, Combarros O. New insights into the pathophysiology of pes cavus in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. *J Neurol.* sept 2011;258(9):1594-602.
24. Daher YH, Lonstein JE, Winter RB, Bradford DS. Spinal deformities in patients with Charcot-Marie-tooth disease. A review of 12 patients. *Clin Orthop.* janv 1986;(202):219-22.
25. Hensinger RN, MacEwen GD. Spinal deformity associated with heritable neurological conditions: spinal muscular atrophy, Friedreich's ataxia, familial dysautonomia, and Charcot-Marie-Tooth disease. *J Bone Joint Surg Am.* janv 1976;58(1):13-24.
26. Walker JL, Nelson KR, Heavilon JA, Stevens DB, Lubicky JP, Ogden JA, VandenBrink KA. Hip abnormalities in children with Charcot-Marie-Tooth disease. *J Pediatr Orthop.* févr 1994;14(1):54-9.
27. Chan G, Bowen JR, Kumar SJ. Evaluation and treatment of hip dysplasia in Charcot-Marie-Tooth disease. *Orthop Clin North Am.* avr 2006 ; 37(2) :203-209, vii.
28. Hadianfard MJ, Ashraf A. Hip dysplasia associated with a hereditary sensorimotor polyneuropathy mimics a myopathic process. *Ann Indian Acad Neurol.* juill 2012;15(3):211-3.
29. Volken JJ, Buchard P, Gerster JC. [Rapid destructive coxarthrosis and Charcot-Marie-Tooth disease. Apropos of 3 cases]. *Rev Rhum Ed Francaise* 1993. sept 1993;60(7-8):538-9.
30. Novais EN, Kim Y-J, Carry PM, Millis MB. Periacetabular Osteotomy Redirects the Acetabulum and Improves Pain in Charcot-Marie-Tooth Hip Dysplasia With Higher Complications Compared With Developmental Dysplasia of the Hip. *J Pediatr Orthop.* déc 2016;36(8):853-9.
31. Kumar SJ, Marks HG, Bowen JR, MacEwen GD. Hip dysplasia associated with Charcot-Marie-Tooth disease in the older child and adolescent. *J Pediatr Orthop.* oct 1985;5(5):511-4.
32. Sagliocco L, Orlandi G, Calabrese R, Pellegrinetti A, Baglini O, Castelli F, Baldinotti F, Sartucci F. Electrodiagnostic evidence of phrenic nerve demyelination in Charcot-Marie-Tooth disease 1A. *Am J Phys Med Rehabil.* oct 2003; 82(10):754-9.
33. Dyck PJ, Litchy WJ, Minnerath S, Bird TD, Chance PF, Schaid DJ, Aronson AE. Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis. *Ann Neurol.* mai 1994; 35(5):608-15.
34. Dzierwas R, Waldmann N, Böntert M, Hor H, Müller T, Okegwo A, Ringelstein EB, Young P. Increased prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: a case control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 2008 ; 79(7) :829-31.
35. Boentert M, Knop K, Schuhmacher C, Gess B, Okegwo A, Young P. Sleep disorders in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mars 2014; 85(3):319-25.
36. Shy ME. Obstructive sleep apnoea and CMT1A: answers and more questions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 2008;79(7):743-4.
37. Gemignani F, Marbini A, Di Giovanni G, Salih S, Terzano MG. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 with restless legs syndrome. *Neurology.* 23 mars 1999; 52(5):1064-6.
38. Iannaccone S, Quattrini A, Sferrazza B, Ferini-Strambi L. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 with restless legs syndrome. *Neurology.* 22 févr 2000; 54(4):1013-4.
39. Kilfoyle DH, Dyck PJ, Wu Y, Litchy WJ, Klein DM, Dyck PJB, Kumar N, Cunningham JM, Klein CJ. Myelin protein zero mutation His39Pro: hereditary motor and sensory neuropathy with variable onset, hearing loss, restless legs and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2006;77(8):963-6.
40. Tang B-S, Luo W, Xia K, Xiao J-F, Jiang H, Shen L, Tang JG, Zhao GH, Cai F, Pan Q, Dai HP, Yang QD, Xia JH, Evgrafov OV. A new locus for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2L) maps to chromosome 12q24. *Hum Genet.* mai 2004;114(6):527- 33.
41. Rance G, Ryan MM, Bayliss K, Gill K, O'Sullivan C, Whitechurch M. Auditory function in children with Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain J Neurol.* mai 2012;135(Pt 5):1412-22.

42. Starr A, Michalewski HJ, Zeng F-G, Fujikawa-Brooks S, Linthicum F, Kim CS, Winnier D, Keats B. Pathology and physiology of auditory neuropathy with a novel mutation in the MPZ gene (Tyr145->Ser). *Brain J Neurol.* juill 2003;126(Pt 7):1604-19.
43. Kabzińska D, Korwin-Piotrowska T, Drechsler H, Drac H, Hausmanowa-Petrusewicz I, Kocharński A. Late-onset Charcot-Marie-Tooth type 2 disease with hearing impairment associated with a novel Pro105Thr mutation in the MPZ gene. *Am J Med Genet A.* 15 sept 2007;143A(18):2196-9.
44. Butinar D, Starr A, Zidar J, Koutsou P, Christodoulou K. Auditory nerve is affected in one of two different point mutations of the neurofilament light gene. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* févr 2008;119(2):367-75.
45. Albulym OM, Kennerson ML, Harms MB, Drew AP, Siddell AH, Auer-Grumbach M, Pestronk A, Connolly A, Baloh RH, Zuchner S, Reddel SW, Nicholson GA. MORC2 mutations cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease with pyramidal signs. *Ann Neurol.* mars 2016;79(3):419-27.
46. Sevilla T, Lupo V, Martínez-Rubio D, Sancho P, Sivera R, Chumillas MJ, García-Romero M, Pascual-Pascual S, Muelas N, Dopazo J, Vilchez J, Palau F, Espinós C. Mutations in the MORC2 gene cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain J Neurol.* janv 2016;139(Pt 1):62-72.
47. Auer-Grumbach M, Weger M, Fink-Puches R, Papić L, Fröhlich E, Auer-Grumbach P, El Shabrawi-Caelen L, Schabhüttl M, Windpassinger C, Senderek J, Budka H, Trajanoski S, Janecke AR, Haas A, Metze D, Pieber TR, Guelly C. Fibulin-5 mutations link inherited neuropathies, age-related macular degeneration and hyperelastic skin. *Brain J Neurol.* juin 2011;134(Pt 6):1839-52.
48. Boyer O, Nevo F, Plaisier E, Funalot B, Gribouval O, Benoit G, Huynh Cong E, Arrondel C, Tête MJ, Montjean R, Richard L, Karras A, Pouteil-Noble C, Balafrej L, Bonnardeaux A, Canaud G, Charasse C, Dantal J, Deschenes G, Deteix P, Dubourg O, Petiot P, Pouthier D, Leguern E, Guiochon-Mantel A, Broutin I, Gubler MC, Saunier S, Ronco P, Vallat JM, Alonso MA, Antignac C, Mollet G. INF2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease with glomerulopathy. *N Engl J Med.* 22 déc 2011;365(25):2377-88.
49. Sulica L, Blitzer A, Lovelace RE, Kaufmann P. Vocal fold paresis of Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* nov 2001;110(11):1072-6.
50. Stojkovic T, de Seze J, Dubourg O, Arne-Bes MC, Tardieu S, Hache JC, Vermersch P. Autonomic and respiratory dysfunction in Charcot-Marie-Tooth disease due to Thr124Met mutation in the myelin protein zero gene. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* sept 2003;114(9):1609-14.
51. Nakamura N, Kawamura N, Tateishi T, Doi H, Ohyagi Y, Kira J. [Predominant parasympathetic involvement in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease caused by the MPZ Thr124Met mutation]. *Rinsho Shinkeigaku.* sept 2009;49(9):582-5.
52. Tokuda N, Noto Y-I, Kitani-Morii F, Hamano A, Kasai T, Shiga K, Mizuta I, Niwa F, Nakagawa M, Mizuno T. Parasympathetic Dominant Autonomic Dysfunction in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2J with the MPZ Thr124Met Mutation. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2015;54(15):1919-22.
53. Glocker FX, Rösler KM, Linden D, Heinen F, Hess CW, Lücking CH. Facial nerve dysfunction in hereditary motor and sensory neuropathy type I and III. *Muscle Nerve.* sept 1999;22(9):1201-8.
54. Kulkarni SD, Sayed R, Garg M, Patil VA. Atypical presentation of Charcot-Marie-Tooth disease 1A: A case report. *Neuromuscul Disord NMD.* nov 2015;25(11):916-9.
55. Matsunami N, Smith B, Ballard L, Lensch MW, Robertson M, Albertsen H, Hanemann CO, Müller HW, Bird TD, White R et al. Peripheral myelin protein-22 gene maps in the duplication in chromosome 17p11.2 associated with Charcot-Marie-Tooth 1A. *Nat Genet.* juin 1992;1(3):176-9.
56. Blair IP, Nash J, Gordon MJ, Nicholson GA. Prevalence and origin of de novo duplications in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: first report of a de novo duplication with a maternal origin. *Am J Hum Genet.* mars 1996;58(3):472-6.
57. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, Saucedo-Cardenas O, Barker DF, Killian JM, Garcia CA, Chakravarti A, Patel PI. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell.* 26 juill 1991;66(2):219-32.

58. LeGuern E, Gouider R, Mabin D, Tardieu S, Birouk N, Parent P, et al. Patients homozygous for the 17p11.2 duplication in Charcot-Marie-Tooth type 1A disease. *Ann Neurol.* janv 1997;41(1):104-8.
59. Birouk N, Gouider R, Le Guern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maissonobe T, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain J Neurol.* mai 1997;120 ( Pt 5):813-23.
60. Shy ME, Chen L, Swan ER, Taube R, Krajewski KM, Herrmann D, et al. Neuropathy progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology.* 29 janv 2008;70(5):378-83.
61. Hayasaka K, Himoro M, Sato W, Takada G, Uyemura K, Shimizu N, et al. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B is associated with mutations of the myelin P0 gene. *Nat Genet.* sept 1993;5(1):31-4.
62. Rudnik-Schöneborn S, Tölle D, Senderek J, Eggermann K, Elbracht M, Kornak U, et al. Diagnostic algorithms in Charcot-Marie-Tooth neuropathies: experiences from a German genetic laboratory on the basis of 1206 index patients. *Clin Genet.* janv 2016;89(1):34-43.
63. Liu Z, Wang Y, Yedidi RS, Brunzelle JS, Kovari IA, Sohi J, Kamholz J, Kovari LC: Crystal structure of the extracellular domain of human myelin protein zero. *Proteins* 2012, 80(1):307-313
64. Sanmaneechai O, Feely S, Scherer SS, Herrmann DN, Burns J, Muntoni F, et al. Genotype-phenotype characteristics and baseline natural history of heritable neuropathies caused by mutations in the MPZ gene. *Brain J Neurol.* nov 2015;138(Pt 11):3180-92.
65. Burns TM, Phillips LH, Dimberg EL, Vaught BK, Klein CJ. Novel myelin protein zero mutation (Arg36Trp) in a patient with acute onset painful neuropathy. *Neuromuscul Disord NMD.* mai 2006;16(5):308-10.
66. Laurà M, Milani M, Morbin M, Moggio M, Ripolone M, Jann S, et al. Rapid progression of late onset axonal Charcot-Marie-Tooth disease associated with a novel MPZ mutation in the extracellular domain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2007;78(11):1263-6.  
Duchesne M, Mathis S, Richard L, Magdelaine C, Corcia P, Nouioua S, Tazir M, Magy L, Vallat JM. Nerve Biopsy Is Still Useful in Some Inherited Neuropathies. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018 Feb 1;77(2):88-99. doi: 10.1093/jnen/nlx111.
67. Duchesne M, Mathis S, Richard L, Magdelaine C, Corcia P, Nouioua S, Tazir M, Magy L, Vallat JM. Nerve Biopsy Is Still Useful in Some Inherited Neuropathies. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018 Feb 1;77(2):88-99. doi: 10.1093/jnen/nlx111.
68. Latour P, Gonnaud P-M, Ollagnon E, Chan V, Perelman S, Stojkovic T, et al. SIMPLE mutation analysis in dominant demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease: three novel mutations. *J Peripher Nerv Syst JPNS.* juin 2006;11(2):148-55.
69. Warner LE, Mancias P, Butler IJ, McDonald CM, Keppen L, Koob KG, et al. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet.* avr 1998;18(4):382-4.
70. Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Liu Y-T, Davidson GL, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 2012;83(7):706-10.
71. Reményi V, Inczédy-Farkas G, Gál A, Bereznai B, Pál Z, Karcagi V, et al. The modifying effect a PMP22 deletion in a family with Charcot-Marie-Tooth type 1 neuropathy due to an EGR2 mutation. *Ideggyogyaszati Szle.* 30 nov 2014;67(11-12):420-5.
72. Nagarajan R, Svaren J, Le N, Araki T, Watson M, Milbrandt J. EGR2 mutations in inherited neuropathies dominant-negatively inhibit myelin gene expression. *Neuron.* mai 2001;30(2):355-68.
73. LeBlanc SE, Ward RM, Svaren J. Neuropathy-associated Egr2 mutants disrupt cooperative activation of myelin protein zero by Egr2 and Sox10. *Mol Cell Biol.* mai 2007;27(9):3521-9.
74. Li J, Parker B, Martyn C, Natarajan C, Guo J. The PMP22 gene and its related diseases. *Mol Neurobiol.* avr 2013;47(2):673-98. Gess B, Jeibmann A, Schirmacher A, Kleffner I, Schilling M, Young P. Report of a novel mutation in the PMP22 gene causing an axonal neuropathy. *Muscle Nerve.* 2011 Apr;43(4):605-9. doi: 10.1002/mus.21973. Epub 2011 Feb 17.

75. Gess B, Jeibmann A, Schirmacher A, Kleffner I, Schilling M, Young P. Report of a novel mutation in the PMP22 gene causing an axonal neuropathy. *Muscle Nerve*. 2011 Apr;43(4):605-9. doi: 10.1002/mus.21973. Epub 2011 Feb17.
76. Agrawal PB, Joshi M, Marinakis NS, Schmitz-Abe K, Ciarlini PD, Sargent JC, Markianos K, De Girolami U, Chad DA, Beggs AH: Expanding the Phenotype Associated With the NEFL Mutation: Neuromuscular Disease in a Family With Overlapping Myopathic and Neurogenic Findings. *JAMA Neurol* 2014
77. Lopez-Bigas N, Olive M, Rabionet R, Ben-David O, Martinez-Matos JA, Bravo O, Banchs I, Volpini V, Gasparini P, Avraham KB et al: Connexin 31 (GJB3) is expressed in the peripheral and auditory nerves and causes neuropathy and hearing impairment. *Hum Mol Genet* 2001, 10(9):947-952
78. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 654-67.
79. Bienenfait HM, Verhamme C, van Schaik IN, Koelman JH, de Visser BW, de Haan RJ, et al. Comparison of CMT1A and CMT2: similarities and differences. *J Neurol* 2006; 253: 1572-80.
80. Pareyson D, Scaiola V, Laurà M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med*. 2006;8(1-2):3-22.
81. Fridman V, Bundy B, Reilly MM, Pareyson D, Bacon C, Burns J, et al. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2015;86(8):873-8.
82. Blumen SC, Astord S, Robin V, Vignaud L, Toumi N, Cieslik A, et al. A rare recessive distal hereditary motor neuropathy with HSF1 chaperone mutation. *Ann Neurol* 2012; 71: 509-19.
83. Cottenie E, Kochanski A, Jordanova A, Bansagi B, Zimon M, Horga A, et al. Truncating and missense mutations in IGHMBP2 cause Charcot-Marie Tooth disease type 2. *Am J Hum Genet* 2014; 95: 590-601.
84. De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, Vallat JM, Tazir M, Kassouri N, et al. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 726-36.
85. Higuchi Y, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Mitsui J, Ishiura H, et al. Mutations in MME cause an autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease type 2. *Ann Neurol*. avr 2016;79(4):659-72.
86. Ylikallio E, Poyhonen R, Zimon M, De Vriendt E, Hilander T, Paetau A, et al. Deficiency of the E3 ubiquitin ligase TRIM2 in early-onset axonal neuropathy. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 2975-83.
87. Piscosquito G, Saveri P, Magri S, Ciano C, Di Bella D, Milani M, et al. Mutational mechanisms in MFN2-related neuropathy: compound heterozygosity for recessive and semidominant mutations. *J Peripher Nerv Syst* 2015; 20: 380-6.
88. Cassereau J, Chevrollier A, Gueguen N, Desquiret V, Verny C, Nicolas G, et al. Mitochondrial dysfunction and pathophysiology of Charcot-Marie-Tooth disease involving GDAP1 mutations. *Exp Neurol* 2011; 227: 31-41.
89. Weterman MA, Sorrentino V, Kasher PR, Jakobs ME, van Engelen BG, Fluiter K, et al. A frameshift mutation in LRSAM1 is responsible for a dominant hereditary polyneuropathy. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 358-70.
90. Berghoff C, Berghoff M, Leal A, Morera B, Contreras C, Barrantes R, et al. Late onset autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth 2 neuropathy in a Costa Rican family. *Neurol Res* 2009; 31: 283-8.
91. Chung KW, Kim SB, Park KD, Choi KG, Lee JH, Eun HW, et al. Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (MFN2) mutations. *Brain* 2006; 129: 2103-18.
92. Shimizu H, Oka N, Kawarai T, Taniguchi K, Saji N, Tadano M, et al. Late-onset CMT2 associated with a novel missense mutation in the cytoplasmic domain of the MPZ gene. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 798-800.
93. Baets J, Deconinck T, De Vriendt E, Zimoń M, Yperzeele L, Van Hoorenbeeck K, et al. Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain J Neurol*. sept 2011;134(Pt 9):2664-76.

94. Bienfait HME, Baas F, Koelman JHTM, de Haan RJ, van Engelen BGM, Gabreëls-Festen A a. WM, et al. Phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease Type 2. *Neurology*. 15 mai 2007;68(20):1658-67.
95. Houlden H, King RHM, Muddle JR, Warner TT, Reilly MM, Orrell RW, et al. A novel RAB7 mutation associated with ulcero-mutilating neuropathy. *Ann Neurol*. oct 2004;56(4):586-90.
96. Engeholm M, Sekler J, Schondorf DC, Arora V, Schittenhelm J, Biskup S, et al. A novel mutation in LRSAM1 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease with dominant inheritance. *BMC Neurol* 2014; 14: 118.
97. Dawkins JL, Hulme DJ, Brahmbhatt SB, Auer-Grumbach M, Nicholson GA. Mutations in SPTLC1, encoding serine palmitoyltransferase, long chain base subunit-1, cause hereditary sensory neuropathy type I. *Nat Genet* 2001; 27: 309-12.
98. Gemignani F, Melli G, Alfieri S, Inglese C, Marbini A. Sensory manifestations in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9: 7-14.
99. Zuchner S, De Jonghe P, Jordanova A, Claeys KG, Guergueltcheva V, Cherninkova S, et al. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin 2. *Ann Neurol* 2006; 59: 276-81.
100. Abrams AJ, Hufnagel RB, Rebelo A, Zanna C, Patel N, Gonzalez MA, et al. Mutations in SLC25A46, encoding a UGO1-like protein, cause an optic atrophy spectrum disorder. *Nat Genet*. août 2015;47(8):926-32.
101. Laura M, Singh D, Ramdharry G, Morrow J, Skorupinska M, Pareyson D, et al. Prevalence and orthopedic management of foot and ankle deformities in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve* 2018; 57: 255-259.
102. Ben Othmane K et al., « Linkage of a locus (CMT4A) for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 2, no 10, p. 1625- 1628, oct. 1993.
103. Claramunt R et al., « Genetics of Charcot-Marie-Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect », *J. Med. Genet.*, vol. 42, no 4, p. 358- 365, avr. 2005
104. Zambon A. A et al., « Vocal cord paralysis in Charcot-Marie-Tooth type 4b1 disease associated with a novel mutation in the myotubularin-related protein 2 gene: A case report and review of the literature », *Neuromuscul. Disord. NMD*, vol. 27, no 5, p. 487- 491, mai 2017.
105. Nouioua S et al., « Novel mutations in the PRX and the MTMR2 genes are responsible for unusual Charcot-Marie-Tooth disease phenotypes », *Neuromuscul. Disord. NMD*, vol. 21, no 8, p. 543- 550, août 2011.
106. Houlden H, « Mutations in the 5' region of the myotubularin-related protein 2 (MTMR2) gene in autosomal recessive hereditary neuropathy with focally folded myelin », *Brain*, vol. 124, no 5, p. 907- 915, mai 2001.
107. Quattrone A et al., « Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths: clinical, electrophysiologic, and genetic aspects of a large family », *Neurology*, vol. 46, no 5, p. 1318- 1324, mai 1996.
108. Azzedine H et al., « Mutations in MTMR13, a new pseudophosphatase homologue of MTMR2 and Sbf1, in two families with an autosomal recessive demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease associated with early-onset glaucoma », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 72, no 5, p. 1141- 1153, mai 2003.
109. Nakhro K et al., « SET binding factor 1 (SBF1) mutation causes Charcot-Marie-Tooth disease type 4B3 », *Neurology*, vol. 81, no 2, p. 165- 173, juill. 2013.
110. Romani M, C. Mehawej, T. Mazza, A. Mégarbané, et E. M. Valente, « "Fork and bracket" syndrome expands the spectrum of SBF1 -related sensory motor polyneuropathies », *Neurol. Genet.*, vol. 2, no 2, p. e61, avr. 2016.
111. Houlden H et al., « The phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease type 4C due to SH3TC2 mutations and possible predisposition to an inflammatory neuropathy », *Neuromuscul. Disord. NMD*, vol. 19, no 4, p. 264- 269, avr. 2009.
112. Azzedine H et al., « Spine deformities in Charcot-Marie-Tooth 4C caused by SH3TC2 gene mutations », *Neurology*, vol. 67, no 4, p. 602- 606, août 2006.

113. Yger M et al., « Characteristics of clinical and electrophysiological pattern of Charcot-Marie-Tooth 4C », J. Peripher. Nerv. Syst. JPNS, vol. 17, no 1, p. 112- 122, mars 2012.
114. Luigetti M et al., « Clinical, electrophysiological and pathological findings in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease 4D caused by the NDRG1 Lom mutation », J. Neurol. Sci., vol. 345, no 1- 2, p. 271- 273, oct. 2014.
115. Ricard E et al., « CMT4D (NDRG1 mutation): genotype-phenotype correlations », J. Peripher. Nerv. Syst., vol. 18, no 3, p. 261- 265, sept. 2013.
116. Echaniz-Laguna A et al., « NDRG1-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement », Neuromuscul. Disord. NMD, vol. 17, no 2, p. 163- 168, févr. 2007.
117. Warner L. E et al., « Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies », Nat. Genet., vol. 18, no 4, p. 382- 384, avr. 1998.
118. Szigeti K et al., « Functional, histopathologic and natural history study of neuropathy associated with EGR2 mutations », Neurogenetics, vol. 8, no 4, p. 257- 262, nov. 2007.
119. Boerkoel C. F et al., « Periaxin Mutations Cause Recessive Dejerine-Sottas Neuropathy », Am. J. Hum. Genet., vol. 68, no 2, p. 325- 333, févr. 2001.
120. Renouil M et al., « [Charcot-Marie-Tooth disease associated with periaxin mutations (CMT4F): Clinical, electrophysiological and genetic analysis of 24 patients] », Rev. Neurol. (Paris), vol. 169, no 8- 9, p. 603- 612, sept. 2013.
121. Thomas K et al., « Hereditary motor and sensory neuropathy-russe: new autosomal recessive neuropathy in Balkan Gypsies », Ann. Neurol., vol. 50, no 4, p. 452- 457, oct. 2001.
122. Hantke J et al., « A mutation in an alternative untranslated exon of hexokinase 1 associated with Hereditary Motor and Sensory Neuropathy – Russe (HMSNR) », Eur. J. Hum. Genet., vol. 17, no 12, p. 1606- 1614, déc. 2009.
123. Sandre-Giovannoli A. D., « Homozygosity mapping of autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth neuropathy (CMT4H) to a novel locus on chromosome 12p11.21-q13.11 », J. Med. Genet., vol. 42, no 3, p. 260- 265, mars 2005.
124. Boubaker C et al., « A Novel Mutation in FGD4/FRABIN Causes Charcot Marie Tooth Disease Type 4H in Patients from a Consanguineous Tunisian Family: A Novel Mutation in FGD4 in Tunisians », Ann. Hum. Genet., vol. 77, no 4, p. 336- 343, juill. 2013.
125. Houlden H, S. Hammans, H. Katifi, et M. M. Reilly, « A novel Frabin (FGD4) nonsense mutation p.R275X associated with phenotypic variability in CMT4H », Neurology, vol. 72, no 7, p. 617- 620, févr. 2009.
126. Kondo D et al., « A novel mutation in FGD4 causes Charcot-Marie-Tooth disease type 4H with cranial nerve involvement », Neuromuscul. Disord., vol. 27, no 10, p. 959- 961, oct. 2017.
127. Chow C. Y et al., « Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J », Nature, vol. 448, no 7149, p. 68- 72, juill. 2007.
128. Zhang X, C. Y. Chow, Z. Sahenk, M. E. Shy, M. H. Meisler, et J. Li, « Mutation of FIG4 causes a rapidly progressive, asymmetric neuronal degeneration », Brain, vol. 131, no 8, p. 1990- 2001, août 2008.
129. Nicholson G et al., « Distinctive genetic and clinical features of CMT4J: a severe neuropathy caused by mutations in the PI(3,5)P2 phosphatase FIG4 », Brain, vol. 134, no 7, p. 1959- 1971, juill. 2011.
130. Tournev I et al., « Peripheral nerve abnormalities in the congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy (CCFDN) syndrome », Acta Neuropathol. (Berl.), vol. 98, no 2, p. 165- 170, août 1999.
131. Angelicheva D, I. Turnev, D. Dye, D. Chandler, P. K. Thomas, et L. Kalaydjieva, « Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy (CCFDN) syndrome: a novel developmental disorder in Gypsies maps to 18qter », Eur. J. Hum. Genet., vol. 7, no 5, p. 560- 566, juill. 1999.
132. Laššuthová P, Brožková DŠ, Krůtová M, Neupauerová J, Haberlová J, Mazanec R, et al. Mutations in HINT1 are one of the most frequent causes of hereditary neuropathy among Czech patients and neuromyotonia is rather an underdiagnosed symptom. Neurogenetics. janv 2015;16(1):43-54.

133. Zhao H, Race V, Matthijs G, De Jonghe P, Robberecht W, Lambrechts D, et al. Exome sequencing reveals HINT1 mutations as a cause of distal hereditary motor neuropathy. *Eur J Hum Genet EJHG*. juin 2014;22(6):847-50.
134. Peeters K, Chamova T, Tournev I, Jordanova A. Axonal neuropathy with neuromyotonia: there is a HINT. *Brain J Neurol*. 1 avr 2017;140(4):868-77.
135. Cuesta A et al., « The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease », *Nat. Genet.*, vol. 30, no 1, p. 22- 25, janv. 2002.
136. Sevilla T et al., « Clinical, electrophysiological and morphological findings of Charcot-Marie-Tooth neuropathy with vocal cord palsy and mutations in the GDAP1 gene », *Brain J. Neurol.*, vol. 126, no Pt 9, p. 2023- 2033, sept. 2003.
137. Stojkovic T et al., « Vocal cord and diaphragm paralysis, as clinical features of a French family with autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease, associated with a new mutation in the GDAP1 gene », *Neuromuscul. Disord. NMD*, vol. 14, no 4, p. 261- 264, avr. 2004.
138. Sevilla T et al., « Vocal cord paresis and diaphragmatic dysfunction are severe and frequent symptoms of GDAP1-associated neuropathy », *Brain J. Neurol.*, vol. 131, no Pt 11, p. 3051- 3061, nov. 2008.
139. Nelis E, Erdem S, Van Den Bergh PYK, Belpaire-Dethiou M-C, Ceuterick C, Van Gerwen V, et al. Mutations in GDAP1: autosomal recessive CMT with demyelination and axonopathy. *Neurology*. 24 déc 2002;59(12):1865-72.
140. Barhoumi C, Amouri R, Ben Hamida C, Ben Hamida M, Machghoul S, Gueddiche M, et al. Linkage of a new locus for autosomal recessive axonal form of Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q21.3. *Neuromuscul Disord NMD*. janv 2001;11(1):27-34.
141. Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, Scott MO, Bone LJ, Paul DL, et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science*. 24 déc 1993;262(5142):2039-42.
142. Patzko A, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease and related genetic neuropathies. *Contin Minneap Minn*. févr 2012;18(1):39-59.
143. Rossor AM, Tomaselli PJ, Reilly MM. Recent advances in the genetic neuropathies. *Curr Opin Neurol*. oct 2016;29(5):537-48.
144. Wang Y, Yin F. A Review of X-linked Charcot-Marie-Tooth Disease. *J Child Neurol*. mai 2016;31(6):761-72.
145. Dubourg O, Tardieu S, Birouk N, Gouider R, Léger JM, Maisonobe T, et al. Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain J Neurol*. oct 2001;124(Pt 10):1958-67.
146. Michell AW, Laura M, Blake J, Lunn MP, Cox A, Gibbons VS, et al. GJB1 gene mutations in suspected inflammatory demyelinating neuropathies not responding to treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2009;80(6):699-700.
147. Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, Koike H, Nakagawa M, Yoshikawa H, et al. Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients. *Brain J Neurol*. janv 2003;126(Pt 1):134-51.
148. Hahn AF, Bolton CF, White CM, Brown WF, Tuuha SE, Tan CC, et al. Genotype/phenotype correlations in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann N Y Acad Sci*. 14 sept 1999;883:366-82.
149. Jerath NU, Gutmann L, Reddy CG, Shy ME. Charcot-marie-tooth disease type 1X in women: Electrodiagnostic findings. *Muscle Nerve*. oct 2016;54(4):728-32.
150. Birouk N, LeGuern E, Maisonobe T, Rouger H, Gouider R, Tardieu S, et al. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutations: clinical and electrophysiologic study. *Neurology*. avr 1998;50(4):1074-82.
151. Li Q, Chen M, Liu K, Lin X, Chui D. Vocal cord paresis and probable X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with novel GJB1 mutation. *Int J Neurosci*. nov 2010;120(11):731-4.
152. Liu L, Li XB, Hu ZHM, Zi XH, Zhao X, Xie YZ, et al. Phenotypes and cellular effects of GJB1 mutations causing CMT1X in a cohort of 226 Chinese CMT families. *Clin Genet*. juin 2017;91(6):881-91.
153. Dejerine J, Sottas J. Sur la névrite intersituelle, hypertrophique et progressive de l'enfance. *J. Comp. Rend. Soc. Biol*. 1893;45:63-96.

154. Wilmshurst JM, Ouvrier R. Hereditary peripheral neuropathies of childhood: an overview for clinicians. *Neuromuscul Disord NMD*. nov 2011;21(11):763-75.
155. Ryan MM, Ouvrier R. Hereditary peripheral neuropathies of childhood. *Curr Opin Neurol*. avr 2005;18(2):105-10.
156. Scherer SS, Wrabetz L. Molecular mechanisms of inherited demyelinating neuropathies. *Glia*. 1 nov 2008;56(14):1578-89.
157. Burns J, Ouvrier R, Estilow T, Shy R, Laurá M, Pallant JF, et al. Validation of the Charcot-Marie-Tooth disease pediatric scale as an outcome measure of disability. *Ann Neurol*. mai 2012;71(5):642-52.
158. Cornett KM, Menezes MP, Bray P, Halaki M, Shy RR, Yum SW, Estilow T, Moroni I, Foscan M, Pagliano E, Pareyson D, Laurá M, Bhandari T, Muntoni F, Reilly MM, Finkel RS, Sowden J, Eichinger KJ, Herrmann DN, Shy ME, Burns J; Inherited Neuropathies Consortium. Phenotypic Variability of Childhood Charcot-Marie-Tooth Disease. *JAMA Neurol*. 2016 Jun 1;73(6):645-51. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0171. PubMed PMID: 27043305; PubMed Central PMCID: PMC4916861
159. Cornett KMD, Menezes MP, Shy RR, Moroni I, Pagliano E, Pareyson D, Estilow T, Yum SW, Bhandari T, Muntoni F, Laura M, Reilly MM, Finkel RS, Eichinger KJ, Herrmann DN, Bray P, Halaki M, Shy ME, Burns J; CMTPedS Study Group. Natural history of Charcot-Marie-Tooth disease during childhood. *Ann Neurol*. 2017 Sep; 82(3):353-359. doi: 10.1002/ana.25009.
160. Horga A, Laurà M, Jaunmuktane Z, Jerath NU, Gonzalez MA, Polke JM, et al. Genetic and clinical characteristics of NEFL-related Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 13 mai 2017;
161. Dyck PJ, Karnes JL, Lambert EH. Longitudinal study of neuropathic deficits and nerve conduction abnormalities in hereditary motor and sensory neuropathy type 1. *Neurology*. oct 1989;39(10):1302-8.
162. Zimoń M, Battaloğlu E, Parman Y, Erdem S, Baets J, De Vriendt E, et al. Unraveling the genetic landscape of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathies using a homozygosity mapping approach. *Neurogenetics*. janv 2015;16(1):33-42.
163. Zimoń M, Baets J, Almeida-Souza L, De Vriendt E, Nikodinovic J, Parman Y, et al. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet*. oct 2012;44(10):1080-3.
164. Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc*. août 1993;68(8):748-52.
165. Yajnik CS, Kantikar VV, Pande AJ, Deslypere JP. Quick and simple evaluation of sudomotor function for screening of diabetic neuropathy. *ISRN Endocrinol*. 2012;2012:103714.
166. Sahuc P, Chiche L, Dussol B, Pouget J, Franques J. Sudoscan as a noninvasive tool to assess sudomotor dysfunction in patients with Fabry disease: results from a case-control study. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:135-8.
167. Castro J, Miranda B, Castro I, de Carvalho M, Conceição I. The diagnostic accuracy of Sudoscan in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. mai 2016;127(5):2222-7.
168. Rossor AM, Polke JM, Houlden H, Reilly MM. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Rev Neurol*. oct 2013;9(10):562-71.
169. Lupo V, García-García F, Sancho P, Tello C, García-Romero M, Villarreal L, et al. Assessment of Targeted Next-Generation Sequencing as a Tool for the Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth Disease and Hereditary Motor Neuropathy. *J Mol Diagn JMD*. mars 2016;18(2):225-34.
170. Nam SH, Hong YB, Hyun YS, Nam DE, Kwak G, Hwang SH, et al. Identification of Genetic Causes of Inherited Peripheral Neuropathies by Targeted Gene Panel Sequencing. *Mol Cells*. 31 mai 2016;39(5):382-8.
171. Ho C-C, Tai S-M, Lee EC-N, Mak TS-H, Liu TK-T, Tang VW-L, et al. Rapid Identification of Pathogenic Variants in Two Cases of Charcot-Marie-Tooth Disease by Gene-Panel Sequencing. *Int J Mol Sci*. 5 avr 2017;18(4).
172. Stojkovic T. Hereditary neuropathies: An update. *Rev Neurol (Paris)*. déc 2016;172(12):775-8.

173. Vaeggemose M, Vaeth S, Pham M, Ringgaard S, Jensen UB, Tankisi H, et al. Magnetic Resonance Neurography and Diffusion Tensor Imaging of the peripheral nerves in patients with CMT Type 1A. *Muscle Nerve*. 13 mai 2017;
174. Morrow JM, Sinclair CDJ, Fischmann A, Machado PM, Reilly MM, Yousry TA, et al. MRI biomarker assessment of neuromuscular disease progression: a prospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. janv 2016;15(1):65-77.
175. Niu J, Cui L, Liu M. Multiple Sites Ultrasonography of Peripheral Nerves in Differentiating Charcot-Marie-Tooth Type 1A from Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Front Neurol*. 2017;8:181.
176. Morano JU, Russell WF. Nerve root enlargement in Charcot-Marie-Tooth disease: CT appearance. *Radiology*. déc 1986;161(3):784.
177. Bolos PR, Aribandi M, Hess WF. Multiple bilateral spinal nerve root calcifications in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Med Imaging Radiat Oncol*. avr 2009;53(2):200-2..
178. Weimer LH, Podwall D. Medication-induced exacerbation of neuropathy in Charcot Marie Tooth disease. *J Neurol Sci*. 15 mars 2006;242(1-2):47-54.
179. Cordeiro JLC, Marques W, Hallak JEC, Osório FL. Charcot-Marie-Tooth disease, psychiatric indicators and quality of life: a systematic review. *ASN Neuro*. 27 mai 2014;6(3):185-92.
180. Hattan E, Chalk C, Postuma RB. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology*. 17 mars 2009;72(11):955-60.
181. Solari A, Laurà M, Salsano E, Radice D, Pareyson D, CMT-TRIAAL Study Group. Reliability of clinical outcome measures in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord NMD*. janv 2008;18(1):19-26.
182. Mannil M, Solari A, Leha A, Pelayo-Negro AL, Berciano J, Schlotter-Weigel B, et al. Selected items from the Charcot-Marie-Tooth (CMT) Neuropathy Score and secondary clinical outcome measures serve as sensitive clinical markers of disease severity in CMT1A patients. *Neuromuscul Disord NMD*. nov 2014 ; 24(11) :1003-17.
183. Shy ME, Blake J, Krajewski K, Fuerst DR, Laura M, Hahn AF, et al. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology*. 12 avr 2005; 64(7):1209-14.
184. Sadjadi R, Reilly MM, Shy ME, Pareyson D, Laura M, Murphy S, et al. Psychometrics evaluation of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNSv2) second version, using Rasch analysis. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. sept 2014;19(3):192-6.
185. Graham RC, Hughes R a. C. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2006;77(8):973-6.
186. van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology*. 25 janv 2011;76(4):337-45.
187. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology*. juin 1995;45(6):1115-21.
188. Miller FW, Rider LG, Chung YL, Cooper R, Danko K, Farewell V, et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatol Oxf Engl*. nov 2001;40(11):1262-73.
189. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res*. nov 2011;63 Suppl 11:S118-157.

190. Van der Ploeg RJ, Fidler V, Oosterhuis HJ. Hand-held myometry: reference values. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 1991;54(3):244-7.
191. Allenbach Y, Benveniste O, Decostre V, Canal A, Eymard B, Herson S, et al. Quadriceps strength is a sensitive marker of disease progression in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord NMD*. nov 2012;22(11):980-6.
192. Huskisson EC. Measurement of pain. *J Rheumatol*. oct 1982;9(5):768-9.
193. Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud*. 1988;10(2):61-3.
194. Collen FM, Wade DT, Robb GF, Bradshaw CM. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment. *Int Disabil Stud*. juin 1991;13(2):50-4.
195. Reilly MM, Shy ME, Muntoni F, Pareyson D. 168th ENMC International Workshop: outcome measures and clinical trials in Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). *Neuromuscul Disord NMD*. déc 2010;20(12):839-46.
196. Sames L, Moore A, Arnold R, Ekins S. Recommendations to enable drug development for inherited neuropathies: Charcot-Marie-Tooth and Giant Axonal Neuropathy. *F1000Research*. 2014;3:83.
197. Sadjadi R, Rose MR, Muscle Study Group. What determines quality of life in inclusion body myositis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2010;81(10):1164-6.
198. Mathis S, Magy L, Vallat J-M. Therapeutic options in Charcot-Marie-Tooth diseases. *Expert Rev Neurother*. avr 2015;15(4):355-66
199. Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, Reilly MM. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2012;83(1):6-14.
200. Irobi J, Dierick I, Jordanova A, Claeys KG, De Jonghe P, Timmerman V. Unraveling the genetics of distal hereditary motor neuronopathies. *Neuromolecular Med*. 2006;8(1-2):131-46.
201. Rotthier A, Baets J, Timmerman V, Janssens K. Mechanisms of disease in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 24 janv 2012;8(2):73-85.
202. Auer-Grumbach M. Hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:893-906.
203. Mariani L-L, Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Signate A, Ducot B, et al. Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol*. déc 2015;78(6):901-16.
204. Bansagi B, Antoniadi T, Burton-Jones S, Murphy SM, McHugh J, Alexander M, et al. Genotype/phenotype correlations in AARS-related neuropathy in a cohort of patients from the United Kingdom and Ireland. *J Neurol*. août 2015;262(8):1899-908.
205. Street VA, Meekins G, Lipe HP, Seltzer WK, Carter GT, Kraft GH, et al. Charcot-Marie-Tooth neuropathy: clinical phenotypes of four novel mutations in the MPZ and Cx 32 genes. *Neuromuscul Disord NMD*. oct 2002;12(7-8):643-50.
206. Bennett CL, Shirk AJ, Huynh HM, Street VA, Nelis E, Van Maldergem L, et al. SIMPLE mutation in demyelinating neuropathy and distribution in sciatic nerve. *Ann Neurol*. mai 2004;55(5):713-20.
207. Querin G, Corcia P, Lenglet T, Stojkovic T, Leguern E, Cazeneuve C, et al. Motor neuron disease of very long disease duration or Charcot-Marie-Tooth disease? A novel phenotype related to the SOD1 p.E22G variant. *Rev Neurol (Paris)*. 1 juin 2017;
208. Pareyson D, Saveri P, Piscosquito G. Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Hereditary Neuropathies: From Gene Function to Associated Phenotypes. *Curr Mol Med*. 2014;14(8):1009-33.
209. Rebelo AP, Abrams AJ, Cottenie E, Horga A, Gonzalez M, Bis DM, et al. Cryptic Amyloidogenic Elements in the 3' UTRs of Neurofilament Genes Trigger Axonal Neuropathy. *Am J Hum Genet*. 7 avr 2016;98(4):597-614.
210. Ilgaz Aydinlar E, Rolfs A, Serteser M, Parman Y. Mutation in FAM134B causing hereditary sensory neuropathy with spasticity in a Turkish family. *Muscle Nerve*. mai 2014;49(5):774-5.
211. Spaulding EL, Sleigh JN, Morelli KH, Pinter MJ, Burgess RW, Seburn KL. Synaptic Deficits at Neuromuscular Junctions in Two Mouse Models of Charcot-Marie-Tooth Type 2d. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 16 mars 2016;36(11):3254-67.

212. Barwick KES, Wright J, Al-Turki S, McEntagart MM, Nair A, Chioza B, et al. Defective presynaptic choline transport underlies hereditary motor neuropathy. *Am J Hum Genet.* 7 déc 2012;91(6):1103-7.
213. Wang X, Han C, Liu W, Wang P, Zhang X. A Novel RAB7 Mutation in a Chinese Family with Charcot-Marie-Tooth type 2B disease. *Gene.* 26 oct 2013;
214. Wen H, Zhan L, Chen S, Long L, Xu E. Rab7 may be a novel therapeutic target for neurologic diseases as a key regulator in autophagy. *J Neurosci Res.* 10 févr 2017;
215. Bennett DLH, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol.* juin 2014;13(6):587-99.
216. Pich S, Bach D, Briones P, Liesa M, Camps M, Testar X, et al. The Charcot-Marie-Tooth type 2A gene product, Mfn2, up-regulates fuel oxidation through expression of OXPHOS system. *Hum Mol Genet.* 1 juin 2005;14(11):1405-15.
217. Honda S, Aihara T, Hontani M, Okubo K, Hirose S. Mutational analysis of action of mitochondrial fusion factor mitofusin-2. *J Cell Sci.* 15 juill 2005;118(Pt 14):3153-61.
218. Lawson VH, Graham BV, Flanigan KM. Clinical and electrophysiologic features of CMT2A with mutations in the mitofusin 2 gene. *Neurology.* 26 juill 2005;65(2):197-204.
219. Sawyer SL, Cheuk-Him Ng A, Innes AM, Wagner JD, Dymment DA, Tetreault M, et al. Homozygous mutations in MFN2 cause multiple symmetric lipomatosis associated with neuropathy. *Hum Mol Genet.* 15 sept 2015;24(18):5109-14.
220. Tamiya G, Makino S, Hayashi M, Abe A, Numakura C, Ueki M, et al. A mutation of COX6A1 causes a recessive axonal or mixed form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Hum Genet.* 4 sept 2014;95(3):294-300.
221. d'Ydewalle C, Krishnan J, Chiheb DM, Van Damme P, Irobi J, Kozikowski AP, et al. HDAC6 inhibitors reverse axonal loss in a mouse model of mutant HSPB1-induced Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med.* 24 juill 2011;17(8):968-74.
222. Kennerson ML, Yiu EM, Chuang DT, Kidambi A, Tso S-C, Ly C, et al. A new locus for X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX6) is caused by mutations in the pyruvate dehydrogenase kinase isoenzyme 3 (PDK3) gene. *Hum Mol Genet.* 1 avr 2013;22(7):1404-16.
223. Xu W-Y, Gu M-M, Sun L-H, Guo W-T, Zhu H-B, Ma J-F, et al. A nonsense mutation in DHTKD1 causes Charcot-Marie-Tooth disease type 2 in a large Chinese pedigree. *Am J Hum Genet.* 7 déc 2012;91(6):1088-94.
224. Hantke J, Chandler D, King R, Wanders RJA, Angelicheva D, Tournev I, et al. A mutation in an alternative untranslated exon of hexokinase 1 associated with hereditary motor and sensory neuropathy - Russe (HMSNR). *Eur J Hum Genet EJHG.* déc 2009;17(12):1606-14.
225. Pitceathly RDS, Murphy SM, Cottenie E, Chalasani A, Sweeney MG, Woodward C, et al. Genetic dysfunction of MT-ATP6 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology.* 11 sept 2012;79(11):1145-54.
226. Echaniz-Laguna A, Ghezzi D, Chassagne M, Mayençon M, Padet S, Melchionda L, et al. SURF1 deficiency causes demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology.* 22 oct 2013;81(17):1523-30.
227. Antonellis A, Lee-Lin S-Q, Wasterlain A, Leo P, Quezado M, Goldfarb LG, et al. Functional analyses of glycyl-tRNA synthetase mutations suggest a key role for tRNA-charging enzymes in peripheral axons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 11 oct 2006;26(41):10397-406.
228. Latour P, Thauvin-Robinet C, Baudalet-Méry C, Soichot P, Cusin V, Faivre L, et al. A major determinant for binding and aminoacylation of tRNA(Ala) in cytoplasmic Alanyl-tRNA synthetase is mutated in dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Hum Genet.* janv 2010;86(1):77-82.
229. Safka Brozkova D, Deconinck T, Griffin LB, Ferbert A, Haberlova J, Mazanec R, et al. Loss of function mutations in HARS cause a spectrum of inherited peripheral neuropathies. *Brain J Neurol.* août 2015;138(Pt 8):2161-72.
230. Jordanova A, Irobi J, Thomas FP, Van Dijck P, Meerschaert K, Dewil M, et al. Disrupted function and axonal distribution of mutant tyrosyl-tRNA synthetase in dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Nat Genet.* févr 2006;38(2):197-202.
231. Gonzalez M, McLaughlin H, Houlden H, Guo M, Yo-Tsen L, Hadjivassiliou M, et al. Exome sequencing identifies a significant variant in methionyl-tRNA synthetase (MARS) in a family with late-onset CMT2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2013;84(11):1247-9.

232. Baets J, Duan X, Wu Y, Smith G, Seeley WW, Mademan I, et al. Defects of mutant DNMT1 are linked to a spectrum of neurological disorders. *Brain J Neurol.* avr 2015;138(Pt 4):845-61.
233. Sevilla T, Sivera R, Martínez-Rubio D, Lupo V, Chumillas MJ, Calpena E, et al. The EGR2 gene is involved in axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Neurol.* déc 2015;22(12):1548-55.
234. Young P, De Jonghe P, Stögbauer F, Butterfass-Bahloul T. Treatment for Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 janv 2008;(1):CD006052.
235. Mathis S, Goizet C, Tazir M, Magdelaine C, Lia A-S, Magy L, et al. Charcot-Marie-Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification. *J Med Genet.* oct 2015;52(10):681-90.
236. Attarian S, Vallat J-M, Magy L, Funalot B, Gonnaud P-M, Lacour A, et al. An exploratory randomised double-blind and placebo-controlled phase 2 study of a combination of baclofen, naltrexone and sorbitol (PXT3003) in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Orphanet J Rare Dis.* 18 déc 2014;9:199.
237. Attarian S, Vallat J-M, Magy L, Funalot B, Gonnaud P-M, Lacour A, et al. Erratum to: An exploratory randomised double-blind and placebo-controlled phase 2 study of a combination of baclofen, naltrexone and sorbitol (PXT3003) in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Orphanet J Rare Dis.* 7 juill 2016;11(1):92.
238. Gess B, Baets J, De Jonghe P, Reilly MM, Pareyson D, Young P. Ascorbic acid for the treatment of Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 déc 2015;(12):CD011952.
239. Das I, Krzyzosiak A, Schneider K, Wrabetz L, D'Antonio M, Barry N, et al. Preventing proteostasis diseases by selective inhibition of a phosphatase regulatory subunit. *Science.* 10 avr 2015;348(6231):239-42.
240. Watanabe K. [Treatment for Patients with Charcot-Marie-Tooth Disease: Orthopaedic Aspects]. *Brain Nerve Shinkei Kenkyu No Shinpo.* janv 2016;68(1):51- 7.
241. Miller GM, Hsu JD, Hoffer MM, Rentfro R. Posterior tibial tendon transfer: a review of the literature and analysis of 74 procedures. *J Pediatr Orthop.* oct 1982;2(4):363- 70.
242. de Matas M, Francis P, Miles JB. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurosurg.* avr 2000;92(4):715- 7.
243. Wetmore RS, Drennan JC. Long-term results of triple arthrodesis in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Bone Joint Surg Am.* mars 1989;71(3):417- 22.
244. Saltzman CL, Fehrle MJ, Cooper RR, Spencer EC, Ponseti IV. Triple arthrodesis: twenty-five and forty-four-year average follow-up of the same patients. *J Bone Joint Surg Am.* oct 1999;81(10):1391- 402.
245. Trumble SJ, Mayo KA, Mast JW. The periacetabular osteotomy. Minimum 2 year followup in more than 100 hips. *Clin Orthop.* juin 1999;(363):54- 63.
246. White CM, van Doorn PA, Garssen MPJ, Stockley RC. Interventions for fatigue in peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 déc 2014;(12):CD008146.
247. Micallef J, Attarian S, Dubourg O, Gonnaud P-M, Hogrel J-Y, Stojkovic T, et al. Effect of ascorbic acid in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* déc 2009;8(12):1103- 10.
248. Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, Fabrizi GM, Cavallaro T, Santoro L, et al. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol.* avr 2011;10(4):320- 8. Guillebastre B, Calmels P, Rougier PR. Assessment of appropriate ankle-foot orthoses models for patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011 Aug;90(8):619-27. doi: 10.1097/PHM.0b013e31821f7172. Phillips M, Radford K, Wills A. Ankle foot orthoses for people with Charcot Marie Tooth disease-views of users and orthotists on important aspects of use. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2011;6(6):491-9. doi: 10.3109/17483107.2010.549899. Epub 2011 Jan 27. Ramdharry GM, Pollard AJ, Marsden JF, Reilly MM. Comparing gait performance of people with Charcot-Marie-Tooth disease who do and do not wear ankle foot orthoses. *Physiother Res Int.* 2012 Dec;17(4):191-9. doi: 10.1002/pri.531. Epub 2012 Jan 9. Vinci P, Serrao M, Millul A, Deidda A, De Santis F, Capici S, Martini D, Pierelli F, Santilli V. Quality of life in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology.* 2005 Sep 27;65(6):922-

4. Menotti F, Laudani L, Damiani A, Mignogna T, Macaluso A. An anterior ankle-foot orthosis improves walking economy in Charcot-Marie-Tooth type 1A patients. *Prosthet Orthot Int.* 2014 Oct;38(5):387-92. doi: 10.1177/0309364613506250. Epub 2013 Oct 7.
249. Guillebastre B, Calmels P, Rougier PR. Assessment of appropriate ankle-foot orthoses models for patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011 Aug;90(8):619-27. doi: 10.1097/PHM.0b013e31821f7172.
250. Phillips M, Radford K, Wills A. Ankle foot orthoses for people with Charcot Marie Tooth disease-views of users and orthotists on important aspects of use. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2011;6(6):491-9. doi: 10.3109/17483107.2010.549899. Epub 2011 Jan 27.
251. Ramdharry GM, Pollard AJ, Marsden JF, Reilly MM. Comparing gait performance of people with Charcot-Marie-Tooth disease who do and do not wear ankle foot orthoses. *Physiother Res Int.* 2012 Dec;17(4):191-9. doi: 10.1002/pri.531. Epub 2012 Jan 9.
252. Vinci P, Serrao M, Millul A, Deidda A, De Santis F, Capici S, Martini D, Pierelli F, Santilli V. Quality of life in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology.* 2005 Sep 27;65(6):922-4.
253. Menotti F, Laudani L, Damiani A, Mignogna T, Macaluso A. An anterior ankle-foot orthosis improves walking economy in Charcot-Marie-Tooth type 1A patients. *Prosthet Orthot Int.* 2014 Oct;38(5):387-92. doi: 10.1177/0309364613506250. Epub 2013 Oct 7.
254. Conférence de consensus : modalités, indications, limites de la rééducation dans les pathologies neuromusculaires non acquises. *Ann Readapt Med Phys.* Dec 2001 ; 44 (1) : 1-356.
255. Kenis-Coskun O, Matthews DJ. Rehabilitation issues in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Pediatr Rehabil Med.* 2016;9(1):31-4.
256. Burns J, Raymond J, Ouvrier R. Feasibility of foot and ankle strength training in childhood Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord.* 2009Dec;19(12):818-21. doi: 10.1016/j.nmd.2009.09.007. Epub 2009 Oct 12. PubMed PMID: 19819697.
257. Sman AD, Raymond J, Refshauge KM, Menezes MP, Walker T, Ouvrier RA, Burns J. Randomised controlled trial protocol of foot and ankle exercise for children with Charcot-Marie-Tooth disease. *J Physiother.* 2014 Mar;60(1):55; discussion 55. doi:10.1016/j.jphys.2013.12.015. Epub 2014 May 9. PubMed PMID: 24856942.
258. Verhamme C, van Schaik IN, Koelman JHTM, de Haan RJ, de Visser M. The natural history of Charcot-Marie-Tooth type 1A in adults: a 5-year follow-up study. *Brain J Neurol.* déc 2009;132(Pt 12):3252-62.
259. Sackley C, Disler PB, Turner-Stokes L, Wade DT, Brittle N, Hoppitt T. Rehabilitation interventions for foot drop in neuromuscular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 juill 2009;(3):CD003908.
260. Sackley CM, Disler PB, Turner-Stokes L, Wade DT, Brittle N, Hoppitt T. WITHDRAWN: Rehabilitation interventions for foot drop in neuromuscular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 17;(2):CD003908. doi: 10.1002/14651858.CD003908.pub4. Review. PubMed PMID: 25927103.
261. Corrado B, Ciardi G, Bargigli C. Rehabilitation Management of the Charcot-Marie-Tooth Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* avr 2016;95(17):e3278.
262. Kilmer DD. Response to aerobic exercise training in humans with neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil.* nov 2002;81(11 Suppl):S148-150.
263. Matjacić Z, Zupan A. Effects of dynamic balance training during standing and stepping in patients with hereditary sensory motor neuropathy. *Disabil Rehabil.* 15 déc 2006;28(23):1455-9.
264. Sman AD, Hackett D, Fiatarone Singh M, Fornusek C, Menezes MP, Burns J. Systematic review of exercise for Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst.* 2015 Dec;20(4):347-62. doi: 10.1111/jns.12116.
265. Antognini JF. Anaesthesia for Charcot-Marie-Tooth disease: a review of 86 cases. *Can J Anaesth J Can Anesth.* avr 1992;39(4):398-400.
266. Greenberg RS, Parker SD. Anesthetic management for the child with Charcot-Marie-Tooth disease. *Anesth Analg.* févr 1992;74(2):305-7.

267. Fernández Pérez AB, Quesada García C, Rodríguez González O, Besada Estévez JC. [Obstetric epidural analgesia, a safe choice in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* avr 2011;58(4):255-6.
268. Kuczkowski KM, Fernández CL, Drobnik L, Chandra S. Anesthesia for cesarean section in a parturient with Charcot-Marie-Tooth disease: unresolved controversies. *Arch Gynecol Obstet.* sept 2010;282(3):347-8.
269. McSwain JR, Doty JW, Wilson SH. Regional anesthesia in patients with pre-existing neurologic disease. *Curr Opin Anaesthesiol.* oct 2014;27(5):538-43.
270. Schmitt HJ, Muenster T, Schmidt J. Central neural blockade in Charcot-Marie-Tooth disease. *Can J Anaesth J Can Anesth.* déc 2004;51(10):1049-50.
271. Awater C, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juin 2012;162(2):153-9.
272. Herman M, Delmis J, Ivanisević M, Zupić T. [Pregnancies and deliveries in patients with Charcot-Marie-Tooth disease]. *Acta Medica Croat Cas Hravatske Akad Med Znan.* juill 2010;64(3):215-20.
273. Hoff JM, Gilhus NE, Daltveit AK. Pregnancies and deliveries in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology.* 8 févr 2005;64(3):459-62.
274. Chaudhry V, Chaudhry M, Crawford TO, Simmons-O'Brien E, Griffin JW. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology.* 28 janv 2003;60(2):337-40.
275. Yerushalmi R, Levi I, Wygoda M, Ifergane G, Wirguin I. Are platinum-based chemotherapeutic drugs safe for patients with Charcot-Marie-Tooth disease? *J Peripher Nerv Syst JPNS.* juin 2007;12(2):139-41.
276. Maghsoodi N, Crook MA. A case of charcot-marie-Tooth (CMT) disease with hypercholesterolaemia and statin side-effects: A case report and literature review. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* avr 2017;38:57-9.