

Réseau des Laboratoires de Diagnostic Moléculaire des
Maladies Génétiques Neurologiques, Musculaires, Neurosensorielles et Retards Mentaux

Arbres décisionnels
Neuropathies Héréditaires Sensitives et Motrice,
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

SOMMAIRE

I. Liste des laboratoires de diagnostic moléculaire de la maladie de Charcot-Marie-Tooth	3
II. Rappels sur la pathologie	3
III. Schéma décisionnel de prescription des analyses génétiques en fonction du contexte clinique	4
A. Proposant.....	4
B. Apparenté non atteint	4
C. Diagnostic prénatal	4
D. Enquête familiale	5
E. Cas particulier des formes purement motrices (CMT « spinal »)	5
IV. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique chez un proposant	6
A. principes.....	6
B. Fiche de renseignements :	6
C. Fiche d'inclusion des patients suspects de CMT :	8
D. Fiches de stratégie d'exploration moléculaire :	9
E. Cas particulier des formes purement motrices (CMT « spinal ») : fiche de stratégie.....	16

Rédacteur :
Dr. Rafaëlle Bernard
Département de Génétique Médicale
Hôpital Timone Enfants
Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille

Validation :
Sous-groupe "CMT" du sous-réseau "Neurodégénératif"

Date : mai 2009

Réseau des Laboratoires de Diagnostic Moléculaire des
Maladies Génétiques Neurologiques, Musculaires, Neurosensorielles et Retards Mentaux

Arbres décisionnels
Neuropathies Héréditaires Sensitives et Motrice,
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

I. Liste des laboratoires de diagnostic moléculaire de la maladie de Charcot-Marie-Tooth

(Source : Réseau "Maladies Neurologiques, Musculaires, Neurosensorielles et Retards Mentaux")

laboratoires	Pitié-Salpêtrière	Angers	Lyon	Marseille	Paris Kremlin Bicêtre	Limoges	Lille
responsables	Pr A. Brice Dr E. Leguern	Pr Bonneau Dr M-C. Malinge	Pr. Renaud Dr P. Latour	N. Lévy Dr R. Bernard	Dr. A. Mantel	Dr. C. Magdelaine Dr B. Funalot Pr F. Sturtz	Pr M. Lhermitte Pr Sablonnière
gènes testés							
Del-Dup <i>PMP22</i>	x	x	x	x	x	x	x
<i>PMP22</i>	x	x	x	x	x	x	x
<i>GJB1</i>	x	x	x	x	x	x	
<i>MPZ</i>	x	x	x	x	x	x	x
<i>GDAP1</i>	x	x	x	x	x	x	
<i>PRX</i>		x	x	x			
<i>SIMPLE</i>		x	x	x	x	x	
<i>EGR2</i>		x	x	x	x	x	
<i>MFN2</i>	x	x	x	x	x	x	
<i>NEFL</i>		x	x		x		
<i>MTMR2</i>			x	x	x	x	
<i>LMNA exon5</i>		x	x	x		x	
<i>LMNA gène entier</i>				x			
<i>NDRG1 mutation Arg148X</i>	x	x	x	x			
<i>NDRG1 gène entier</i>				x			
<i>MFN2</i>			x	x			
<i>RAB7</i>			x				
<i>GARS</i>	x		x				
<i>HSPB1</i>			x	x		x	
<i>HSPB8</i>			x	x		x	
<i>BSCL2 (ex3)</i>			x	x			
<i>KIAA1985 - SH3TC2</i>	x		x				
<i>HSN2</i>	x						
<i>POLG</i>		x	x			x	
<i>FIG4</i>			x				
<i>MTMR13 - SBF2</i>				x			
<i>FGD4 - Frabine</i>				x			

II. Rappels sur la pathologie

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est en réalité un groupe de neuropathies héréditaires sensibles et motrices au sein duquel il existe une certaine hétérogénéité clinique et une très importante hétérogénéité génétique. Le tableau clinique commun est celui d'un déficit moteur et sensitif distal, avec amyotrophie neurogène et déformations osseuses secondaires (pied creux++). Les premiers signes sont notés dans les deux premières décennies de la vie, voire plus tardivement, et l'aggravation est progressive. Des signes associés sont possibles : parésie ou paralysie des cordes vocales, surdité, tremblement, scoliose majeure... cités ici de façon non exhaustive. La sévérité est très variable, allant des formes quasi-asymptomatiques de l'adulte aux formes très invalidantes de l'enfant. Tous les modes de transmission ont été décrits, et à ce jour plus de 20 gènes sont identifiés, certains étant impliqués dans plusieurs types de CMT. L'électromyogramme contribue au diagnostic et permet de déterminer s'il s'agit d'une forme de type 1 (démýelinisante avec baisse des vitesses de conduction nerveuses- VCN) ou de type 2 (axonale avec VCN conservées et amplitudes des potentiels réduites).

Des formes purement motrices (CMT spinal) sont possibles, ainsi que des formes purement sensibles et/ou autonomes. Ces atteintes sont considérées comme des désordres « apparentés aux CMT ».

Réseau des Laboratoires de Diagnostic Moléculaire des
Maladies Génétiques Neurologiques, Musculaires, Neurosensorielles et Retards Mentaux

Arbres décisionnels
Neuropathies Héréditaires Sensitives et Motrice,
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

III. Schéma décisionnel de prescription des analyses génétiques en fonction du contexte clinique

A. Proposant

Du fait de l'importante hétérogénéité génétique, le patient va devoir être inclus dans un schéma stratégique spécifique en fonction du type de CMT qu'il présente. Ce type est déterminé par des arguments cliniques, mais surtout généalogiques et électrophysiologiques.

Une fiche de renseignements à remplir est destinée aux cliniciens prescripteurs. Elle a été élaborée en collaboration avec les neurologues, et regroupe les informations principales permettant de « classer » la CMT dans l'un des 6 groupes suivants :

- ADCMT1 (CMT démyélinisant dominant)
- ARCMT1 (CMT démyélinisant récessif)
- CMT1 sporadique
- ADCMT2 (CMT axonal dominant)
- ARCMT2 (CMT axonal récessif)
- CMT2 sporadique

Cette fiche figure plus loin dans le document.

La fiche est adressée aux prescripteurs lorsque les documents accompagnateurs du prélèvement ne permettent pas l'« étiquetage » de la CMT.

En pratique, comme l'analyse de la région 17p11.2 (recherche de la duplication de *PMP22*) est réalisée initialement systématiquement (voir plus loin), elle est envoyée en cas de renseignements incomplets en même temps que le résultat de ce test initial.

B. Apparenté non atteint

La maladie de Charcot-Marie-Tooth entre potentiellement dans le cadre des pathologies à révélation tardive pour lesquelles un diagnostic présymptomatique peut être réalisé chez un apparenté non atteint et majeur souhaitant connaître son statut. Le diagnostic ne peut être réalisé que si l'individu est lui-même demandeur : il ne peut s'agir en aucun cas d'un prélèvement réalisé à l'initiative du médecin dans le cadre d'une enquête familiale. De plus, la personne à risque doit être préparée à l'annonce d'un résultat qui peut avoir une certaine influence sur ses perspectives d'avenir. Légalement (loi du 29 juillet 1994 ; décret d'application n° 2 000-570 du 23 juin 2000, Article R.145-15-5 du code de la santé publique), cette préparation et la réflexion associée doivent se faire dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire déclarée auprès du ministère, associant un généticien, un psychologue, +/- un psychiatre, +/- une assistante sociale, et suivant un protocole type de prise en charge.

Le diagnostic présymptomatique ne peut être réalisé que si le gène et la mutation en cause dans la famille ont été identifiés.

C. Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal reste discutable dans cette pathologie, étant donné la variabilité d'expression et la fréquence des formes cliniques modérées, en particulier pour les formes dominantes. Les demandes, assez rares, sont justifiées par l'existence de formes sévères, notamment dans les formes récessives. Dans tous les cas, il ne peut être réalisé que si le gène et la mutation en cause dans la famille ont été identifiés, et après discussion du dossier au niveau d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal.

Réseau des Laboratoires de Diagnostic Moléculaire des
Maladies Génétiques Neurologiques, Musculaires, Neurosensorielles et Retards Mentaux

Arbres décisionnels
Neuropathies Héréditaires Sensitives et Motrice,
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

D. Enquête familiale

Il convient de considérer le cas particulier des mutations qui sont identifiées chez un cas index, alors qu'elles n'ont pas été rapportées dans la littérature et les bases de données, et dont l'interprétation en termes de pathogénicité reste délicate. Dans ce contexte, des prélèvements chez les membres atteints et non atteints de la famille peuvent être proposés et réalisés à l'initiative du médecin dans le cadre d'une enquête familiale. 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 paucisymptomatiques.

E. Cas particulier des formes purement motrices (CMT « spinal »)

Les neuropathies périphériques à composante uniquement motrice sont l'objet d'une stratégie d'exploration spécifique. Une autre fiche de renseignements phénotypiques, dédiée à ces formes dites « spinales » a été élaborée en concertation avec un neurologue du Centre de Référence des maladies Neuro-Musculaires de Marseille. Elle est en cours de validation définitive.

Réseau des Laboratoires de Diagnostic Moléculaire des
Maladies Génétiques Neurologiques, Musculaires, Neurosensorielles et Retards Mentaux

Arbres décisionnels
Neuropathies Héréditaires Sensitives et Motrice,
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

IV. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique chez un proposant

A. principes

Dans les formes démyélinisantes (type 1) de transmission autosomique dominante, il existe une anomalie moléculaire prédominante par sa fréquence (70% des formes AD de type 1) : c'est la duplication d'une région contenant le gène *PMP22*, sur le bras court du Chr. 17. (dup17p11.2)

Du fait de sa fréquence, et de la carence non moins fréquente en renseignements phénotypiques, la recherche de la duplication est pratiquée en première intention chez tous les patients référés pour CMT dans les laboratoires.

En cas de négativité de cette étape initiale, l'analyse des différents gènes possiblement suspects est réalisée en cascade, en fonction des schémas stratégiques présentés plus loin.

Le choix de la technique de criblage mutationnel des différents gènes est laissé à chaque laboratoire (pré-criblage par méthode de type DHPLC ou HRM ou bien séquençage direct).

B. Fiche de renseignements :

Réseau des Laboratoires de Diagnostic Moléculaire des
Maladies Génétiques Neurologiques, Musculaires, Neurosensorielles et Retards Mentaux

Arbres décisionnels
Neuropathies Héréditaires Sensitives et Motrice,
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

NEUROPATHIES PERIPHERIQUES HEREDITAIRES

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

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. InfD: 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 sans aide

marche anormale avec 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 :

Réseau des Laboratoires de Diagnostic Moléculaire des
Maladies Génétiques Neurologiques, Musculaires, Neurosensorielles et Retards Mentaux

Arbres décisionnels
Neuropathies Héréditaires Sensitives et Motrice,
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

C. Fiche d'inclusion des patients suspects de CMT :

**Inclusion des patients dans l'un des cadres nosologiques
prévus en vue de planifier la stratégie moléculaire**

La fiche de renseignements phénotypiques (page précédente) doit pouvoir être fournie par les différents labos CMT aux prescripteurs pour qu'ils la remplissent si les informations accompagnant le prélèvement sont insuffisantes pour orienter la stratégie au delà de la recherche de duplication

CMT1 : VCNm (médian) < 38 m/s

CMT2 : VCNm (médian) >ou= 38 m/s

Transmission verticale certaine



Classé DOMINANT

EMG des 2 parents normal +

Deux enfants atteints

Ou un seul atteint mais + consanguinité



Classé RECESSIF

Hors de ces deux cadres : cas sporadiques, ou exploration familiale à compléter

Au total le patient doit pouvoir être inclus dans l'un des schémas stratégiques suivants:

CMT1 dominant

CMT1 récessif

CMT1 sporadique ou assimilé

CMT2 dominant

CMT2 récessif

CMT2 sporadique ou assimilé

Si l'inclusion n'est pas possible, une évaluation des données phénotypiques doit faire l'objet d'une discussion avec le prescripteur

Réseau des Laboratoires de Diagnostic Moléculaire des
Maladies Génétiques Neurologiques, Musculaires, Neurosensorielles et Retards Mentaux

Arbres décisionnels
Neuropathies Héréditaires Sensitives et Motrice,
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

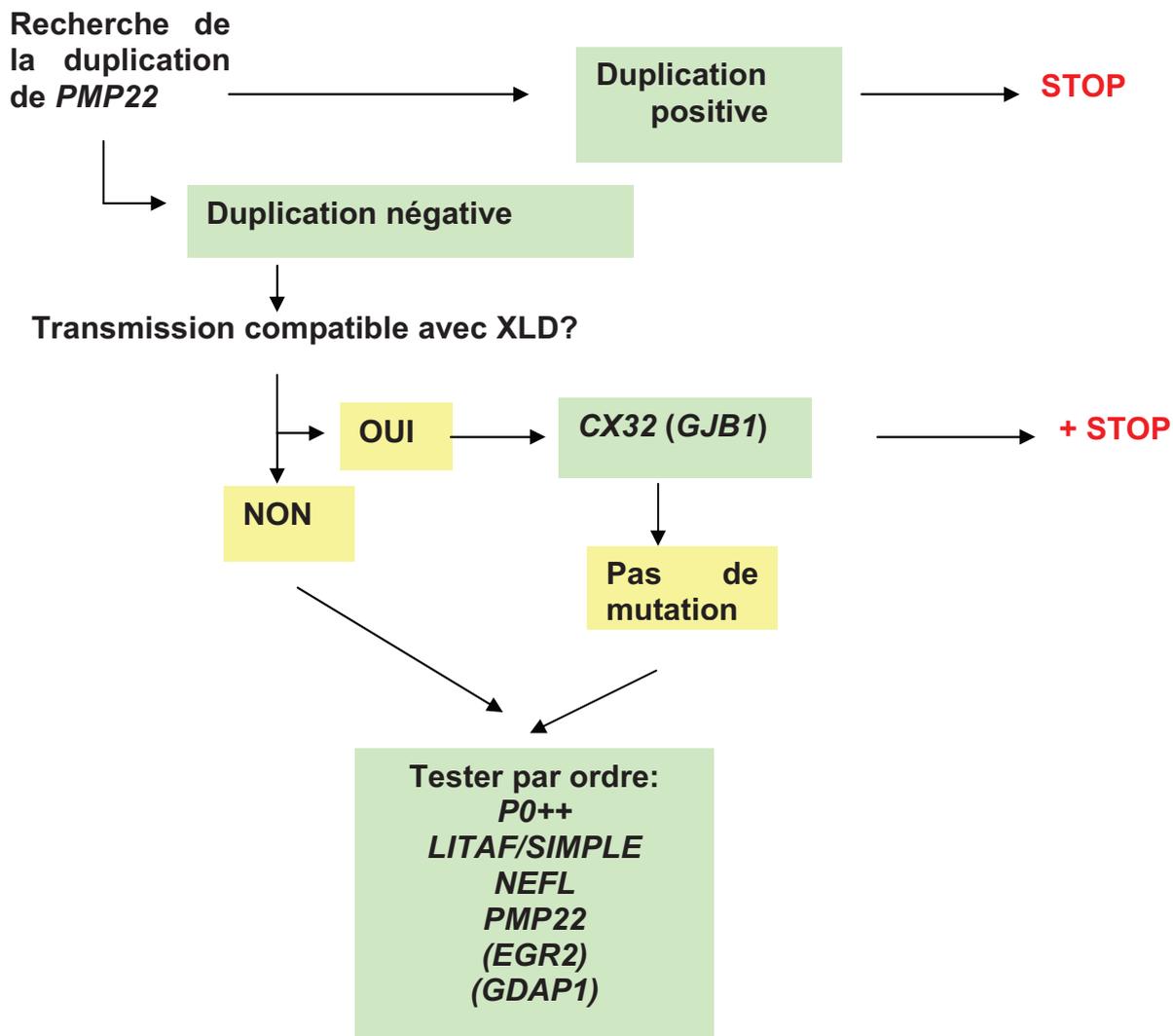
D. Fiches de stratégie d'exploration moléculaire :

1. *Charcot-Marie-Tooth type 1, formes dominantes*
2. *Charcot-Marie-Tooth type 1, formes récessives*
3. *Charcot-Marie-Tooth type 1, formes sporadiques*
4. *Charcot-Marie-Tooth type 2, formes dominantes*
5. *Charcot-Marie-Tooth type 2, formes récessives*
6. *Charcot-Marie-Tooth type 2, formes sporadiques*

Réseau des Laboratoires de Diagnostic Moléculaire des
Maladies Génétiques Neurologiques, Musculaires, Neurosensorielles et Retards Mentaux

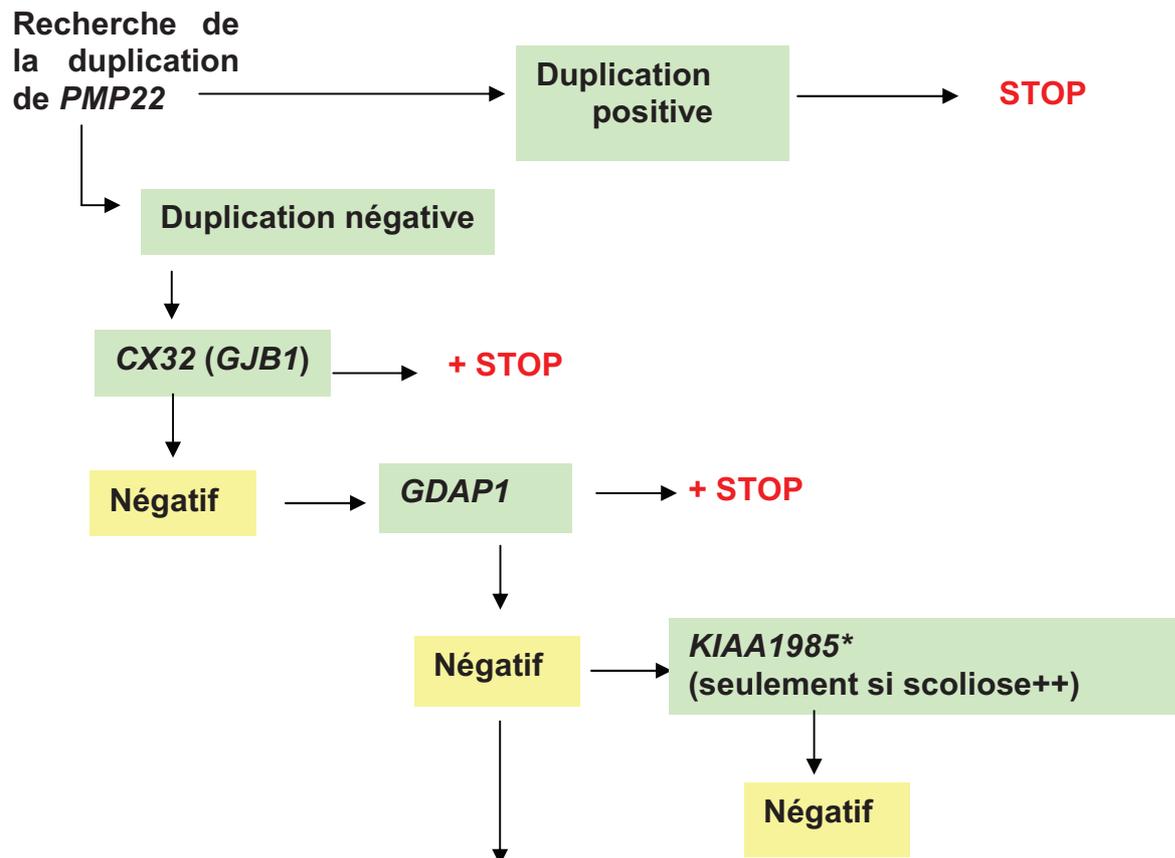
Arbres décisionnels
Neuropathies Héréditaires Sensitives et Motrice,
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

CMT1-formes DOMINANTES



Arbres décisionnels
Neuropathies Héréditaires Sensitives et Motrice,
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

CMT1-formes RECESSIVES



- *MTMR2* si Arguments Histologiques (focally folded myelin = ffm), et ou cliniques (signes centraux et paires crâniennes)

- *PRX* formes sévères

- *P0*, *PMP22*, *EGR2* (Dejerine Sottas Syndrome = DSS, Congenital Hypomyelination = CH)

- *FDG4*

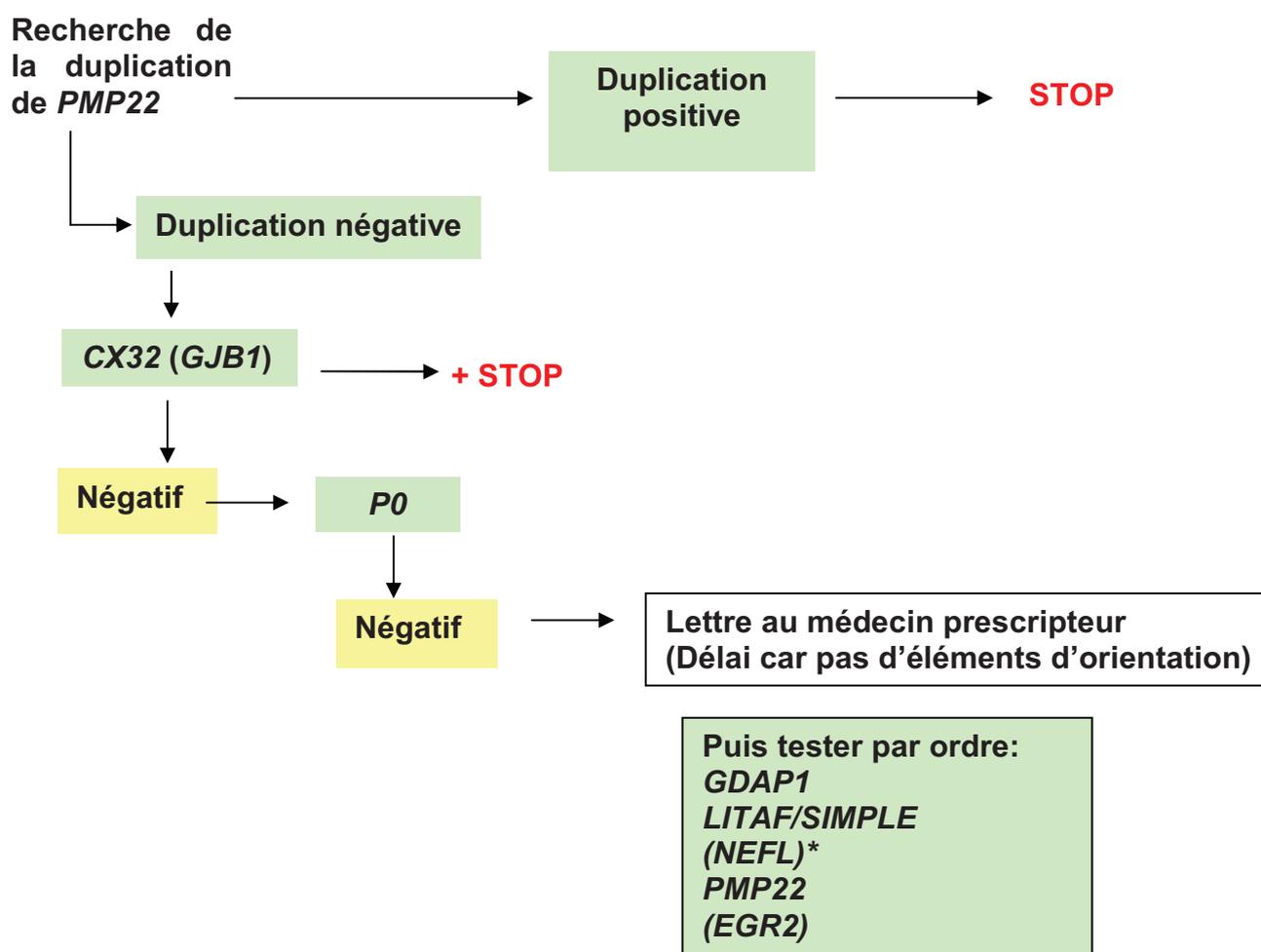
- *NDRG1* en fonction de l'origine ethnique, et si surdité associée

- Discuter *MTMR13* (ffm)
- Discuter l'étude familiale d'exclusion

Réseau des Laboratoires de Diagnostic Moléculaire des
Maladies Génétiques Neurologiques, Musculaires, Neurosensorielles et Retards Mentaux

Arbres décisionnels
Neuropathies Héréditaires Sensitives et Motrice,
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

CMT1-CAS SPORADIQUES



* testé dans cet ordre par les labos de Lyon et Kremlin Bicêtre ; pour les autres labos, l'envoi des cas sporadiques est à discuter

Discuter autres gènes parmi ceux du CMT1 récessif, en fonction du contexte

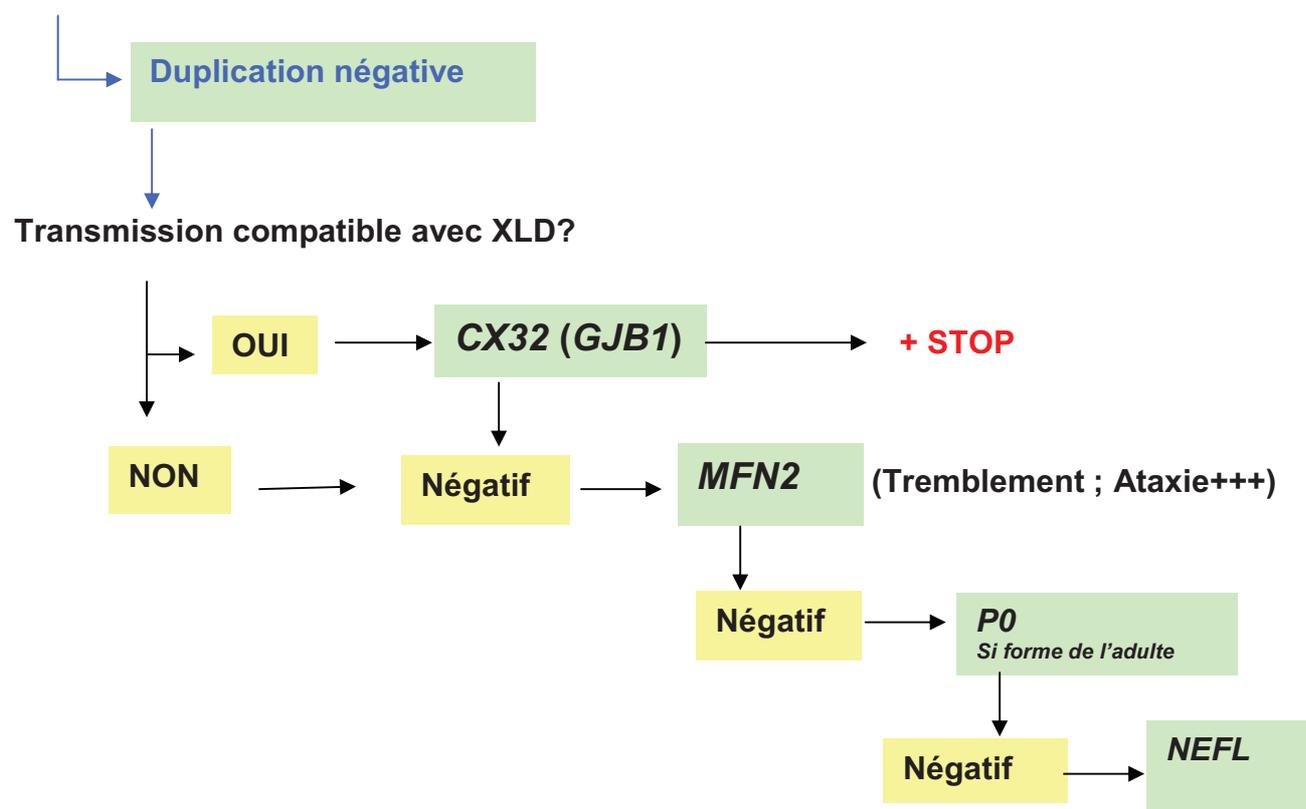
- *PRX* : formes sévères en priorité
- *KIAA1985** (seulement si scoliose sévère)
- *FDG4*
- *MTMR2*, *MTMR13* : Arguments Histologiques, Cliniques (signes centraux et paires crâniennes)
- *NDRG1* en fonction de l'origine ethnique, et si surdité associée

Réseau des Laboratoires de Diagnostic Moléculaire des
Maladies Génétiques Neurologiques, Musculaires, Neurosensorielles et Retards Mentaux

Arbres décisionnels
Neuropathies Héréditaires Sensitives et Motrice,
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

CMT2-formes DOMINANTES

Analyse du locus 17p11.2



Discuter:

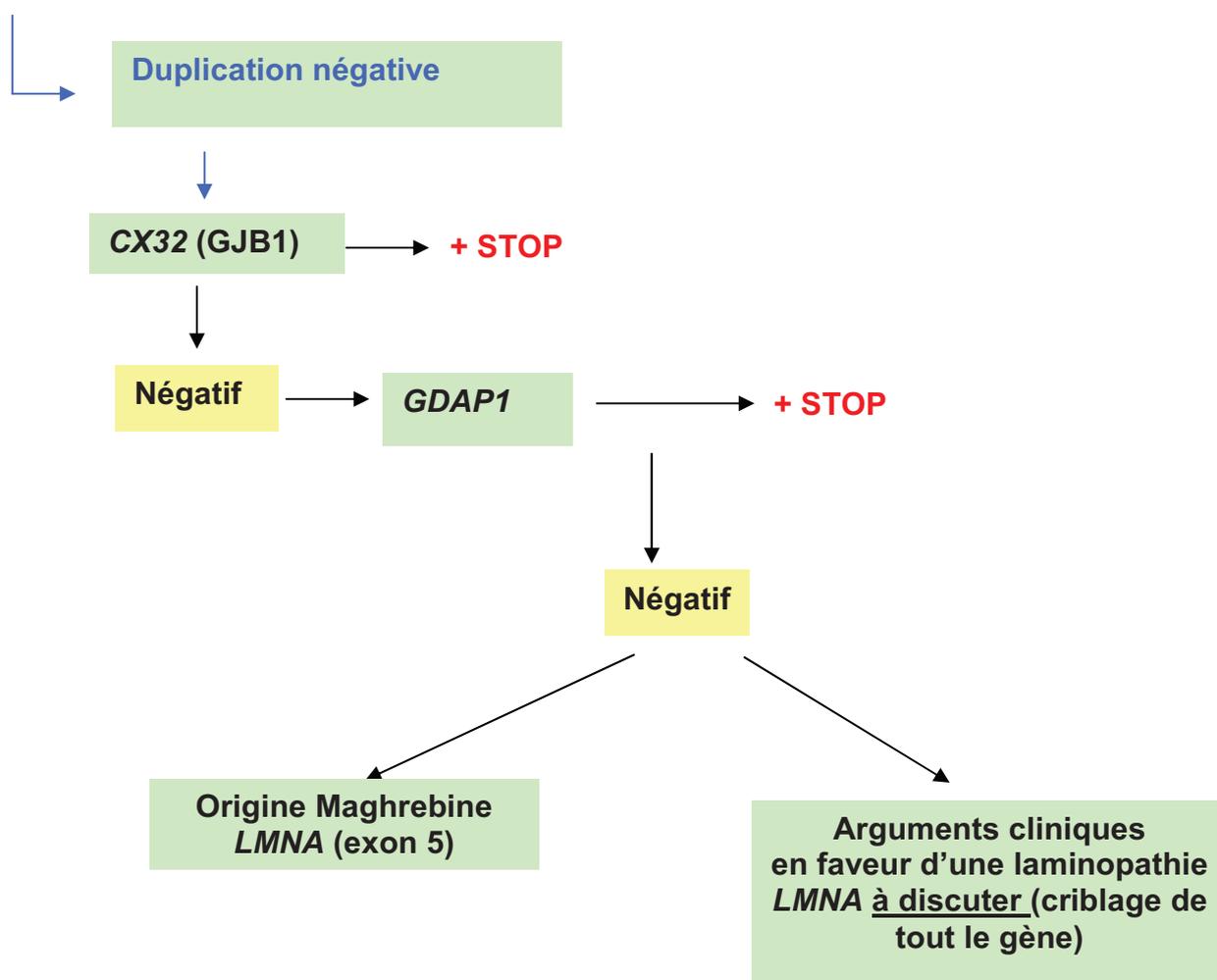
- **RAB7** Troubles trophiques ++
- **GARS** Atteinte mains+++, formes à prédominance motrice
- **LMNA** Seulement si signes associés évocateurs, dans ce cas criblage de tout le gène
- **HSPB1, HSPB8**
- **SPTLC1** Troubles trophiques ++ (pas de labo en France -> envoi groupé à V. Timmermann ?)

Réseau des Laboratoires de Diagnostic Moléculaire des
Maladies Génétiques Neurologiques, Musculaires, Neurosensorielles et Retards Mentaux

Arbres décisionnels
Neuropathies Héréditaires Sensitives et Motrice,
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

CMT2-formes RECESSIVES

Analyse du locus 17p11.2

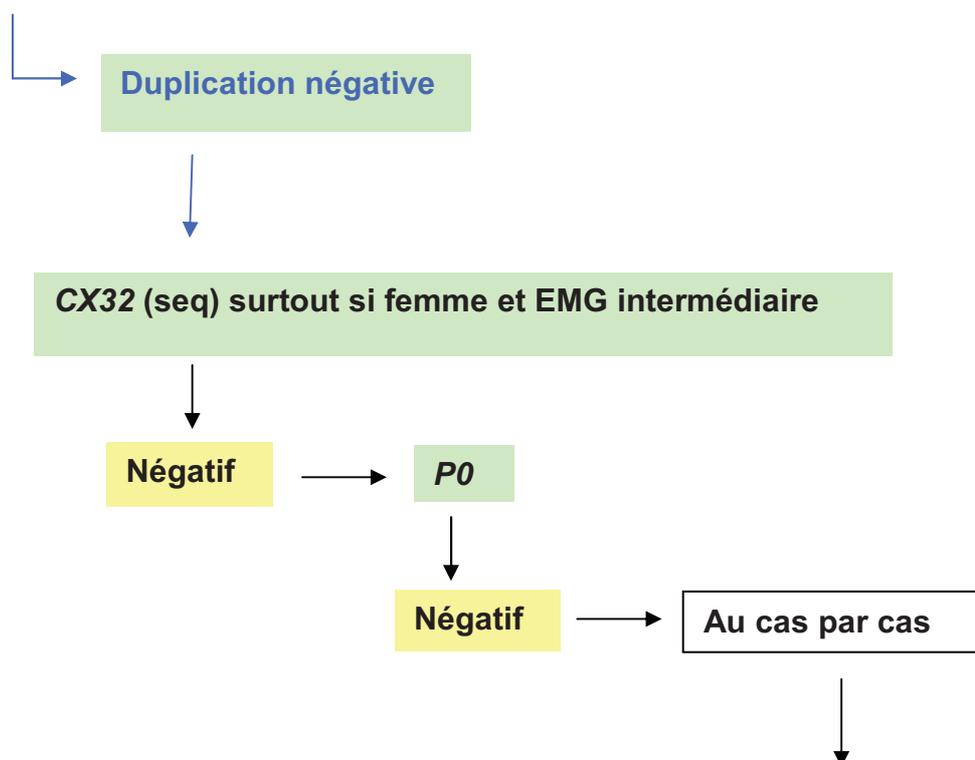


- Discuter l'étude familiale d'exclusion (locus 19q13.3)
- Discuter MFN2

Arbres décisionnels
Neuropathies Héréditaires Sensitives et Motrice,
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

CMT2-CAS SPORADIQUES

Analyse du locus 17p11.2



Discuter :

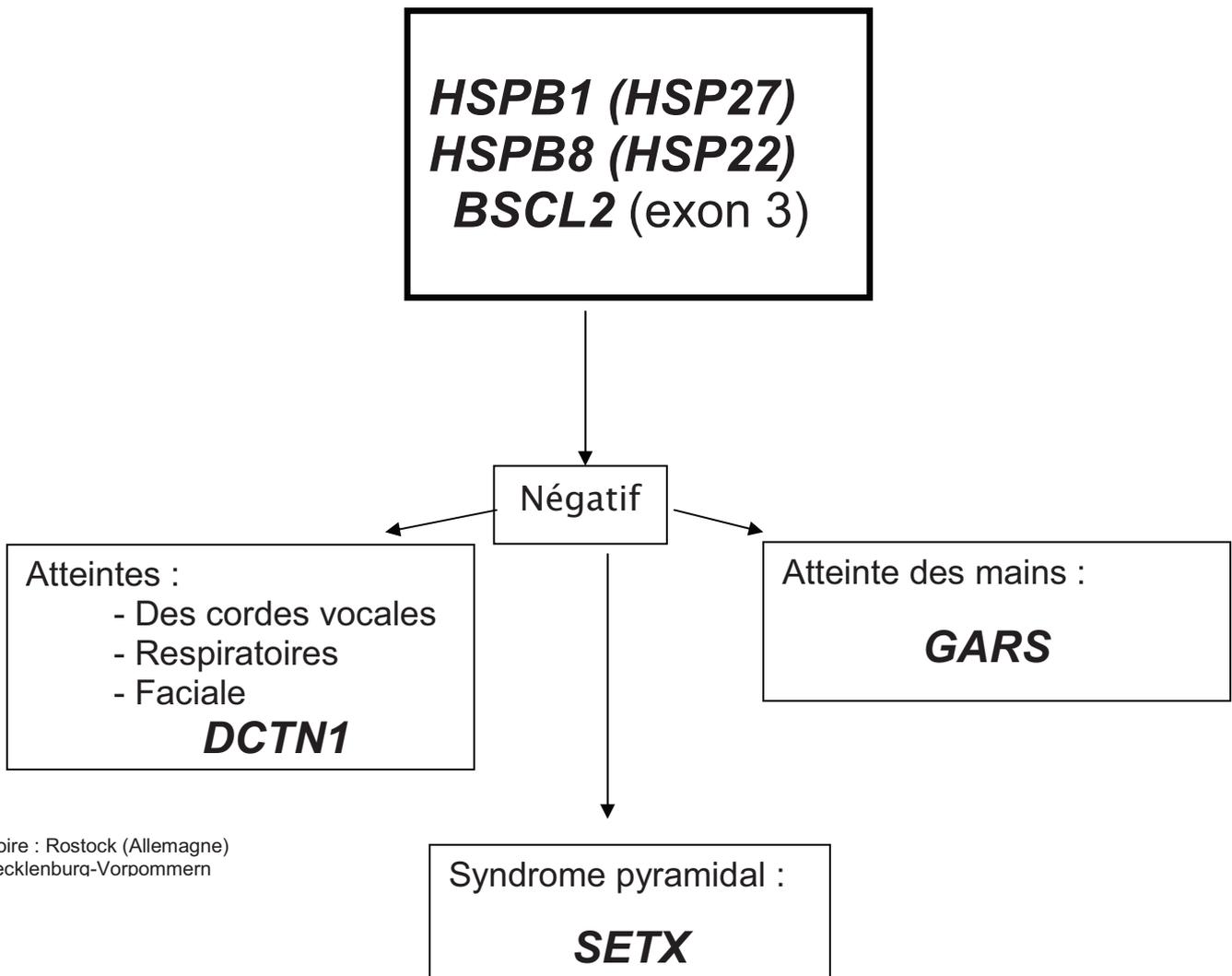
- **GDAP1**
- **MFN2**
- **NEFL** Diagnostic moléculaire assumé par certains labos : envoi des cas sporadiques à discuter
- **LMNA** Diagnostic moléculaire assumé par certains labos : envoi des cas sporadiques à discuter (origine maghrébine ou signes associés évocateurs laminopathie)
- **RAB7** Diagnostic moléculaire assumé par le labo de Lyon : envoi des cas sporadiques à discuter (troubles trophiques)
- **GARS** Diagnostic moléculaire assumé par certains labos : envoi des cas sporadiques à discuter (Atteinte mains+++, formes à prédominance motrice)

Réseau des Laboratoires de Diagnostic Moléculaire des
Maladies Génétiques Neurologiques, Musculaires, Neurosensorielles et Retards Mentaux

Arbres décisionnels
Neuropathies Héréditaires Sensitives et Motrice,
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

E. Cas particulier des formes purement motrices (CMT « spinal ») : fiche de stratégie

Stratégie d'exploration moléculaire
NEUROPATHIES HEREDITAIRES MOTRICES DISTALES (dHMN)
(Autres dénominations : CMT spinaux ou amyotrophie spinale distale)



Laboratoire : Rostock (Allemagne)
Dr Mecklenburg-Vorpommern

Laboratoire : Rostock (Allemagne)
Dr Mecklenburg-Vorpommern

Si atteinte proximale inaugurale : éliminer une SMA.