



**HAL**  
open science

# Description clinique, génétique et électroneuromyographique de 21 patients présentant une maladie de Charcot-Marie-Tooth par mutation du gène de la Périaxine

Joana Martin

► **To cite this version:**

Joana Martin. Description clinique, génétique et électroneuromyographique de 21 patients présentant une maladie de Charcot-Marie-Tooth par mutation du gène de la Périaxine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03195737

**HAL Id: dumas-03195737**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03195737>**

Submitted on 12 Apr 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE LA REUNION**

**UFR SANTE**

Année: 2020

N° 2020LARE052M

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**

**DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Discipline: Neurologie**

**Description clinique, génétique et électroneuromyographique de 21 patients présentant une maladie de Charcot-Marie-Tooth par mutation du gène de la Périaxine (CMT4F ou AR-CMTde-PRX).**

Présentée et soutenue publiquement le 16/10/2020

à Bordeaux

**Par MARTIN Joana**

**JURY**

**Président : Monsieur le Professeur GUEHL Dominique**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Professeur LE-MASSON GWENDAL (rapporteur de thèse)**

**Monsieur le Professeur GOIZET Cyril**

**Madame la Professeure DORAY Bérénice**

**Directrice de thèse : Madame le Docteur CHOUMERT Ariane**

|   |           |
|---|-----------|
| ABREVIATIONS.....   | <u>6</u>  |
| 1 INTRODUCTION.....   | <u>8</u>  |
| 1.1 Données générales sur la pathologie de Charcot-Marie-Tooth.....                   | <u>8</u>  |
| 1.1.1 Épidémiologie.....  | <u>8</u>  |
| 1.1.2 Historique.....   | <u>8</u>  |
| 1.1.3 Classifications.....  | <u>9</u>  |
| 1.1.4 Clinique.....   | <u>11</u> |
| 1.1.5 Thérapeutiques.....   | <u>11</u> |
| 1.2 Charcot-Marie-Tooth de type 4F ( AR-CMTde-PRX).....                               | <u>12</u> |
| 1.2.1 Mutation de la Périaxine.....   | <u>12</u> |
| 1.2.2 Le CMT4 F (AR-CMTde-PRX) dans la littérature.....                               | <u>13</u> |
| 1.3 Objectif de l'étude.....  | <u>17</u> |
| 2 PATIENTS ET MÉTHODES.....   | <u>18</u> |
| 2.1 Schéma de l'étude.....  | <u>18</u> |
| 2.2 Population étudiée.....   | <u>18</u> |
| 2.3 Variables étudiées.....   | <u>18</u> |
| 2.3.1 Histoire de la maladie et handicap.....   | <u>18</u> |
| 2.3.2 Examen clinique et données électrophysiologiques.....                           | <u>19</u> |
| 2.3.3 Déformations musculo-squelettiques.....   | <u>22</u> |
| 2.3.4 Étude de la douleur.....  | <u>23</u> |
| 2.3.5 Autres atteintes.....   | <u>23</u> |
| 2.3.6 Étude de la qualité de vie.....   | <u>24</u> |
| 2.4 Gestion des biais.....  | <u>26</u> |
| 2.5 Analyses statistiques.....  | <u>27</u> |
| 2.6 Éthique et réglementaire.....   | <u>27</u> |
| 3 RÉSULTATS.....  | <u>28</u> |
| 3.1 Diagramme de flux.....  | <u>28</u> |
| 3.2 Données socio-démographiques de la population étudiée.....                        | <u>29</u> |
| 3.3 Résultats de l'étude de l'anamnèse et du tableau clinique des patients CMT4F..... | <u>32</u> |
| 3.3.1 Histoire de la maladie et handicap.....   | <u>32</u> |
| 3.3.2 Examen clinique et données électrophysiologiques.....                           | <u>35</u> |
| 3.3.3 Déformations musculo-squelettiques.....   | <u>46</u> |

|       |   |                    |
|-------|---|--------------------|
| 3.3.4 | Étude de la douleur.....  | <a href="#">47</a> |
| 3.3.5 | Autres atteintes.....   | <a href="#">49</a> |
| 3.3.6 | Étude de la qualité de vie.....                                       | <a href="#">52</a> |
| 3.4   | Comparaison des patients en commun avec l'étude de Renouil et al..... | <a href="#">56</a> |
| 4     | DISCUSSION.....   | <a href="#">58</a> |
| 5     | CONCLUSION.....   | <a href="#">71</a> |
| 6     | BIBLIOGRAPHIE.....  | <a href="#">72</a> |
|       | ANNEXES.....  | <a href="#">79</a> |
|       | RESUME/ABSTRACT.....  | <a href="#">85</a> |

## Index des tableaux

|  |    |
|--|----|
| Tableau 1: Tableau récapitulatif des différents articles traitant du CMT4 F dans la littérature, issu de l'étude de Renouil et al de 2013..... | 15 |
| Tableau 2 : Caractéristiques démographiques, génétiques et cliniques de l'ensemble des patients (partie 1/2).....                              | 30 |
| Tableau 3: Récapitulatif des scores cliniques.....   | 35 |
| Tableau 4: Détail des scores CMTNS et CMTNS2.....  | 37 |
| Tableau 5: Détail des atteintes électroneuromyographiques.....   | 38 |
| Tableau 6: Détail de l'échelle MFM.....  | 40 |
| Tableau 7: Détails du score MRC et du dynamomètre.....   | 43 |
| Tableau 8: Détail du score SF-36.....  | 53 |
| Tableau 9: Score AUQUEL.....   | 55 |
| Tableau 10: Tableau décrivant l'évolution clinique des patients en commun avec l'étude de Renouil et al de 2013.....                           | 57 |

## Index des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1: Echelle de réponse du questionnaire AUQUEL.....                           | 25 |
| Figure 2: Diagramme de flux.....  | 28 |
| Figure 3: Diagramme représentant le score PND en fonction du sous-groupe d'âge..... | 34 |
| Figure 4: Diagramme représentant le score d'ataxie en fonction de l'âge.....        | 45 |

## Index des annexes

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Annexe 1: Score ONLS.....  | 79 |
| Annexe 2: Score PND.....   | 80 |
| Annexe 3: Score CMTNS..... | 81 |
| Annexe 4: Score MRC.....   | 82 |
| Annexe 5: Score DN4.....   | 83 |

## ABREVIATIONS

AFM : Association française contre les myopathies

ASHA : American Speech-Language-Hearing Association

AUQUEI : Auto-questionnaire qualité de vie enfant imagé

CEN : Collège des Enseignants de Neurologie

CEP : Collège des Enseignants de Pneumologie

CMT : Charcot-Marie-Tooth

CMTNS : Charcot-Marie-Tooth Neuropathy disease Score

CPT : Capacité pulmonaire totale

DN4 : Douleur Neuropathique en 4 questions

ENMG : Electroneuromyogramme

HMSN : Hereditary motor and sensory neuropathy

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LD : Latence distale

LDM : Latence distale motrice

MCS : Mental Composite Score

MFM : Mesure de Fonction Motrice

MOS SF-36 : Medical Outcome Study Short Form-36

MRC : Medical Research Council

ONLS : Overall Neuropathy Limitations Scale

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PCS : Physical Composite Score

PGAM : Potentiel global d'action musculaire

PND : PolyNeuropathy Disability score

PPC : Pression positive continue

PRX : Périaxine

SAS : Syndrome d'apnées du sommeil

SGPO : Sens de position du gros orteil

VCM : Vitesse de conduction motrice

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Données générales sur la pathologie de Charcot-Marie-Tooth

### 1.1.1 *Épidémiologie*

Les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT) sont un groupe hétérogène d'affections du système nerveux périphérique. Elles représentent la forme la plus commune des neuropathies héréditaires. La prévalence est difficile à évaluer du fait d'une large diversité de phénotypes cliniques et de l'existence de différentes formes de la maladie. Elle est estimée à 1/1214 en Norvège(1), mais elle est hétérogène selon les pays. En effet, une revue systématique de la littérature datant de 2016(2) retrouve une prévalence allant de 9,7/100000 en Serbie à 82,3/100000 en Norvège. Les CMT sont divisés en sous-type selon leur mode de transmission et selon la forme de la neuropathie, axonale, démyélinisante ou intermédiaire, déterminée par la vitesse de conduction en ENMG. Le sous-type de CMT le plus fréquent est le CMT1 (forme démyélinisante à transmission autosomique dominante) qui représente près de 60 % des CMT(3). La prévalence du CMT2 (forme axonale à transmission autosomique dominante ou récessive) varie de 12 à 35,9 % selon les pays(2). Les formes autosomiques récessives, dont le CMT4F fait partie, représentent 4% des CMT en Europe. Ces formes sont beaucoup plus fréquentes dans certaines communautés ayant un taux important de mariages consanguins, notamment autour du Bassin méditerranéen, où elles peuvent représenter 30 à 50 % des CMT(4).

### 1.1.2 *Historique*

C'est en 1886, que Jean-Martin Charcot et son élève, Pierre Marie, décrivent pour la première fois « une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains »(5). Cependant, ils considérèrent que la pathologie était due à une atteinte de la corne antérieure de la moelle épinière. La même année, Howard Henry Tooth décrit l'atrophie musculaire progressive de type péronière avec un début dans l'enfance et une origine héréditaire fortement suspectée. Cliniquement, il s'agit d'une atteinte en distalité des membres inférieurs, avec une atteinte précoce des mains et des avant-bras, et des atteintes dégénératives précoces. Les données cliniques et post-mortem en autopsie lui permettent de conclure à une pathologie des nerfs périphériques(6).

### **1.1.3 Classifications**

La première classification des atrophies musculaires péronières a été proposée par Peter J. DYCK et Edward Howard LAMBERT en 1968(7). Dans cette classification, les atrophies musculaires péronières étaient séparées en groupe 1, 2 et 3:

- le type 1 correspondait à une neuropathie hypertrophique, de transmission autosomique dominante, avec un élargissement des nerfs périphériques, l'existence de formations en bulbes d'oignons, de phénomènes de démyélinisation segmentaire avec remyélinisation au niveau anatomopathologique et de faibles vitesses de conduction nerveuses au niveau électrophysiologique.
- Le type 2 ou neuronal, était également de transmission autosomique dominante, ne présentait pas les caractéristiques décrites dans le type 1, en particulier, l'absence de diminution homogène des vitesses de conduction nerveuses.
- Le type 3 correspondait à l'atrophie musculaire spinale progressive.

En 1983, Bouché et al(8), établissent une classification des atrophies musculaires péronières en se basant sur la vitesse de conduction motrice du nerf médian à l'électroneuromyogramme (ENMG): le groupe 1 correspond à une vitesse inférieure à 30 m/s et le groupe 2 à une vitesse supérieure à 40 m/s. La classification a, par la suite, évoluée en distinguant un groupe démyélinisant (vitesse de conduction du nerf médian inférieure à 38 m/s) et un groupe axonal (vitesse de conduction nerveuse mesurée au nerf médian supérieure à 38 m/s). Dans les années qui ont suivi, un groupe intermédiaire s'est individualisé avec une vitesse de conduction du nerf médian entre 30 et 40 m/s. Actuellement, on considère comme axonales les formes avec une vitesse de conduction motrice supérieure à 45 m/s, intermédiaires entre 35 et 45 m/s et démyélinisantes lorsqu'elle est inférieure à 35 m/s. Il est important de souligner une importante hétérogénéité des groupes(9).

En 1975, les formes hypertrophiques et neuronales (ou axonales) des atrophies musculaires péronières sont nommées respectivement Hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) de type I et de type II(10).

Au fil des années, les HMSN, dont le terme a été remplacé par CMT ont été divisées en sept groupes:

- CMT1 : formes démyélinisantes à transmission autosomique dominante
- CMT2 : formes axonales (à transmission autosomique dominante ou récessive)
- CMT3 : syndrome de Déjerine-Sottas: phénotype clinique qui englobe les CMT démyélinisants à début précoce, avec un déficit sensitivomoteur sévère. Le spectre génétique de ce syndrome englobant plusieurs mutations, il ne peut pas être considéré comme un sous-type de CMT.

- CMT4 : formes démyélinisantes à transmission autosomique récessive
- CMT5 : regroupe plusieurs formes de CMT et neuropathies héréditaires motrices distales associées à des atteintes pyramidales.
- CMT6 : formes de CMT avec atrophie optique
- CMTX : formes à transmission liée à l’X

Les CMT sont actuellement classés selon leur mode de transmission: autosomique récessif ou dominant ou lié au chromosome X. A partir des années 1980, les progrès de la recherche en génétique moléculaire ont permis une avancée majeure dans l’étude des neuropathies de type CMT.

A ce jour, plus de 100 gènes ont été identifiés comme responsables des neuropathies héréditaires. L’augmentation des connaissances dans le domaine des CMT et l’accroissement constant du nombre de gènes connus conduit à une complexification majeure de la classification des CMT.

La classification actuelle se divise en:

-Formes dominantes:

Démyélinisantes: CMT1A à F

Axonales: CMT2A à Z

Intermédiaires: DI-CMTA à F

-Formes récessives:

Démyélinisantes: CMT4A à H et J

Axonales: AR-CMT2A à C

Intermédiaires: RI-CMTA à D

-Formes liées à l’X: CMTX1 à 6

En 2015, une simplification de cette classification a été proposée par Mathis et al(11). Les auteurs proposent d’inclure le mode de transmission dans la dénomination de chaque sous-type. Par exemple, le CMT1 (CMT autosomique dominant démyélinisant) peut être renommé CMT1 autosomique dominant (AD-CMT1). Le CMT4 peut être renommé AR-CMT1. De la même manière pour les formes axonales, il est proposé de les séparer en AR-CMT2 et AD-CMT2. Pour les CMTX, la dénomination XL-CMT (X linked) est proposée. Le terme « spo » pour sporadic pourra être utilisé pour les patients avec une cause moléculaire indéterminée. Ensuite, ils suggèrent de remplacer les termes 1 et 2 par « de » pour démyélinisant et « ax » pour axonal: CMT1 devient

CMTde et CMT2 devient CMTax; les CMT intermédiaires deviennent CMTin. Il est également proposé d'insérer le nom du gène impliqué à la place des lettres (A, B, C, etc) utilisées pour définir les différents sous-types jusqu'à présent. Par exemple, le CMT4F, provoqué par une mutation du gène de la Périaxine, deviendrait le AR-CMTde-*PRX*.

#### **1.1.4 Clinique**

L'ensemble des maladies de CMT a une base de sa symptomatologie commune(12,13). A l'examen clinique, le trio caractéristique se compose d'un déficit musculaire amyotrophiant distal des membres, de déformations musculo-squelettiques et une d'une hypo- ou aréflexie ostéo-tendineuse. L'évolution est lente et progressive tout au long de la vie des patients. Le déficit moteur distal des membres inférieurs se manifeste souvent par un steppage à la marche. Une scoliose et des déformations musculo-squelettiques des pieds, comme des pieds creux (« *pes cavus* ») ou des orteils « en griffe » sont des signes très évocateurs, très souvent présents. Cependant, les symptômes apparaissent très variables d'un individu à l'autre et d'un type ou sous-type de CMT à l'autre. L'âge de début est également très variable allant de la petite enfance à l'âge adulte.

Les CMT4 sont des CMT démyélinisantes de transmission autosomique récessive. Ces formes, sont rares, décrites dans quelques familles isolées, ou dans des zones géographiques à plus fort taux de consanguinité, comme dans certaines populations (gitans). Le début des symptômes est beaucoup plus précoce que dans les formes à transmission dominante pouvant 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 » ou une scoliose).

#### **1.1.5 Thérapeutiques**

Les maladies de CMT étant des maladies neurodégénératives, il n'existe actuellement pas de traitement curatif, même si des essais thérapeutiques sont en cours(14). A ce titre, il est important de signaler l'existence d'études en cours pour un pléo-médicament, qui correspond, selon la définition de l'Association française contre les myopathies (AFM)-Téléthon, à une association à faibles doses de médicaments déjà commercialisés pour d'autres indications. Il s'agit du PXT3003 (composé de Baclofène, de Naltrexone et de Sorbitol) qui cible le réseau de protéines perturbé dans le CMT1A et qui améliore la myélinisation et les signes de la maladie chez des rats modèles de CMT1A(15). Il a fait l'objet d'un essai de phase II auprès de 80 personnes atteintes de CMT1A qui a montré que le

candidat-médicament était efficace sur certains des paramètres musculaires et électrophysiologiques évalués(16).

La base de la prise en charge repose sur des traitements symptomatiques. La kinésithérapie est essentielle pour l'entretien de la force musculaire et des amplitudes articulaires, le travail de la marche et de l'équilibre notamment(17). Des interventions chirurgicales peuvent être nécessaires pour la correction de certaines déformations orthopédiques. La mise en place d'aides techniques, à type d'orthèse ou de fauteuil roulant, par exemple, peut s'avérer nécessaire. La prise en charge en ergothérapie est donc également utile pour la mise en place des aides techniques adéquates et l'adaptation du domicile, entre autres. Il est nécessaire de signaler l'importance de l'utilisation de semelles orthopédiques, parfois de chaussures orthopédiques, en cas d'existence de déformations orthopédiques des pieds. La prise en charge (médicamenteuse ou non) des douleurs neuropathiques est également primordiale lorsque ces douleurs existent.

## **1.2 Charcot-Marie-Tooth de type 4F ( AR-CMTde-PRX)**

### **1.2.1 Mutation de la Périaxine**

En 2000, Delague et al décrivent une famille Libanaise consanguine de huit personnes atteintes de CMT4(18). A cette époque, 5 sous-types de CMT4 étaient connus; les auteurs ont alors exclus l'existence d'une atteinte des autres loci responsables des CMT4 de type A, B, C, D et E. Dans cette étude, les analyses génétiques montrent un lien avec un locus sur le chromosome 19q13.1-13.3. Les données cliniques et histopathologiques sont en faveur d'un CMT non connu, renommé par les auteurs « CMT4F ». Tous les patients de cette famille présentaient un retard à la marche, une ataxie, un déficit moteur distal, une atrophie, des pieds creux, et une atteinte plus tardive des membres supérieurs (avec atrophie distale et rétraction des doigts). L'examen clinique retrouvait une absence de réflexe, des troubles sensitifs distaux et une scoliose chez tous les patients. Les auteurs décrivent une évolution lente de la maladie. L'ENMG retrouvait des vitesses de conduction sensitives et motrices effondrées au niveau des quatre membres. Une biopsie de nerfs fut réalisée, objectivant une déplétion en fibres myélinisées et des formations en « bulbes d'oignons ». Les auteurs suspectèrent alors le gène *MAG* comme étant responsable de ce sous-type de CMT. Cette étude fut complétée, en 2001, par Guilbot et al(19) qui découvrirent que la mutation responsable de la maladie dans cette famille correspondait une mutation du gène de la *Périaxine* (*PRX*; OMIM 614895).

Le gène *PRX* de la Périaxine des cellules de Schwann code pour la L (long)- et la S (small)-Périaxine, deux protéines à domaine PDZ, de 147 et 16 KDa respectivement, qui ont un rôle dans la stabilisation de la gaine de myéline(20). La L-periaxine, située dans la membrane plasmique des

cellules de Schwann myélinisées, interagit avec le complexe du dystroglycan-dystrophin-related protein 2 qui lie le cytosquelette de la cellule de Schwann à la matrice extracellulaire(21), ce qui permet une compartimentation et une élongation de la cellule de Schwann. La dimérisation de la L-Périaxine (grâce à son domaine PDZ) joue un rôle important dans la formation de ce complexe. La S-Périaxine semble réguler la L-Périaxine en interagissant avec elle (à travers le domaine PDZ) et en empêchant l'homodimérisation de la L-Périaxine(22).

Chez les souris *PRX*-null, c'est-à-dire chez lesquelles le gène *PRX* a été inactivé, on constate des modifications de la région préterminale des axones moteurs, ainsi que des modifications des distances internodales, qui conduisent à un ralentissement de la conduction nerveuse(23).

La *PRX* se lie, à travers sa région C-terminale, à la  $\beta$ 4 intégrine et ce complexe *PRX*- $\beta$ 4 intégrine semble jouer un rôle à la fois dans la myélinisation normale et dans le maintien de la myéline(24).

Une étude récente (Mars 2020) (25) qui étudie le profil du protéome de la myéline périphérique chez les souris normales et chez les souris *PRX*-null retrouve, dans la myéline des souris *PRX*-null, une diminution importante du taux de transporteur MCT1/SLC16A1 du monocarboxylate, qui contribue à fournir du lactate aux axones des cellules myélinisées(26). En considérant que le MCT1 des cellules de Schwann est largement présent au niveau des incisures de Schmidt-Lanterman et que ces incisures sont absentes de la myéline quand la *PRX* est manquante(27), la diminution de MCT1 lors d'une mutation de la *PRX* peut être une conséquence de l'altération de la structure de la myéline.

### **1.2.2 Le CMT4 F (AR-CMTde-PRX) dans la littérature**

Il existe peu de cas de CMT4F décrits dans la littérature. La première description fut celle de l'étude citée précédemment (Delague et al), complétée, en 2001, par celle de Guilbot et al. En 2001, Cornelius F. Boerkoel et al décrivent trois patients américains atteints d'un syndrome de Dejerine-Sottas et démontrèrent que la perte de fonction de la Périaxine était responsable de la maladie. Les auteurs rapportèrent des vitesses de conduction nerveuses très réduites ainsi que des formations en « bulbes d'oignons » sur les analyses anatomopathologiques des nerfs périphériques (biopsie de nerf). Les atteintes sensitives apparaissaient très marquées(28). Par la suite, différents articles rapportèrent des cas de patients atteints de CMT4F jusqu'en 2012(29–39). Dans la plupart des cas, la maladie apparaît dans la petite enfance, l'évolution est lente, le déficit moteur prédomine en distalité, plusieurs cas de scoliose furent rapportés, la majorité des patient ayant des pieds creux et une atteinte sensitive sévère. Lorsque la vitesse de conduction sur le nerf médian a été étudiée, celle-ci est très abaissée, voire avec des potentiels moteurs indétectables. Les biopsies nerveuses montraient, dans toutes les études où elles furent réalisées, des formations en « bulbes d'oignons » ; il fut parfois aussi observé un aspect de « tomacula » (hypermyélinisation focale des gaines de

myélines, avec des contours externes lisses), des pertes de fibres myélinisées, de la démyélinisation ou un amincissement de la myéline. Plusieurs mutations ont été rapportées à ce jour. Le tableau suivant, publié dans l'étude de Renouil et al(40), reprend les différents tableaux cliniques, électroneuromyographiques, anatomopathologiques et génétiques caractérisant le CMT4F, décrits dans la littérature jusqu'en 2012:

| Auteurs                    | Nombre de cas           | Âge à la description | Début des symptômes     | Évolution       | Déficit musculaire | Scoliose              | Pied creux    | Atteinte sensitive | VCN nerf médian | Biopsie nerveuse   | Mutation                                 | Origine géographique |
|----------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------|--------------------|-----------------------|---------------|--------------------|-----------------|--|--|----------------------|
| Guilbot et al., 2001       | 8 patients (1 famille)  |                      | Retard moteur           | Lente           | Distal             | Modérée               | Oui           | Sévère             | Indétectable    | Bulbes d'oignons   | R196X homozygote                         | Libanaise            |
| Boerkoel et al., 2001      | 3 patients              | 46 ans               | < 7 ans                 | Non documenté   | Distal, sévère     | Non documenté         | Oui           | Sévère             | 3 m/s           | Non documenté  | Hétérozygote composite S929fsX957/R953X  | Américaine           |
|                            |                         | 6 ans                | 1 an 1/2                | Non documenté   | Distal, sévère     | Non documenté         | Non           | Sévère             | Indétectable    | Bulbes d'oignons, démyélinisation                                  | Hétérozygote composite V763fsX774/R368X  |                      |
|                            |                         | 31 ans               | 1 an                    | Non documenté   | Distal, sévère     | Non documenté         | Oui           | Sévère             | 2,1 m/s         | Non documenté  | S929fsX957 homozygote                    |                      |
| Takashima et al., 2002     | 3 patients (2 familles) | 50 ans               | < 1 an                  | Lente           | Distal             | Oui                   | Oui           | Sévère             | 3 m/s           | Bulbes d'oignons, tomacula, démyélinisation                        | C715X homozygote                         | Japonaise            |
|                            |                         | 54 ans               | Enfance                 | Lente           | Distal             | Oui                   | Non documenté | Sévère             | Non documenté   | Non documenté  |  |                      |
|                            |                         | 6 ans                | < 1 an                  | Sévère          | Distal et proximal | Oui                   | Non           | Sévère             | 46,3 m/s        | Bulbes d'oignons, tomacula, démyélinisation                        | R82fsX96 homozygote                      |                      |
| Kijima et al., 2004        | 3 patients              | 18 ans               | Retard moteur           | Lente           | Distal             | Non documenté         | Non documenté | Non                | Non documenté   | Bulbes d'oignons   | R 1070X homozygote                       | Japonaise            |
|                            |                         | 51 ans               | Enfance                 | Lente           | Distal             | Non documenté         | Oui           | Oui                | 20 m/s          | Bulbes d'oignons   | R 1070X homozygote                       |                      |
|                            |                         | 60 ans               | Enfance                 | Lente           | Distal             | Non documenté         | Oui           | Oui                | 8 m/s           | Bulbes d'oignons, tomacula   | R 1070X homozygote                       |                      |
| Parman et al., 2004        | 1 patient               | 4 ans                | Retard moteur           | Non documenté   | Distal             | Oui                   | Oui           | Non                | 3 m/s           | Bulbes d'oignons, démyélinisation                                  | R 1070 X homozygote                      | Turque               |
| Otagiri et al., 2006       | 1 patient               | 26 ans               | Retard moteur           | Évolution lente | Distal             | Non documenté         | Non documenté | Oui                | Cubital : 2 m/s | Bulbes d'oignons, perte des fibres myélinisées                     | Hétérozygote composite R1070X/L132fsX153 | Japonaise            |
| Kabzinska et al., 2006     | 1 patient               | 8 ans                | Retard moteur           | Non documenté   | Distal > proximal  | Non                   | Oui           | Oui                | Indétectable    | Perte des fibres myélinisées, bulbes d'oignons, myéline précatorée | S399fsX410 homozygote                    | Polonaise            |
| Barankova et al., 2008     | 1 patient               | 5 ans                | Retard moteur           | Lente           | Non                | Non                   | Oui           | Non                | 17 m/s          | Non documenté  | K1095fsX18 homozygote                    | Roumaine             |
| Auer-Grumbach et al., 2008 | 2 patients (1 famille)  | Non documenté        | Retard moteur           | Non documenté   | Distal (léger)     | Cyphose chez un frère | Non           | Oui                | Indétectable    | Bulbes d'oignons, amincissement myéline                            | A700PfsX17 homozygote                    | Turque               |
| Marchesi et al., 2010      | 4 patients (3 familles) | 45 ans               | Retard moteur           | Lente           | Distal             | Oui                   | Oui           | Oui                | 13,3 m/s        | Non documenté  | Q547X/K808SfsX2                          | Italienne            |
|                            |                         | 43 ans               | Retard moteur           |                 | Distal > proximal  | Oui                   | Oui           | Oui                | 5,6 m/s         | Bulbes d'oignons, démyélinisation                                  |  |                      |
|                            |                         | 34 ans               | Retard moteur           | Lente           | Distal             | Oui                   | Oui           | Oui                | Non documenté   | Non documenté  | E682X homozygote                         |                      |
|                            |                         | 38 ans               | Retard moteur           | Lente           | Distal             | Oui                   | Oui           | Oui                | 3 m/s           | Bulbes d'oignons, démyélinisation                                  | S259PfsX55                               |                      |
| Nouioua et al., 2011       | 4 patients (1famille)   | 22 ans               | 12 ans ataxie, scoliose | Lente           | Distal             | Oui                   | Oui           | Sévère             | 9 m/s           | Non documenté  | A364X homozygote                         | Algérienne           |
|                            |                         | 20 ans               | 10 ans, ataxie          |                 |                    |                       |               | Sévère             | 8 m/s           |  |  |                      |
|                            |                         | 17 ans               | 10 ans, ataxie          |                 |                    |                       |               | Oui                | 5 m/s           |  |  |                      |
|                            |                         | 15 ans               | 7 ans, ataxie           |                 |                    |                       |               | Oui                | 6 m/s           |  |  |                      |
| Tokunaga et al., 2012      | 3 patients              |                      | > 27 ans                |                 | Léger              |                       |               |                    |                 | R1070X homozygote<br>R1070X homozygote<br>D651N homozygote         | Japonaise                                |                      |

Tableau 1: Tableau récapitulatif des différents articles traitant du CMT4 F dans la littérature, issu de l'étude de Renouil et al de 2013

En 2013, Renouil et al publient la plus grande série de patients atteints de CMT4F dans un article décrivant vingt-quatre patients français, dix-huit patients Réunionnais et six patients de métropole, tous ayant un tableau clinique similaire(40). Dans cette étude, le début de la maladie est précoce avec un retard à la marche, la perte de la marche étant survenue chez 30 % des patients au cours de l'évolution de la maladie. Les patients présentaient un déficit moteur prédominant en distalité, avec une amyotrophie distale sévère et une ataxie marquée. De nombreuses déformations orthopédiques furent rapportées, avec des déformations de pieds chez tous les patients (pieds creux, pieds plats, pied valgus, et un pied bot bilatéral), une rétraction des chevilles (chez neuf patients) et une scoliose (chez seize patients sur vingt-quatre). Des phénomènes douloureux furent rapportés, à type de « brûlures » des membres. Une dyspraxie a été décrite chez deux enfants sur sept. Quelques atteintes ophtalmologiques furent également décrites (deux strabismes, deux glaucomes, une maculopathie, et une myopie). Une surdité de perception fut constatée chez un patient. Six patients présentaient un syndrome restrictif respiratoire lié à la scoliose.

L'étude électroneuromyographique de cet article rapporte une vitesse de conduction motrice du nerf médian inférieure à 10 m/s, l'amplitude moyenne du potentiel d'action musculaire (PGAM) étant de 0,3+/-0,24 mA. Les vitesses de conceptions sensitives et les potentiels sensitifs étaient abolis chez tous les patients.

Plusieurs études de cas sont parues à la suite de cette étude, avec un tableau clinique et électroneuromyographique similaire. Au niveau génétique, une de ces études a mis en évidence en 2013(41), chez un patient portoricain une transversion hétérozygote dans le gène *PRX*, résultant en le changement d'une arginine par une glycine. Une autre étude de 2015(42), a mis en évidence, chez un patient coréen, une mutation hétérozygote non-sens (p.R392X et p.R679X) de *PRX*. Une étude de 2019(43), décrit le cas d'un patient chinois de 14 ans avec une mutation homozygote au niveau de l'exon 6 de *PRX*, la mutation c.1174C>T (p.R392X). Deux études, décrivent des patients ayant eu un début de la maladie à l'âge adulte : la première date de 2019(44) et retrouve une mutation hétérozygote de *PRX*, la mutation K1062N (p.Lys1062Asn), la seconde date de 2020(45) et retrouve une mutation homozygote avec décalage du cadre de lecture, la mutation c.3286\_3356del171 déjà décrite chez un patient roumain(35).

### **1.3 Objectif de l'étude**

L'objectif de cette étude est de décrire la cohorte des patients réunionnais atteints de CMT4F avec la même mutation homozygote c.3253dup [p.(Glu1085Glyfs\*4)].

Au vu de l'amplitude importante de notre cohorte (vingt-six patients CMT4F), il paraissait intéressant d'essayer d'affiner la description clinique de cette forme rare de CMT. De plus, parmi les dix-huit patients réunionnais déjà décrits par Renouil et al, onze ont pu être inclus dans l'étude et ainsi permettre d'évaluer l'évolution de la pathologie pour tenter d'établir l'histoire naturelle de cette pathologie.

## **2 PATIENTS ET MÉTHODES**

### **2.1 Schéma de l'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive, rétrospective, monocentrique, menée dans le service de maladies neurologiques rares au CHU Sud Réunion (dirigé par le Docteur Ariane CHOUMERT).

Afin de réaliser cette étude, nous avons procédé à un recueil de tous les dossiers cliniques des patients atteints de CMT4F suivis dans le service des maladies neurologiques rares de la Réunion.

L'ensemble des patients ont été vu, entre le 02/01/2019 et le 24/03/2019, lors d'une consultation organisée dans le cadre de leur suivi habituel dans le service des maladies neurologiques rares. Au cours de cette consultation, les patients étaient informés de la réalisation de l'étude.

### **2.2 Population étudiée**

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient:

- avoir un diagnostic génétique positif de mutation du gène *PRX*,
- avoir donné leur consentement oral libre et éclairé au cours d'une consultation organisée dans le cadre de leur suivi habituel.

### **2.3 Variables étudiées**

#### **2.3.1 Histoire de la maladie et handicap**

Nous avons recueilli chez tous les patients:

- L'âge de début de la maladie et le mode de début, à savoir : à quel âge sont apparus et quels étaient les premiers symptômes pouvant être reliés à la maladie qui étaient constatés soit par les parents du patient, soit par le médecin traitant.
- La mutation du gène *PRX* révélée par séquençage direct du gène (réalisé dans le service de Neurobiologie du Professeur RENAUD des hospices civils de Lyon, ou au Centre Hospitalier Régional de Saint-Denis de La Réunion). Dans la plupart des cas, les exons 4 à 7 du gène *PRX* (qui codent pour les 1471 acides aminés de l'isoforme L-Périaxine) ont été séquencés. Dans certains cas, seul l'exon 7 a été séquencé.

- L'âge de perte de la marche, le cas échéant, c'est-à-dire l'âge auquel le patient s'est retrouvé dans l'incapacité totale de marcher (l'obligeant à réaliser l'ensemble de ses déplacements en fauteuil roulant).
- L'évolution de la maladie au cours du temps, à savoir le recueil de l'ensemble des symptômes présenté par le patient au cours de sa vie.
- Nous avons recueilli les aides techniques utilisées par le patient au moment de la réalisation de l'étude.
- Le score Overall Neuropathy Limitations Scale, (ONLS ; Graham and Hugues, 2006(46)) : ceci correspond à une échelle de mesure du niveau de handicap dans les activités de la vie quotidienne au niveau des membres supérieurs et inférieurs (cf annexe 1).
- Le score PolyNeuropathy Disability score (PND) (cf annexe 2) : ceci est un score évaluant la capacité de marche des patients, régulièrement utilisé dans les études portant sur les polyneuropathies amyloïdes familiales(47–49).
- L'existence d'une fatigabilité musculaire dont la définition la plus utilisée actuellement est celle de Gandevia(50): cette fatigabilité est définie comme une « *diminution de la capacité du muscle à produire de la force ou de la puissance induite par l'exercice, que la tâche puisse être maintenue ou non* ». L'existence d'une intolérance musculaire à l'effort a également été recherchée, définie par la survenue de myalgies ou de crampes lors d'un effort physique.

### **2.3.2 Examen clinique et données électrophysiologiques**

Les résultats du « Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Disease Score » (CMTNS) ainsi que du score CMTNS2 (plus récent) (51) ont été recueillis (cf annexe 3). Ils permettent de mesurer l'étendue des atteintes motrices et sensitives dans les neuropathies génétiques. Le CMTNS est un score fiable et valide qui évalue d'une part les symptômes (3 items), d'autres parts les signes cliniques de CMT (quatre items) et enfin les données électroneuromyographiques (deux items). On peut donc décomposer ce score en une partie clinique avec un score total sur 28 points et une partie ENMG (avec un score total sur 8), le score total (somme des scores clinique et ENMG) étant donc sur 36. Chaque item est coté de 0 à 4, le score augmentant avec l'importance de l'atteinte. La maladie est considérée comme légère pour un score  $\leq 10$ , modérée pour un score entre 11 et 20 et sévère s'il est supérieur à 20(52).

Le CMTNS version 2 (CMTNS2) a été créé pour réduire « l'effet plancher » et « l'effet plafond » de certains items du CMTNS, ainsi que pour standardiser l'évaluation des patients, donc diminuer les variations de scores entre les différents examinateurs. Le CMTNS2 a également été créé afin d'augmenter la sensibilité pour détecter les changements de score dans le temps. Le CMTNS2 est un score fiable pour évaluer les patients présentant une maladie de Charcot-Marie-Tooth. La

fiabilité inter- et intra-évaluateur pour la partie clinique est aussi plus élevée que pour le CMTNS(51). En fait, le CMTNS2 diffère en plusieurs points du CMTNS. Les symptômes sensitifs distinguent une atteinte distale d'une atteinte proximale du mollet, alors que, dans le CMTNS, un changement de l'atteinte entre la cheville et le genou ne peut être détecté. Il en est de même pour la sensibilité à la piqûre qui est divisée de la même manière et qui ne concerne que les membres inférieurs (et non plus les membres inférieurs et supérieurs comme dans le CMTNS). La sensibilité à la vibration est également testée seulement au niveau des membres inférieurs. En ce qui concerne les symptômes moteurs, le poids de la chirurgie de cheville a été diminué en raison de la fréquence de cette chirurgie. Au niveau des membres supérieurs, dans le CMTNS2, la difficulté pour fermer des boutons et des zips est divisée en « légère » (1 point) ou « sévère » (2 points); il a été rajouté un item « impossibilité de couper les aliments » (3 points). La force aux membres inférieurs a été modifiée pour rajouter, en plus de la dorsiflexion du pied, la flexion plantaire dans les scores 1 et 2 (en raison de la fréquence de cette atteinte). L'étude de l'amplitude du PGAM des nerfs ulnaire et médian n'a pas été modifiée. Cependant, dans le CMTNS2, l'amplitude du potentiel d'action sensitif du nerf radial remplace celle des nerfs médian et ulnaire, selon le rationnel que le nerf ulnaire est plus précocement atteint que le nerf radial (plus longtemps conservé).

Nous avons, de plus, détaillé les résultats des examens ENMG chez l'ensemble des patients, en recueillant les amplitudes des PGAM des nerfs médian et ulnaire, ainsi que la latence distale (LD) et les vitesses de conduction motrice (VCM) de ces mêmes nerfs. Nous avons également analysé les résultats du recueil des potentiels sensitifs.

L'analyse des troubles sensitifs proprioceptifs a été complétée par la recherche d'une altération du sens de position d'un membre. Comme expliqué dans le Collège des Enseignants de Neurologie (CEN), cette altération peut être recherchée par la mise en évidence d'erreurs au test du sens de position du gros orteil (SGPO).

Nous avons également analysé les résultats de l'échelle de « Mesure de Fonction Motrice 32 » (MFM-32) qui est une échelle quantitative permettant de mesurer les capacités fonctionnelles motrices chez une personne atteinte d'une maladie neuromusculaire. Une échelle adaptée pour les enfants de 7 ans et moins, la MFM-20 (construite en éliminant les items échoués par plus de 80% des enfants sains testés) a été utilisée pour les enfants de cette tranche d'âge(53,54).

Les items de la MFM-32 et la MFM-20 sont regroupés en 3 domaines:

- D1: station debout et transferts (13 items pour la MFM-32 et 8 pour la MFM-20);
- D2: motricité axiale et proximale (12 items pour la MFM-32 et 8 pour la MFM-20);
- D3: motricité distale (7 items pour la MFM-32 et 4 pour la MFM-20).

Chaque item est coté de la manière suivante:

0: ne peut réaliser la tâche ou la position de départ ne peut être tenue.

1: ébauche l'exercice.

2: réalise incomplètement le mouvement demandé, ou complètement mais de façon imparfaite (compensations, durée de maintien de la position insuffisante, lenteur, mauvais contrôle du mouvement...).

3: réalise complètement "normalement" l'exercice, le mouvement étant contrôlé, maîtrisé, dirigé, réalisé à vitesse constante.

Les scores sont exprimés en pourcentage par rapport à la cotation maximale. Le score pour chaque domaine (D1, D2 et D3) correspond à la somme des cotations obtenues par le sujet pour les items de ce domaine, divisé par le score maximal de ce domaine, puis multiplié par 100. Un score total (correspondant à la somme de l'ensemble des cotations, tous domaines confondus) est également attribué au sujet; le score total de la MFM-32 est obtenu en divisant la somme des cotations par 96 et en multipliant par 100; le score total de la MFM-20 est obtenu en divisant la somme des cotations par 60 et en multipliant par 100.

Les résultats du score « Medical Research Council » (MRC) ont également été recueillis(55). Il s'agit d'un score fréquemment utilisé en Neurologie pour évaluer la force musculaire, en cotant de 0 à 5 chaque muscle indépendamment (cf annexe 4).

Nous avons évalué la force de préhension à l'aide du dynamomètre (modèle *GRIP-A T.K.K 5001*, produit par *Takei*®). Il était demandé au patient de tenir le dynamomètre en ayant l'avant-bras perpendiculaire au bras. Les patients devaient serrer le dynamomètre le plus fort possible. Les valeurs les plus élevées obtenues pour chaque main ont été retenues pour l'évaluation de la force de préhension des mains droite et gauche. La force de préhension maximale correspondait à la valeur la plus élevée obtenue pour n'importe laquelle des deux mains.

En raison d'une difficulté à exécuter le test, la mesure de la force de la préhension n'a pas été réalisée chez les enfants. Elle a donc été évaluée chez tous les patients de 17 ans et plus.

Les normes de ce test sont les suivantes(56,57):

- Chez les personnes de sexe féminin ayant entre 17 et 20 ans, la force de préhension est en moyenne supérieure à 25 kg dans la population générale (pas d'homme dans ce groupe d'âge dans notre étude),
- Entre 20 et 40 ans, la force de préhension est comprise entre environ 25 et 30 kg, dans la population générale de sexe féminin. Chez les hommes, la valeur normale moyenne est supérieure à 40 kg.
- Entre 40 et 60 ans, la force de préhension moyenne normale est supérieure à 25 Kg chez les femmes (pas d'homme dans ce groupe d'âge).
- Entre 60 et 65 ans, la valeur normale moyenne est supérieure à 20 Kg chez les femmes.

La présence des réflexes ostéotendineux aux membres supérieurs et aux membres inférieurs a été recherchée: réflexes stylo-radiaux, bicipitaux, tricipitaux, achilléens et rotuliens.

Pour évaluer l'ataxie chez les patients, nous avons utilisé le score d'ataxie de Mariette(58), se cotant de la façon suivante: 0: pas d'ataxie, 1:oscillations légères, 2:oscillations prononcées, 3: équilibre impossible à tenir.

### **2.3.3 Déformations musculo-squelettiques**

Nous avons recherché l'existence:

- de déformations des pieds,
- d'autres déformations articulaires au niveau des genoux (genu varus, genu valgum, recurvatum), des chevilles (rétraction), des coudes (recurvatum, flessum),
- de déformations des mains: amyotrophie des interosseux, de l'éminence thénar, de l'éminence hypothénar, ou « mains d'Aran Duchenne » (définies par une amyotrophie de l'ensemble des muscles intrinsèques de la main : interosseux, éminences thénar et hypothénar).
- d'une scoliose, correspondant, comme définie par la « Société Française de Chirurgie orthopédique et traumatologique », à « *une déformation de la colonne vertébrale (ou rachis) dans chacun des trois plans de l'espace: vers la droite ou la gauche (plan frontal) et vers l'avant ou l'arrière (plan sagittal) mais également avec un mouvement associé de rotation des vertèbres sur elles-mêmes (plan transversal)* ». Son signe clinique essentiel est la gibbosité.

Nous avons récupéré les radiographies du rachis les plus récentes afin de rechercher l'existence d'une scoliose ou d'évaluer son degré de sévérité le cas échéant. L'examen était réalisé sur EOS microdose chez les patients mineurs afin de limiter les doses d'irradiation. Ces examens étaient réalisés, dans le cadre du suivi habituel des patients, soit dans des cabinets de Radiologie libérale, soit au sein du service de Radiologie du CHU Sud Réunion à Saint-Pierre.

Pour évaluer le degré de sévérité de la scoliose, l'angle de Cobb était calculé sur les radiographies de face. JR Cobb en 1948(59), proposa de calculer l'angle formé par le plateau vertébral supérieur de la vertèbre supérieure la plus inclinée à l'extrémité proximale de la courbe majeure avec le plateau vertébral inférieur de la vertèbre inférieure la plus inclinée.

Il est communément admis que les scolioses peuvent être classées de la façon suivante:

- scoliose moyenne: angle de Cobb entre 10 et 34°
- scoliose importante: angle entre 35 et 60°
- scoliose très importante: angle supérieur à 60°

### **2.3.4 Étude de la douleur**

Le « questionnaire Douleur Neuropathique en 4 questions » (DN4) (60) a été recueilli afin d'évaluer la fréquence des douleurs neuropathiques (cf annexe 5).

Les paramètres suivant ont également été recherchés:

- L'existence d'arthralgies et de myalgies et leur localisation.
- L'usage de traitements à visée antalgique, le nom des traitements, leur posologie ainsi que leur fréquence d'utilisation.
- L'existence de crampes, une crampe étant définie par la contraction involontaire, brutale et douloureuse d'un muscle.

### **2.3.5 Autres atteintes**

- Nous avons recherché l'existence d'une hypoacousie en analysant les résultats des audiogrammes qui étaient réalisés dans le service d'oto-rhino-laryngologie (ORL) du Groupe Hospitalier Sud de la ville de Saint-Pierre à la Réunion. Nous avons également interrogé les patients sur le port ou non d'un appareil auditif.

Pour déterminer le degré de sévérité des hypoacousies, les seuils de perte auditive sont fondés sur les lignes directrices de « l'American Speech-Language-Hearing Association » (ASHA) (61):

- Audition normale: perte auditive de 25 dB ou moins
- Perte auditive légère: perte de 26 à 40 dB
- Perte auditive modérée: perte de 41 à 70 dB
- Perte auditive sévère: perte de 71 à 90 dB
- Perte auditive profonde: perte de plus de 90 dB

- Nous recherchions l'existence éventuelle d'atteintes ophtalmologiques en s'appuyant sur les comptes rendus des consultations en Ophtalmologie (quand ceux-ci étaient disponibles) ou sur la recherche d'atteinte ophtalmologique à l'interrogatoire.

- Nous avons recherché l'existence de signes fonctionnels respiratoires, l'existence d'un syndrome restrictif (définis par le « Collège des Enseignants de Pneumologie », CEP) par «*une diminution harmonieuse de tous les volumes pulmonaires avec une capacité pulmonaire totale (CPT) < 80% de la valeur théorique*») ou d'un syndrome d'apnées du sommeil (qui se caractérise, selon le CEP, par la survenue, pendant le sommeil, d'épisodes répétés de collapsus complets (apnées) ou incomplets (hypopnées) des voies aériennes supérieures) ou d'autres atteintes pneumologiques notables.

- Il a également été recherché l'existence d'une dyspraxie dans l'enfance et d'un suivi éventuel en ergothérapie. Le concept de « dyspraxie développementale » débuta dans le début des années 1900 avec Collier qui employa le terme de « *maladresse congénitale* »(62). En 1972, Ayres(63) parle de dyspraxie développementale qu'elle définissait comme « *une anomalie dans l'intégration sensorielle interférant avec l'aptitude pour planifier ou exécuter des tâches motrices élaborées ou non habituelles* ». La dyspraxie est actuellement considérée comme un trouble du développement moteur affectant la planification, la réalisation, la coordination et l'automatisation des gestes volontaires.

- Tout autre symptôme neurologique notable, non encore mentionné, était recherché.

### **2.3.6 Étude de la qualité de vie**

Afin d'évaluer la qualité de vie des patients, nous avons analysé, chez les patients de plus de 14 ans, les résultats du « Medical Outcome Study Short Form-36 » (MOS SF-36) ; chez les enfants âgés de moins de 14 ans, nous avons utilisé l'auto-questionnaire de qualité de vie enfant imagé (AUQUEI).

- La MOS SF-36 ou SF-36 :

Il s'agit d'une échelle multidimensionnelle, générique, qui évalue l'état de santé indépendamment de la pathologie causale, du sexe, de l'âge et du traitement(64). Ses 36 items évaluent 8 dimensions: « activité physique », « limitations dues à l'état physique », « douleurs physiques », « santé perçue », « vitalité », « vie et relation avec les autres », « limitations dues à l'état psychique », « santé psychique », ainsi qu'une dimension supplémentaire particulière, à savoir « l'évaluation de la santé perçue comparée à 1 an auparavant ».

Un score moyen physique (« Physical Composite Score », PCS) et un score moyen mental (« Mental Composite Score », MCS) peuvent être calculés selon un algorithme établi. En dehors de l'évaluation quantitative par score moyen (MCS et PCS) nécessitant l'achat du manuel, on peut utiliser la SF-36, en comparant (recherche de corrélations) les scores des différents domaines de la SF-36 sur une population étudiée, avec ceux de la population normale (cf. Tableau 2), ou en cherchant des corrélations entre les scores des différents domaines de la SF-36 et d'autres variables explicatives médicales, fonctionnelles, sociales. Chacun des 8 scores sommaires est linéairement transformé sur une échelle de 0 (négatif à la santé) à 100 (favorable à la santé) pour obtenir un score pour chaque sous-échelle.

- L'auto-questionnaire de qualité de vie enfant imagé (AUQUEI) :

Ce questionnaire français est adapté pour estimer la qualité de vie globale des enfants de moins de 14 ans(65). Il permet d'évaluer plusieurs domaines de la vie quotidienne que sont: la famille, la santé, la scolarité, les loisirs, les fonctions, l'autonomie et l'estime de soi. Il est demandé à l'enfant d'exprimer son degré de satisfaction par rapport à ces différents domaines, les paliers de satisfaction étant représentés par des visages d'enfant exprimant différentes émotions (cf figure 1).



Figure 1: Echelle de réponse du questionnaire AUQUEI

Le questionnaire comporte deux parties dont seulement la deuxième partie a été réalisée dans cette étude. La première partie se compose de questions ouvertes demandant à l'enfant d'indiquer dans quelles circonstances il ressemble au visage de l'enfant dessiné permettant de voir si les différents niveaux de réponses sont bien compris. Cependant, bien qu'en pratique clinique cette première partie serve d'étalonnage et à explorer les domaines de satisfaction ou d'insatisfaction spontanément abordés par les enfants, la non réalisation de cette partie n'influence pas les résultats de la deuxième partie qui a permis d'avoir des questions fermées permettant une comparaison des réponses entre elles.

La deuxième partie se compose donc de plusieurs questions fermées pour lesquelles l'enfant doit indiquer le visage lui correspondant. La cotation par item s'étend de 0 à 3 en fonction des visages choisis:

0 : visage qui pleure : pas content du tout

1 : visage faisant la moue : pas content

2 : visage souriant : content

3 : visage riant : très content

Le score total sur 3 est obtenu en additionnant le score de chaque item, puis en divisant la somme par le nombre d'items (au nombre de 26).

Ce questionnaire était proposé à l'enfant au cours des consultations médicales.

Le remplissage du questionnaire se déroulait en présence d'un ou des parents, mais il leur était demandé, en début d'entretien, d'intervenir le moins possible afin de ne pas influencer l'enfant dans ses réponses.

## **2.4 Gestion des biais**

Dans le but de limiter les biais, les méthodes employées furent les suivantes:

- Le biais d'investigateur était limité par le fait qu'il n'y avait qu'un seul médecin investigateur.
- Le biais de mesure était restreint par la standardisation des méthodes de recueil: un examen clinique standardisé a été réalisé chez l'ensemble des patients.
- Le biais d'interprétation était limité par le fait que les examens complémentaires étaient relus par des spécialistes indépendants de l'étude.

## **2.5 Analyses statistiques**

Pour cette étude, nous avons utilisé des méthodes de statistiques descriptives:

- calcul de moyennes et écarts types pour les variables quantitatives,
- dénombrement et calcul de proportion des variables catégorielles.

Nous avons réalisé des analyses descriptives en sous-groupes pour l'âge car le CMT4F est une maladie évolutive dans le temps. Cette pathologie étant une maladie génétique autosomique récessive, il n'y avait pas d'intérêt à réaliser un sous-groupe pour le sexe.

Les données manquantes pour un paramètre ont été exclues de l'analyse statistique de ce paramètre.

## **2.6 Éthique et réglementaire**

Une déclaration de conformité MR-4 a été réalisée auprès de la CNIL.

Les données ont été pseudo-anonymisées ; un code a été attribué à chaque patient ; la liste des correspondances est conservée dans le bureau médical du chef de service, le Dr CHOUMERT Ariane.

### 3 RÉSULTATS

#### 3.1 Diagramme de flux

Vingt-six patients atteints de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 4F sont suivis dans le service des maladies neurologiques rares. Cinq patients n'ont pas pu être inclus en raison de leur impossibilité ou de leur refus de venir aux dates de consultations proposées entre le 02/01/2019 et le 24/03/2019, organisées dans le cadre de leur suivi habituel, conduisant donc à une impossibilité de recueil de leur consentement oral. Nous avons donc inclus dans l'étude, vingt-et-un patients et ainsi analysé leurs données (cf figure 2).

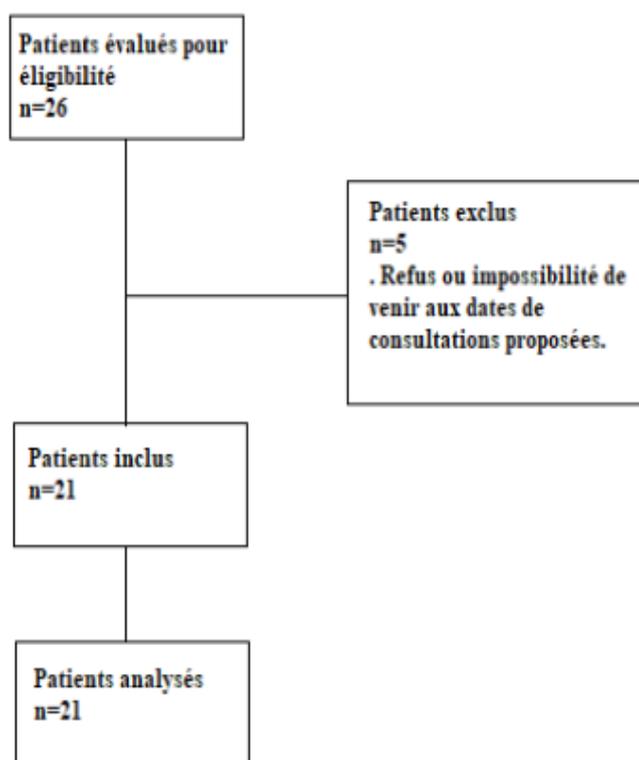


Figure 2: Diagramme de flux

### **3.2 Données socio-démographiques de la population étudiée**

Notre étude a donc inclus vingt-et-un patients, répartis en dix-sept femmes et quatre hommes. Tous les patients étaient originaires de l'île de la Réunion. La moyenne d'âge au moment du recueil des données de l'étude était de 35,6 ans  $\pm$  21,0, allant de 6 à 63 ans. Huit patients avaient moins de 20 ans (dont trois de moins de 10 ans), trois patients avaient entre 20 et 40 ans, et dix patients avaient plus de 40 ans. Sur le plan génétique, la mutation du gène *PRX* responsable de la maladie était identique chez tous les patients: il s'agit de la mutation c.3253dup, provoquée, au niveau nucléotidique, par une duplication du G (guanine) en position 3253. Au niveau protéique, la duplication entraîne une modification de l'acide aminé Glu en position 1085 pour un Gly (glycine), puis un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon-stop prématuré à 4 acides aminés. La nomenclature de la mutation au niveau protéique est donc la suivante: p.(Glu1085Glyfs\*4) (cf tableau 2).

| patient (n°) | sexe | Âge (ans) | mutation   | âge diagnostic génétique (ans) | âge de la marche | évolution   | âge de perte de la marche (ans) | aides à la marche actuelles  | ONLS total (/12) | ONLS MS (/5) | ONLS MI (/7) | PND  |
|--------------|------|-----------|------------|--------------------------------|------------------|---|---------------------------------|--|------------------|--------------|--------------|------|
| 1            | M    | 6         | c. 3253dup | 3                              | 2,5              | Chutes fréquentes depuis l'acquisition de la marche, difficultés pour courir.   | marche                          | Semelles orthopédiques   | 2                | 1            | 1            | I    |
| 2            | F    | 7         | c. 3253dup | 2                              | 2,1              | Chutes très fréquentes avec troubles équilibres, difficultés dans les escaliers, difficultés pour les gestes fins   | marche                          | Aucune   | 3                | 2            | 1            | I    |
| 3            | F    | 8         | c. 3253dup | 2                              | 1,5              | Chutes fréquentes. Possibilité de courir et sauter.   | marche                          | Semelles orthopédiques, attelles nocturnes anti-équin                              | 2                | 1            | 1            | I    |
| 4            | F    | 12        | c. 3253dup | 7                              | 1,6              | Troubles de l'équilibre et chutes fréquentes jusqu'à 9 ans. Pratique du vélo possible à partir de 10 ans.   | marche                          | Aucune   | 12               | 5            | 7            | I    |
| 5            | M    | 15        | c. 3253dup | 9                              | 2                | Marche possible à partir de 2 ans avec déambulateur. Marche possible sans aide à partir de 3 ans. Port d'attelles pour pieds en équin de 4 à 6 ans puis marche sans aide technique à partir de 6 ans. Course possible actuellement.   | marche                          | Aucune   | 1                | 0            | 1            | I    |
| 6            | F    | 17        | c. 3253dup | 10                             | 2,5              | Nécessité d'une aide humaine et d'attelles des chevilles lors de l'acquisition de la marche. Marche sans aide humaine possible vers 3 ans. Chutes fréquentes par la suite. Marche actuellement avec une aide humaine. Ne peut pas monter ou descendre les escaliers. Ne pratique aucun sport. | marche                          | Semelles orthopédiques. Aide humaine occasionnelle si fatigue ou marche prolongée. | 4                | 1            | 3            | IIIa |
| 7            | F    | 17        | c. 3253dup | 12                             | 2                | Nécessité d'aides humaines à la marche pendant plusieurs mois après l'acquisition marche. N'a jamais pu courir ni sauter, chutes occasionnelles depuis enfance, difficultés pour descendre escaliers.   | marche                          | Aucune   | 4                | 2            | 2            | I    |
| 8            | F    | 18        | c. 3253dup | 11                             | 2,5              | Difficultés à la marche et chutes fréquentes depuis l'enfance, peut courir avec difficultés. Monte et descente des escaliers effectuées avec difficultés..  | marche                          | Semelles orthopédiques depuis de nombreuses années.                                | 5                | 3            | 2            | II   |
| 9            | M    | 23        | c. 3253dup | 16                             | 1,5              | Utilisation d'un déambulateur de 3,5 ans à 8 ans. Persistance de troubles de l'équilibre. N'a jamais pu courir ni sauter, chutes rares, vélo possible.  | marche                          | Aucune   | 5                | 3            | 2            | II   |
| 10           | M    | 34        | c. 3253dup | 29                             | 5                | Chutes très fréquentes après l'acquisition de la marche. A pu faire du vélo et de la moto cross de 7 à 16 ans. Se déplace uniquement en fauteuil roulant depuis l'âge de 17 ans.  | 17                              | FRM et FRE   | 10               | 4            | 6            | IV   |
| 11           | F    | 39        | c. 3253dup | 30                             | 3                | Marche possible sans aide jusqu'à 15 ans. Besoin d'une aide humaine ou d'une béquille à partir de 15 ans. Déplacement uniquement en fauteuil roulant depuis l'âge de 29 ans.  | 29                              | FRM pour l'extérieur, FRE pour l'intérieur.  | 8                | 3            | 5            | IV   |

F: Féminin/ M : Masculin/ FRE : Fauteuil roulant électrique/ FRM : Fauteuil roulant mécanique

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques, génétiques et cliniques de l'ensemble des patients (partie 1/2)

| patient (n°) | sexe | Âge (ans) | mutation   | âge diagnostic génétique (ans) | âge de la marche | évolution  | âge de perte de la marche (ans) | aides à la marche actuelles  | ONLS total (/12) | ONLS MS (/5) | ONLS MI (/7) | PND  |
|--------------|------|-----------|------------|--------------------------------|------------------|--|---------------------------------|--|------------------|--------------|--------------|------|
| 12           | F    | 41        | c. 3253dup | 37                             | 3                | Nécessité d'utiliser une béquille ou une aide humaine à la marche à l'école. N'a jamais pu courir ou sauter. Se déplace uniquement en fauteuil roulant depuis l'âge de 33 ans.   | 33                              | Chaussures orthopédiques depuis 10 ans. FRM.   | 9                | 4            | 5            | IV   |
| 13           | F    | 49        | c. 3253dup | 43                             | 6                | Steppage bilatéral depuis l'acquisition de la marche. Chutes fréquentes. Pratique la natation et le vélo elliptique.   | marche                          | FRM ou rollator occasionnels.  | 5                | 2            | 3            | IIIb |
| 14           | F    | 50        | c. 3253dup | 42                             | 4                | Troubles de l'équilibre et chutes depuis l'enfance. Arrêt de l'équitation depuis deux ans car fatigabilité des membres inférieurs et douleurs des mains invalidantes.  | marche                          | Demande de FRE en cours.   | 5                | 3            | 2            | II   |
| 15           | F    | 54        | c. 3253dup | 44                             | 4                | Troubles de l'équilibre majeurs depuis l'enfance, chutes fréquentes.   | marche                          | Aucune   | 4                | 2            | 2            | II   |
| 16           | F    | 56        | c. 3253dup | 49                             | 7                | Chutes fréquentes depuis l'acquisition de la marche. Marche possible sans aide humaine à partir de 11 ans malgré les troubles de l'équilibre. A 45 ans, utilisation occasionnelle d'un FRM. FRE à partir de 50 ans. Atteinte des membres supérieurs depuis l'âge de 25 ans.  | 50 ans                          | FRE et FRM.  | 9                | 3            | 6            | IV   |
| 17           | F    | 56        | c. 3253dup | 47                             | 5                | N'a jamais pu monter ou descendre les escaliers, ni courir ou sauter. Chutes occasionnelles depuis l'enfance.  | marche                          | Semelles et chaussures orthopédiques depuis l'enfance.                                   | 5                | 3            | 2            | II   |
| 18           | F    | 59        | c. 3253dup | 55                             | non connu        | Troubles de la marche depuis l'enfance, impossibilité de courir ou sauter depuis plusieurs années, chutes fréquentes.  | marche                          | Utilisation d'une canne unilatérale pour marcher quelques mètres, FRM le reste du temps. | 10               | 4            | 6            | IIIa |
| 19           | F    | 60        | c. 3253dup | 54                             | 5                | Marche possible avec une aide humaine de 5 à 7 ans. Marche sans aide possible de 8 à 13 ans puis à nouveau avec aide humaine à partir de 13 ans. Actuellement, présence d'un steppage bilatéral, nécessité d'une aide humaine permanente. Chutes fréquentes, impossibilité de monter/descendre escaliers, ne fait plus aucune activité sportive depuis l'âge de 40 ans.  | marche                          | Aide humaine permanente.   | 6                | 3            | 3            | IIIa |
| 20           | F    | 63        | c. 3253dup | 56                             | 9                | Nécessité d'être portée jusqu'à 9ans, âge d'acquisition de la marche avec aide humaine. Marche sans aide possible à partir de 12 ans mais avec chutes fréquentes et difficultés dans les escaliers. A partir de 20 ans environ, nécessité d'une aide humaine. Marche avec une canne à partir de 40 ans. Déplacement uniquement en fauteuil roulant depuis l'âge de 50 ans. N'a jamais pu courir/sauter/pratiquer un sport de loisir. | 50                              | Chaussures orthopédiques, FRM et FRE.  | 9                | 3            | 6            | IV   |
| 21           | F    | 63        | c. 3253dup | 53                             | 5                | Troubles de la marche et difficultés dans les escaliers depuis l'enfance. Marche avec aide humaine à l'école. Déplacement en fauteuil roulant depuis l'âge de 14 ans.  | 14                              | FRM au domicile. FRE en extérieur.   | 10               | 3            | 7            | IV   |

F: Féminin/ M : Masculin/ FRE : Fauteuil roulant électrique/ FRM : Fauteuil roulant mécanique

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques, génétiques et cliniques de l'ensemble des patients (partie 2/2)

### **3.3 Résultats de l'étude de l'anamnèse et du tableau clinique des patients CMT4F**

#### **3.3.1 Histoire de la maladie et handicap**

La maladie a commencé chez tous les patients au stade de nourrisson (dont la définition est la période de la vie allant de 28 jours à 2 ans).

Chez une seule patiente (patiente n°2 du tableau 2), le premier symptôme rapporté à l'interrogatoire est un retard d'acquisition de la station debout à 18 mois. Chez tous les autres patients, le retard à la marche a été le premier symptôme. L'acquisition normale de la marche se fait entre 10 et 18 mois et on considèrerait un retard chez un enfant n'ayant pas acquis de marche autonome au-delà de l'âge de 2 ans(66). La moyenne d'âge d'acquisition de la marche, parmi les patients de l'étude, était de 3,7 ans  $\pm$  2,0 (cf tableau 2).

L'évolution de la maladie était marquée, chez tous les patients, par l'existence de troubles de l'équilibre et de chutes fréquentes après l'acquisition de la marche. Parmi les patients capables de marcher, six présentent des difficultés ou une impossibilité à monter ou descendre des escaliers. Cinq patients déclarent ne jamais avoir pu courir ni sauter. Six patients (28,6 % des patients) ont perdu la marche, l'âge moyen de cette perte de marche étant de 28,6 ans  $\pm$  14,4.

Parmi les quinze patients capables de marcher, cinq (patients n°1, 3, 6, 7, 8) utilisaient des semelles orthopédiques, et une (patiente n°17 du tableau 2) des chaussures orthopédiques. Deux patientes (patientes 6 et 18 du tableau 2) utilisaient une canne ou une aide humaine de façon occasionnelle, une patiente utilisait un déambulateur-rollateur (patiente n°13 du tableau 2), deux patientes utilisaient un fauteuil roulant de façon occasionnelle (patientes n°13 et 18 du tableau 2).

Parmi les patients non marchants, deux patientes (patientes n°12 et 20 du tableau 2) portaient des chaussures orthopédiques.

Dans la petite enfance, peu après l'acquisition de la marche, deux patients (n°5 et 9 dans le tableau 2) ont utilisé un déambulateur en raison de troubles de l'équilibre majeurs (responsables de chutes à répétition): la patiente n°5 en a fait usage de l'âge de 2 à 3 ans, le patient n°9 entre l'âge de 3,5 ans et de 8 ans.

Sept autres patients (patients n°6, 7, 12, 16, 19, 20 et 21 dans le tableau 2) déclarèrent avoir eu besoin d'aides humaines à la marche très rapidement après l'acquisition de la marche, ceci afin de limiter le risque de chute.

Ensuite, ils ont pu marcher sans aide, au moins de façon temporaire, pour six d'entre eux.

Le score ONLS total (sur 12) moyen était de  $6,1 \pm 3,1$ : le score moyen aux membres supérieurs (sur 5) était de  $2,6 \pm 1,2$ ; le score moyen aux membres inférieurs (sur 7) était de  $3,5 \pm 2,2$  (cf tableau 2).

En réalisant une analyse en sous-groupe pour l'âge:

- Chez les patients âgés de moins de 20 ans: le score ONLS total moyen était de  $4,1 \pm 3,2$ . Le score ONLS moyen aux membres supérieurs est de  $1,9/5 \pm 1,5$ . Le score ONLS moyen aux membres inférieurs est de  $2,3/7 \pm 1,9$ .

- Chez les patients ayant entre 20 et 40 ans: le score ONLS total moyen était de  $7,7 \pm 2,1$ ; le score ONLS moyen aux membres supérieurs était de  $3,3 \pm 0,5$ ; le score ONLS moyen aux membres inférieurs était de  $4,3 \pm 1,7$ .

- Chez les patients âgés de plus de 40 ans: le score ONLS total moyen était de  $7,2 \pm 2,3$ ; le score ONLS moyen aux membres supérieurs était de  $3,0 \pm 0,6$ ; le score ONLS total moyen aux membres inférieurs était de  $4,2 \pm 1,9$ .

Les résultats du score PND étaient les suivants (cf tableau 2 et figure 3):

Sur l'ensemble des patients:

- PND I: 6/21 patients (28,6 % des patients)

- PND II: 5/21 patients (23,8 % des patients)

- PND IIIa: 3/21 patients (14,3 % des patients)

- PND IIIb: 1/21 patients (4,8 % des patients)

- PND IV: 6/21 patients (28,6 % des patients)

L'analyse selon les sous-groupes d'âge retrouvait (cf figure 3):

- Chez les patients âgés de moins de 20 ans:

75 % des patients présentaient des troubles sensitifs distaux, avec une capacité de marche préservée. Une patiente (n°8 dans le tableau 2) présentait des difficultés à la marche, mais se déplaçait sans aide; une patiente (n°6 dans le tableau 2) marchait avec une aide; aucun patient ne se déplaçait à l'aide de deux aides ou n'était confiné au fauteuil.

- Chez les patients ayant entre 20 et 40 ans:

Deux patients sur trois (patients n°10 et 11 dans le tableau 2), soit 66,7 % des patients, étaient confinés au fauteuil; un patient (patient n°8 dans le tableau 2) présentait des difficultés à la marche (la marche s'effectuant sans aide).

- Chez les patients âgés de plus de 40 ans:

Quatre patientes sur dix (n°12, 16, 20, 21 dans le tableau 2), soit 40 %, étaient confinées au fauteuil roulant. Trois patientes (n°13, 18 et 19 dans le tableau 2) se déplaçaient avec une ou deux aides (la patiente n°19 n'utilisait pas d'aide technique mais une aide humaine à la marche seulement) et trois patientes (n°14, 15 et 17 dans le tableau 2) présentaient des difficultés à la marche sans nécessiter d'aide la plupart du temps, bien qu'utilisant des aides (déambulateur-rollateur, fauteuil roulant manuel ou électrique) en période de fatigue. On constate donc une nette aggravation du handicap avec l'âge.

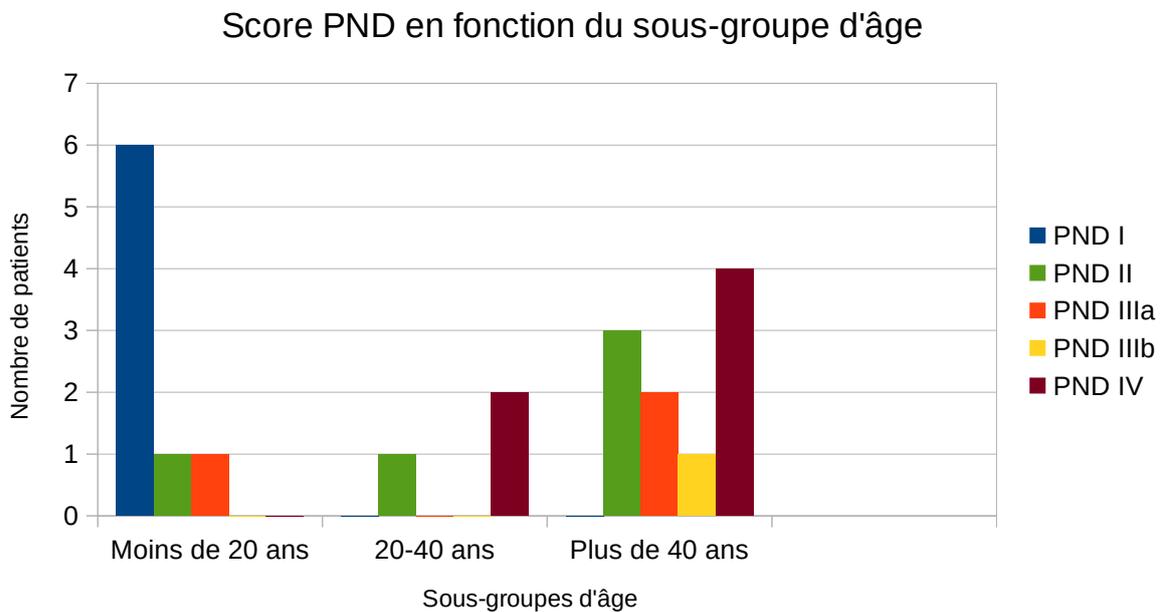


Figure 3: Diagramme représentant le score PND en fonction du sous-groupe d'âge

Enfin, l'analyse de la fatigabilité musculaire et de l'intolérance à l'effort retrouvait treize patients, soit 62,0 %, présentant une fatigabilité musculaire des membres supérieurs, avec un âge moyen de  $47,0 \pm 14,4$  ans. Il s'agissait principalement d'une fatigabilité au moindre effort.

Dix-huit patients (85,7 %), rapportaient une fatigabilité musculaire des membres inférieurs. La moyenne d'âge de ces patients était de  $39,4 \pm 19,6$  ans. Cette fatigabilité survenait suite à des efforts minimes pour plus de la moitié des patients.

Douze patients (57,1 %) présentaient une intolérance d'effort, s'étant manifestée par des myalgies et/ou des crampes. La moyenne d'âge des patients était de  $37,6 \pm 18,1$  ans. Les symptômes

survenaient pour des efforts minimes chez sept patients sur douze, pour des efforts soutenus chez cinq patients sur douze.

### 3.3.2 Examen clinique et données électrophysiologiques

- Scores CMTNS et CMTNS2 et détail des atteintes ENMG:

Le score CMTNS moyen était de  $21,3/36 \pm 8,6$  ce qui démontre une atteinte sévère (le score étant supérieur à 20) (cf tableaux 3 et 4).

| patient (n°) | sexe | âge (années) à l'examen | CMTNS (/36) | CMTNS2 (/36) | MFM : D1 | MFM : D2 | MFM : D3 | Score MFM total | Score MRC (/100) | Score d'ataxie | score DN4 (/10) |
|--------------|------|-------------------------|-------------|--------------|----------|----------|----------|-----------------|------------------|----------------|-----------------|
| 1            | M    | 6                       | 14          | 15           | 92%      | 100%     | 92%      | 95%             | 92               | 2              | 0               |
| 2            | F    | 7                       | 7           | 7            | 74%      | 100%     | 91%      | 87%             | 98               | 2              | Non calculé     |
| 3            | F    | 8                       | 21          | 20           | 97%      | 100%     | 100%     | 99%             | 84               | 1              | 0               |
| 4            | F    | 12                      | 9           | 8            | 95%      | 100%     | 100%     | 98%             | 100              | 0              | 2               |
| 5            | M    | 15                      | 9           | 9            | 100%     | 100%     | 100%     | 100%            | 96               | 1              | 1               |
| 6            | F    | 17                      | 20          | 20           | 51%      | 100%     | 90%      | 78%             | 82               | 2              | 2               |
| 7            | F    | 17                      | 10          | 10           | 84%      | 100%     | 95%      | 92%             | 97               | 1              | 0               |
| 8            | F    | 18                      | 12          | 11           | 76%      | 100%     | 90%      | 88%             | 97               | 2              | 0               |
| 9            | M    | 23                      | 20          | 18           | 80%      | 100%     | 95%      | 88%             | 94               | 1              | 7               |
| 10           | M    | 34                      | 31          | 31           | 0%       | 50%      | 61%      | 32%             | 40               | 3              | 7               |
| 11           | F    | 39                      | 28          | 29           | 8%       | 94%      | 95%      | 59%             | 65               | 3              | 2               |
| 12           | F    | 41                      | 28          | 29           | 8%       | 83%      | 76%      | 51%             | 69               | 3              | 10              |
| 13           | F    | 49                      | 22          | 20           | 43%      | 100%     | 81%      | 72%             | 89               | 2              | 6               |
| 14           | F    | 50                      | 20          | 22           | 59%      | 100%     | 86%      | 80%             | 94               | 2              | 9               |
| 15           | F    | 54                      | 19          | 18           | 56%      | 94%      | 100%     | 80%             | 88               | 2              | 6               |
| 16           | F    | 56                      | 35          | 35           | 8%       | 67%      | 67%      | 42%             | 60               | 3              | 7               |
| 17           | F    | 56                      | 25          | 25           | 49%      | 97%      | 76%      | 72%             | 89               | 3              | 5               |
| 18           | F    | 59                      | 31          | 30           | 32%      | 77%      | 81%      | 56%             | 84               | 3              | 9               |
| 19           | F    | 60                      | 27          | 27           | 25%      | 97%      | 52%      | 58%             | 64               | 3              | 9               |
| 20           | F    | 63                      | 25          | 25           | 8%       | 75%      | 71%      | 46%             | 59               | 3              | 7               |
| 21           | F    | 63                      | 34          | 34           | 0%       | 75%      | 67%      | 42%             | 48               | 3              | 6               |

*F: Féminin/ M: Masculin*

*Tableau 3: Récapitulatif des scores cliniques*

L'analyse des résultats en fonction de l'âge retrouvait:

- Pour les patients ayant moins de 20 ans: un score moyen de  $12,8 \pm 4,9$  (atteinte modérée).
- Pour les patients ayant entre 20 et 40 ans: un score moyen de  $26,3 \pm 4,6$  (atteinte sévère).
- Pour les patient ayant plus de 40 ans: un score moyen de  $26,6 \pm 5,2$  (atteinte sévère).

Le score CMTNS2 moyen était de  $21,1/36 \pm 8,7$  (atteinte sévère).

L'analyse des résultats, en fonction de l'âge, retrouvait:

- Pour les patients ayant moins de 20 ans: un score moyen de  $12,5 \pm 4,9$  (atteinte modérée).
- Pour les patients ayant entre 20 et 40 ans: un score moyen de  $26,0 \pm 5,7$  (atteinte sévère).
- Pour les patients ayant de plus de 40 ans: un score moyen de  $26,5 \pm 5,4$  (atteinte sévère).

On note donc que les scores totaux CMTNS et CMTNS2 sont moins élevés chez les patients de moins de 20 ans par rapport aux patients de plus de 20 ans. En effet, on retrouve une différence de 13,7 points entre le groupe des plus de 20 ans et les patients de moins de 20 ans en ce qui concerne le CMTNS et de 13,6 points pour le CMTNS2.

Si on décompose le score (cf tableau 4):

- Le score clinique moyen était de  $14,2/28 \pm 8,5$  pour le CMTNS et de  $13,8/28 \pm 8,7$  pour le CMTNS2. Ce score retrouvait une atteinte plus sévère chez les patients de plus de 20 ans. En effet, les scores moyens en fonction des trois sous-groupes d'âge sont:

- chez les patients de moins de 20 ans: le score clinique moyen du CMTNS était de  $5,5/28 \pm 4,6$  et du CMTNS2 est de  $5,3 \pm 4,6$ .

- chez les patients ayant entre 20 et 40 ans: le score clinique moyen du CMTNS était de  $18,7/28 \pm 6,1$  et du CMTNS2 est de  $18,3 \pm 7,4$ .

- chez les patients de plus de 40 ans: le score clinique moyen du CMTNS était de  $19,9/28 \pm 5,1$  et du CMTNS2 est de  $19,2 \pm 5,8$ .

On retrouve donc une différence, entre les patients âgés de plus de 20 ans et ceux âgés de moins de 20 ans, de 13,8 points pour le CMTNS et 13,5 points pour le CMTNS 2.

Si l'on détaille le score clinique, les aspects les plus atteints sont la force aux membres inférieurs (avec un score moyen de  $2,3/4 \pm 1,8$  pour le CMTNS et  $2,4/4 \pm 1,8$  pour le CMTNS2) et la force aux membres supérieurs (avec un score moyen de  $2,3/4 \pm 1,1$  pour le CMTNS et  $2,2/4 \pm 1,2$ ).

En ce qui concerne les troubles de la sensibilité, le score moyen de la sensibilité à la piqûre était de  $1,6/4 \pm 1,5$  pour le CMTNS et  $1,4/4 \pm 1,5$  pour le CMTNS2. La sensibilité proprioceptive à la vibration était la modalité sensitive la plus altérée (avec un score moyen de  $2,0/4 \pm 1,8$  pour le CMTNS et  $1,9/4 \pm 1,8$  pour le CMTNS2), ce score étant particulièrement élevé dans la tranche des patients âgés de plus de 40 ans (avec un score moyen de  $3,4/4 \pm 1,3$  pour le CMTNS et  $3,2/4 \pm 1,3$  pour le CMTNS2).

| Items scores CMTNS   | Score  | sous- groupe moins de 20 ans: moyenne ( $\pm$ écart-type) | Sous-groupe 20-40 ans: moyenne ( $\pm$ écart-type) | Sous-groupe plus de 40 ans: moyenne ( $\pm$ écart-type) | Totalité de la population étudiée: moyenne ( $\pm$ écart-type) |
|--|--------|---|--|---|--|
| Topographie des troubles de la sensibilité (/4)                | CMTNS  | 0,8 ( $\pm$ 1,0)  | 2,7 ( $\pm$ 0,6)                                   | 2,6 ( $\pm$ 1,2)  | 1,9 ( $\pm$ 1,4)   |
|  | CMTNS2 | 0,5 ( $\pm$ 0,8)  | 2,3 ( $\pm$ 1,2)                                   | 2,4 ( $\pm$ 1,3)  | 1,7 ( $\pm$ 1,4)   |
| Difficultés motrices : membres inférieurs (/4)                 | CMTNS  | 0,9 ( $\pm$ 1,0)  | 2,7 ( $\pm$ 2,3)                                   | 2,9 ( $\pm$ 1,4)  | 2,1 ( $\pm$ 1,6)   |
|  | CMTNS2 | 0,6 ( $\pm$ 0,7)  | 2,7 ( $\pm$ 2,3)                                   | 2,8 ( $\pm$ 1,3)  | 2,0 ( $\pm$ 1,6)   |
| Difficultés motrices : membres supérieurs (/4)                 | CMTNS  | 1,0 ( $\pm$ 0,8)  | 3,0 ( $\pm$ 1,0)                                   | 2,7 ( $\pm$ 1,2)  | 2,1 ( $\pm$ 1,3)   |
|  | CMTNS2 | 1,0 ( $\pm$ 0,8)  | 3,3 ( $\pm$ 0,6)                                   | 2,9 ( $\pm$ 1,1)  | 2,2 ( $\pm$ 1,3)   |
| Sensibilité à la piqûre (/4)                                   | CMTNS  | 0,3 (+/- 0,7)   | 1,7 ( $\pm$ 1,5)                                   | 2,6 ( $\pm$ 1,2)  | 1,6 ( $\pm$ 1,5)   |
|  | CMTNS2 | 0,3 (+/- 0,7)   | 1,3 ( $\pm$ 1,5)                                   | 2,3 ( $\pm$ 1,4)  | 1,4 ( $\pm$ 1,5)   |
| Sensibilité à la vibration (/4)                                | CMTNS  | 0,0 (+/- 0,0)   | 2,7 ( $\pm$ 0,6)                                   | 3,4 ( $\pm$ 1,3)  | 2,0 ( $\pm$ 1,8)   |
|  | CMTNS2 | 0,0 (+/- 0,0)   | 2,7 ( $\pm$ 0,6)                                   | 3,2 ( $\pm$ 1,3)  | 1,9 ( $\pm$ 1,8)   |
| La force : membres inférieurs (/4)                             | CMTNS  | 1,0 ( $\pm$ 1,9)  | 2,7 ( $\pm$ 2,3)                                   | 3,2 ( $\pm$ 1,1)  | 2,3 ( $\pm$ 1,8)   |
|  | CMTNS2 | 1,3 ( $\pm$ 1,8)  | 2,7 ( $\pm$ 2,3)                                   | 3,2 ( $\pm$ 1,1)  | 2,4 ( $\pm$ 1,8)   |
| La force : membres supérieurs (/4)                             | CMTNS  | 1,6 ( $\pm$ 1,2)  | 3,3 ( $\pm$ 1,2)                                   | 2,5 ( $\pm$ 0,8)  | 2,3 ( $\pm$ 1,1)   |
|  | CMTNS2 | 1,6 ( $\pm$ 1,2)  | 3,3 ( $\pm$ 1,2)                                   | 2,4 ( $\pm$ 1,0)  | 2,2 ( $\pm$ 1,2)   |
| Amplitude PGAM : nerfs ulnaire ou nerf médian (/4)             | CMTNS  | 3,8 ( $\pm$ 0,5)  | 3,7 ( $\pm$ 0,6)                                   | 3,2 ( $\pm$ 0,4)  | 3,5 ( $\pm$ 0,5)   |
|  | CMTNS2 | 3,8 ( $\pm$ 0,5)  | 3,7 ( $\pm$ 0,6)                                   | 3,2 ( $\pm$ 0,4)  | 3,5 ( $\pm$ 0,5)   |
| Amplitude PAS : nerf ulnaire ou nerf médian (/4)               | CMTNS  | 4,0 (+/ 0,0)  | 4,0 (+/ 0,0)                                       | 4,0 (+/ 0,0)  | 4,0 (+/ 0,0)   |
| Amplitude PAS nerf radial (/4)                                 | CMTNS2 | 4,0 (+/ 0,0)  | 4,0 (+/ 0,0)                                       | 4,0 (+/ 0,0)  | 4,0 (+/ 0,0)   |
| <b>Moyenne score clinique (<math>\pm</math> écart-type)/28</b> | CMTNS  | 5,5 ( $\pm$ 4,6)  | 18,7 ( $\pm$ 6,1)                                  | 19,9 ( $\pm$ 5,1)                                       | 14,2 ( $\pm$ 8,5)  |
|  | CMTNS2 | 5,3 ( $\pm$ 4,6)  | 18,3 ( $\pm$ 7,4)                                  | 19,2 ( $\pm$ 5,8)                                       | 13,8 ( $\pm$ 8,7)  |
| <b>Moyenne score ENMG (<math>\pm</math> écart-type) /8</b>     | CMTNS  | 7,8 ( $\pm$ 0,5)  | 7,7 ( $\pm$ 0,6)                                   | 7,2 ( $\pm$ 0,4)  | 7,5 ( $\pm$ 0,5)   |
|  | CMTNS2 | 7,8 ( $\pm$ 0,5)  | 7,7 ( $\pm$ 0,6)                                   | 7,2 ( $\pm$ 0,4)  | 7,5 ( $\pm$ 0,5)   |

Tableau 4: Détail des scores CMTNS et CMTNS2

- Le score ENMG moyen pour le CMTNS et le CMTNS2 était le même :  $7,5/8 \pm 0,5$ . L'examen ENMG a été réalisé à une moyenne d'âge de  $24,7 \pm 20,3$  ans. Chez l'ensemble des patients, l'amplitude du PGAM du nerf ulnaire ou médian était effondrée (comprise entre 0,1 et 1,9mV pour le nerf ulnaire et 0,1 et 1,1mV pour le nerf médian) ou nulle. On notait également, chez tous les patients, une amplitude nulle des potentiels sensitifs des nerfs ulnaire ou médian (CMTNS), ou du nerf radial (CMTNS2).

Si l'on détaille les atteintes électroneuromyographiques, on retrouve, au niveau des nerfs médians moteurs une amplitude moyenne du PGAM très abaissée ( $0,4 \pm 0,5$  mV), une latence distale moyenne allongée ( $29,3 \pm 5,9$  ms) et une VCM nettement diminuée (en moyenne à  $6,6 \pm 6,8$  m/s). De même, au niveau des nerfs ulnaires moteurs, l'amplitude moyenne du PGAM était abaissée ( $0,3 \pm 0,3$  mV), la latence distale moyenne était allongée ( $25,2 \pm 7,6$  ms) et la VCM était nettement diminuée (moyenne de  $5,1 \pm 8,0$  m/s; cf tableau 5). Il est important de signaler une absence de réponse enregistrée pour les enfants. L'absence de réponse peut être due à une difficulté de stimulation de ces nerfs ou au fait que l'enregistrement n'a pas toujours été prolongé au-delà de 100 ms.

| patient (n°)  | âge (années) | âge de réalisation de l'ENMG (années) | LD médian (ms) | PGAM médian (mV) | VCM médian (m/s) | LD ulnaire (ms) | PGAM ulnaire (mV) | VCM ulnaire (m/s) | potentiels sensitifs |
|---|--------------|---------------------------------------|----------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| 1   | 6            | 2                                     | non évaluable  | 0,0              | 0,0              | non évaluable   | 0,0               | 0,0               | absents              |
| 2   | 7            | 2                                     | non évaluable  | 0,0              | 0,0              | non évaluable   | 0,0               | 0,0               | absents              |
| 3   | 8            | 1                                     | non évaluable  | 0,0              | 0,0              | non évaluable   | 0,0               | 0,0               | absents              |
| 4   | 12           | 7                                     | 25,7           | 0,3              | 23,3             | 16,8            | 1,0               | 15,1              | absents              |
| 5   | 15           | 7                                     | non évaluable  | 0,0              | 0,0              | non évaluable   | 0,0               | 0,0               | absents              |
| 6   | 17           | 5                                     | non évaluable  | 0,0              | 0,0              | non évaluable   | 0,0               | 0,0               | absents              |
| 7   | 17           | 4                                     | non évaluable  | 0,0              | 0,0              | non évaluable   | 0,0               | 0,0               | absents              |
| 8   | 18           | 2                                     | 19,0           | 0,2              | 2,3              | non recherchée  | non recherché     | non recherchée    | absents              |
| 9   | 23           | 9                                     | non évaluable  | 0,0              | 0,0              | non évaluable   | 0,0               | 0,0               | absents              |
| 10  | 34           | 34                                    | 22,4           | 1,0              | 7,6              | 17,7            | 0,5               | 33,3              | absents              |
| 11  | 39           | 9                                     | non évaluable  | 0,0              | 0,0              | non évaluable   | 0,0               | 0,0               | absents              |
| 12  | 41           | 33                                    | 20,4           | 0,6              | 11,6             | 25,2            | 0,3               | 10,4              | absents              |
| 13  | 49           | 41                                    | 33,2           | 0,2              | 9,7              | 40,0            | 0,2               | 4,4               | absents              |
| 14  | 50           | 35                                    | 33,3           | 0,2              | 10,5             | 27,3            | 0,1               | 3,6               | absents              |
| 15  | 54           | 43                                    | 32,2           | 1,9              | 11,0             | 21,1            | 0,6               | 4,8               | absents              |
| 16  | 56           | 39                                    | 39,6           | 0,4              | 8,7              | 23,6            | 0,6               | 2,9               | absents              |
| 17  | 56           | 45                                    | 28,7           | 0,5              | 13,4             | 22,4            | 0,6               | 13,3              | absents              |
| 18  | 59           | 51                                    | 31,0           | 0,1              | 17,3             | 31,0            | 0,3               | 4,4               | absents              |
| 19  | 60           | 41                                    | 31,8           | 0,7              | non mesurée      | 31,2            | 0,6               | 3,9               | absents              |
| 20  | 63           | 56                                    | 33,5           | 1,2              | 7,8              | 13,6            | 0,3               | 3,5               | absents              |
| 21  | 63           | 53                                    | 30,3           | 0,1              | 8,4              | 32,8            | 0,2               | 2,8               | absents              |
| Valeurs moyennes pour l'ensemble des patients $\pm$ écart-types |              |                                       | 29,3 $\pm$ 5,9 | 0,4 $\pm$ 0,4    | 6,6 $\pm$ 6,7    | 25,2 $\pm$ 7,6  | 0,3 $\pm$ 0,2     | 5,1 $\pm$ 8,-1    |                      |

Tableau 5: Détail des atteintes électroneuromyographiques

- Complément sur l'analyse de la sensibilité proprioceptive (étude de l'arthrokinesthésie, avec le test du sens de position d'un membre):

Les tests du sens de position du gros orteil ont été réalisés chez seize patients sur vingt-et-un.

Le sens de position du gros orteil était très altéré pour sept patients sur seize, soit pour 43,8 % des patients chez que le test a été réalisé (33,3 % de l'ensemble des patients de l'étude). La moyenne d'âge de ces patients était de  $41,3 \pm 19,7$  ans.

- Échelle MFM:

Le score MFM total moyen était de  $72 \% \pm 21 \%$  (cf tableau 6).

L'analyse des résultats en fonction de l'âge retrouve:

- Chez les patients âgés de moins de 20 ans: le score MFM total moyen était de  $92 \% \pm 7 \%$ . Ce score a été calculé en utilisant la MFM 20 pour deux enfants âgés de 6 et 7 ans, et la MFM 32 pour les six autres patients âgés de plus de 7 ans.
- Chez les patients ayant entre 20 et 40 ans: le score MFM total moyen était de  $60 \% \pm 23 \%$ .
- Chez les patients âgés de plus de 40 ans: le score MFM total moyen était de  $60 \% \pm 14 \%$ .

Le score total apparaît donc nettement plus élevé (signant une atteinte moins sévère) chez les patients âgés de moins de 20 ans, avec une différence de 32 % par rapport aux patients âgés de plus de 20 ans.

- Le score D1 moyen était de  $50 \% \pm 35 \%$ .

L'analyse des résultats en fonction de l'âge retrouve:

- Chez les patients âgés de moins de 20 ans: un score D1 moyen de  $84 \% \pm 15 \%$
- Chez les patients ayant entre 20 et 40 ans: un score D1 moyen de  $29 \% \pm 36 \%$ .
- Chez les patients âgés de plus de 40 ans: un score D1 moyen de  $29 \% \pm 21 \%$ .

- Le score D2 moyen était de  $91 \% \pm 14 \%$ .

L'analyse des résultats en fonction de l'âge retrouve:

- Chez les patients âgés de moins de 20 ans: un score D2 moyen de 100 %
- Chez les patients ayant entre 20 et 40 ans: un score D2 moyen de  $51 \% \pm 22 \%$
- Chez les patients âgés de plus de 40 ans: un score D2 moyen de  $87 \% \pm 12 \%$

- Le score D3 moyen était de  $84 \% \pm 14 \%$ .

L'analyse des résultats en fonction de l'âge retrouve:

- Chez les patients âgés de moins de 20 ans: un score D3 moyen de 95 % ± 4 %
- Chez les patients ayant entre 20 et 40 ans: un score D3 moyen de 84 % ± 16 %
- Chez les patients âgés de plus de 40 ans: un score D3 moyen de 76 % ± 12 %

On note également une atteinte moins sévère, chez les patients de moins de 20 ans, pour l'ensemble des scores D1, D2 et D3.

La dimension la plus atteinte est donc la D1 qui reflète la capacité des patients à maintenir une station debout et à réaliser les transferts.

| patient (n°)  | âge (années) | D1         | D2         | D3         | Score MFM total |
|---|--------------|------------|------------|------------|-----------------|
| 1   | 6            | 92%        | 100%       | 92%        | 95%             |
| 2   | 7            | 74%        | 100%       | 91%        | 87%             |
| 3   | 8            | 97%        | 100%       | 100%       | 99%             |
| 4   | 12           | 95%        | 100%       | 100%       | 98%             |
| 5   | 15           | 100%       | 100%       | 100%       | 100%            |
| 6   | 17           | 51%        | 100%       | 90%        | 78%             |
| 7   | 17           | 84%        | 100%       | 95%        | 92%             |
| 8   | 18           | 76%        | 100%       | 90%        | 88%             |
| 9   | 23           | 80%        | 100%       | 95%        | 88%             |
| 10  | 34           | 0%         | 50%        | 61%        | 32%             |
| 11  | 39           | 8%         | 94%        | 95%        | 59%             |
| 12  | 41           | 8%         | 83%        | 76%        | 51%             |
| 13  | 49           | 43%        | 100%       | 81%        | 72%             |
| 14  | 50           | 59%        | 100%       | 86%        | 80%             |
| 15  | 54           | 56%        | 94%        | 100%       | 80%             |
| 16  | 56           | 8%         | 67%        | 67%        | 42%             |
| 17  | 56           | 49%        | 97%        | 76%        | 72%             |
| 18  | 59           | 32%        | 77%        | 81%        | 56%             |
| 19  | 60           | 25%        | 97%        | 52%        | 58%             |
| 20  | 63           | 8%         | 75%        | 71%        | 46%             |
| 21  | 63           | 0%         | 75%        | 67%        | 42%             |
| <b>Scores moyens pour l'ensemble des patients (± écart-type)</b>              |              | 50% (± 35) | 91% (± 14) | 84% (± 14) | 72% (± 21)      |
| <b>Scores moyen pour les patients de moins de 20 ans (± écart-type)</b>       |              | 84% (± 15) | 100%       | 95% (± 4)  | 92% (± 7)       |
| <b>Scores moyen pour les patients ayant entre 20 et 40 ans (± écart-type)</b> |              | 29% (± 36) | 51% (± 22) | 84% (± 16) | 60% (± 23)      |
| <b>Scores moyen pour les patients ayant plus de 40 ans (± écart-type)</b>     |              | 29% (± 21) | 87% (± 12) | 76% (± 12) | 60% (± 14)      |

Tableau 6: Détail de l'échelle MFM

- Dynamométrie (cf tableau 7):

L'utilisation d'un dynamomètre nous a permis d'évaluer la force de préhension maximale qui correspondait à la valeur la plus élevée obtenue pour n'importe laquelle des deux mains.

Chez les trois patientes (n°6, 7 et 8 du tableau 2) ayant entre 17 et 20 ans, la valeur moyenne de la force de préhension était de  $17 \pm 4$  Kg. Cette valeur était inférieure à la valeur moyenne observée dans la population générale de sexe féminin ( $> 25$  Kg).

Dans le sous-groupe d'âge compris entre 20 et 40 ans:

- Un homme âgé de 23 ans (patient n°9 du tableau 2) avait une force de préhension estimée à 28 Kg, un deuxième patient de sexe masculin (patient n°10 du tableau 2) avait une force estimée à 2 Kg. Ces valeurs sont bien inférieures à la valeur moyenne normale observée dans la population générale ( $> 40$  Kg dans cette tranche d'âge).

- La patiente de sexe féminin de ce sous-groupe (patiente n°11 du tableau 2) avait une force de préhension évaluée à 6 Kg, pour une valeur normale supérieure à 25 Kg.

En ce qui concerne les patientes ayant entre 40 et 60 ans, la valeur moyenne de la force de préhension était de  $13 \pm 2$  Kg, donc également inférieure à la valeur moyenne normale ( $> 25$  Kg).

Les deux patientes âgées de 63 ans (n°20 et 21 du tableau 2) avaient une force de préhension de 9 Kg, pour une valeur moyenne normale supérieure à 20 Kg.

On note donc des valeurs de force de préhension très diminuées par rapport aux valeurs normales de la population générale et ce, dans tous les groupes d'âge pour lesquels elle a été recherchée, à savoir pour tous les patients âgés de 17 ans et plus.

On peut également souligner une différence de valeur entre les côtés droit et gauche avec une moyenne de  $2,2 \pm 1,4$  points de différence ; l'écart-type étant important, cela montre une variabilité interindividuelle avec une asymétrie de la force de préhension particulièrement marquée chez certains patients.

- Score MRC:

Le score MRC moyen était de  $80/100 \pm 17$ .

L'analyse des résultats selon l'âge retrouve:

- Pour les patients âgés de moins de 20 ans: un score MRC moyen de  $93/100 \pm 6$

- Pour les patients ayant entre 20 et 40 ans: un score MRC moyen de  $66/100 \pm 22$

- Pour les patients âgés de plus de 40 ans: un score MRC moyen de  $74/100 \pm 15$

Nous observons, à nouveau, une atteinte moins sévère chez les patients âgés de moins de 20 ans. Le score MRC moyen des patients de plus de 20 ans était de  $73/100 \pm 18$ , ce qui représente une différence de 20 points par rapport au score MRC moyen des patients âgés de moins de 20 ans.

Aux membres supérieurs et inférieurs, les muscles distaux étaient plus atteints que les muscles proximaux (cf tableau 7). En effet, aux membres supérieurs, le score MRC moyen sur les premiers interosseux (calculé sur l'ensemble des patients) était de  $3,2/5$  (avec un écart-type de 1,1, ce qui montre une faible disparité interindividuelle). Les muscles plus proximaux, comme les muscles biceps brachiaux, triceps brachiaux et deltoïdes étaient peu atteints, avec des scores moyens respectifs de  $4,7/5 \pm 0,7$ ,  $4,8/5 \pm 0,5$  et  $4,5/5 \pm 0,9$ . Là encore, on note de faibles écart-types, donc une faible disparité interindividuelle. Aux membres inférieurs, les muscles les plus atteints étaient les muscles jambiers antérieurs avec un score MRC moyen de  $3,1/5$  (et un écart-type de 1,9, ce qui reflète une importante disparité interindividuelle). La force des muscles plus proximaux paraît plus conservée, avec un score MRC moyen à  $3,9/5 \pm 1,4$  pour les muscles psoas et  $4,0/5 \pm 1,5$  pour les muscles ischio-jambiers.

| N° patient                         | 1           | 2  | 3           | 4  | 5           | 6  | 7   | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | scores<br>moyens<br>par<br>muscles<br>/5 | Ecart<br>-<br>types |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                              |                    |     |     |     |     |     |
|------------------------------------|-------------|----|-------------|----|-------------|----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------------------|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Age                                | 6           | 7  | 8           | 12 | 15          | 17 | 17  | 18 | 23 | 34 | 39 | 41 | 49 | 50 | 54 | 56 | 56 | 59 | 60 | 63 | 63 |  |                     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                              |                    |     |     |     |     |     |
| Sexe                               | M           | F  | F           | F  | M           | F  | F   | F  | M  | M  | F  | F  | F  | F  | F  | F  | F  | F  | F  | F  | F  |  |                     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                              |                    |     |     |     |     |     |
| Côté                               | D           | G  | D           | G  | D           | G  | D   | G  | D  | G  | D  | G  | D  | G  | D  | G  | D  | G  | D  | G  | D  | G  | D                   | G  | D  | G  | D  | G  | D  | G  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                              |                    |     |     |     |     |     |
| 1 <sup>er</sup> interosseux dorsal | 3           | 3  | 4           | 4  | 5           | 3  | 5   | 5  | 4  | 4  | 3  | 3  | 5  | 4  | 5  | 4  | 4  | 1  | 1  | 1  | 3  | 3  | 3                   | 3  | 2  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 4  | 4  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2                            | 2                  | 3,2 | 1,1 |     |     |     |
| extenseurs des doigts              | 3           | 5  | 5           | 5  | 3           | 3  | 5   | 5  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 5  | 3  | 5  | 4  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3                   | 3  | 5  | 4  | 5  | 5  | 3  | 3  | 3  | 3  | 4  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3                            | 3                  | 3   | 3   | 3   | 3,7 | 0,8 |
| extenseurs du poignet              | 5           | 5  | 5           | 5  | 4           | 5  | 5   | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 4  | 3  | 4  | 4  | 4                   | 4  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 3  | 4  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 4                            | 4                  | 4,7 | 0,6 |     |     |     |
| biceps                             | 5           | 5  | 5           | 5  | 4           | 4  | 5   | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 1  | 4  | 4  | 4  | 4                   | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 3  | 4  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 4  | 5  | 5                            | 5                  | 5   | 4,7 | 0,7 |     |     |
| triceps                            | 5           | 5  | 5           | 5  | 5           | 4  | 5   | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 4  | 4  | 5  | 5  | 5                   | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 3  | 3  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5                            | 5                  | 5   | 5   | 4,8 | 0,5 |     |
| deltoïde                           | 5           | 5  | 5           | 5  | 3           | 3  | 5   | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3                   | 4  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 3  | 3  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 4  | 4                            | 5                  | 5   | 4,5 | 0,9 |     |     |
| psoas                              | 5           | 5  | 5           | 5  | 4           | 4  | 5   | 5  | 5  | 5  | 3  | 3  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 2  | 2  | 3  | 3  | 3                   | 3  | 4  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 3  | 3  | 4  | 4  | 4  | 5  | 3  | 3  | 2  | 2  | 0  | 0  | 3,9                          | 1,4                |     |     |     |     |     |
| Ischio jambiers                    | 5           | 5  | 5           | 5  | 5           | 5  | 5   | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 1  | 1  | 1  | 2  | 4  | 4                   | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 3  | 3  | 5  | 5  | 3  | 5  | 3  | 3  | 3  | 3  | 0  | 0  | 0  | 0                            | 0                  | 0   | 4,0 | 1,5 |     |     |
| jambier antérieur                  | 5           | 5  | 5           | 5  | 5           | 5  | 5   | 5  | 5  | 5  | 3  | 3  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 0  | 0  | 3  | 3  | 1                   | 1  | 3  | 3  | 4  | 4  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0                            | 0                  | 3,1 | 1,9 |     |     |     |
| jumeaux                            | 3           | 5  | 5           | 5  | 5           | 5  | 5   | 5  | 5  | 5  | 3  | 3  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 0  | 1  | 3  | 3  | 1                   | 1  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 3  | 3  | 5  | 5  | 4  | 5  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0                            | 0                  | 0   | 3,5 | 2,0 |     |     |
| Total /50                          | 44          | 48 | 49          | 49 | 43          | 41 | 50  | 50 | 48 | 48 | 41 | 41 | 49 | 48 | 50 | 47 | 49 | 45 | 18 | 22 | 32 | 33                                       | 33                  | 36 | 45 | 44 | 47 | 47 | 44 | 44 | 29 | 31 | 45 | 44 | 40 | 44 | 32 | 32 | 29 | 30 | 24 | 24 | Score<br>moyen<br>total /100 | Ecart<br>-<br>type |     |     |     |     |     |
| total droite+ gauche /100          | 92          |    | 98          |    | 84          |    | 100 |    | 96 |    | 82 |    | 97 |    | 97 |    | 94 |    | 40 |    | 65 |  | 69                  |    | 89 |    | 94 |    | 88 |    | 60 |    | 89 |    | 84 |    | 64 |    | 59 |    | 48 |    | 80                           | 17,0               |     |     |     |     |     |
| Dynamomètre (Kg)                   | Non réalisé |    | Non réalisé |    | Non réalisé |    | 19  | 16 | 24 | 19 | 12 | 10 | 20 | 19 | 20 | 17 | 28 | 26 | 2  | 1  | 6  | 3  | 9                   | 15 | 12 | 10 | 13 | 11 | 14 | 13 | 12 | 14 | 14 | 13 | 9  | 11 | 9  | 8  | 9  | 9  | 9  | 6  |                              |                    |     |     |     |     |     |

F: féminin/ M : Masculin/ D : Droit/ G : Gauche

Tableau 7: Détails du score MRC et du dynamomètre

- Réflexes ostéo-tendineux:

Les réflexes ostéo-tendineux étaient abolis aux membres inférieurs (achilléens et rotuliens) chez l'ensemble des patients de l'étude.

Au niveau des membres supérieurs, une seule patiente, âgée de 12 ans (patiente n°4 du tableau 2), conservait l'ensemble des trois réflexes testés (stylo-radiaux, bicipitaux, tricipitaux).

Chez une patiente âgée de 50 ans (patiente n°14 du tableau 2), il fut retrouvé les réflexes stylo-radiaux et tricipitaux, mais ceux-ci étaient faiblement perçus.

Les réflexes stylo-radiaux ont été retrouvés chez deux autres patientes âgés de 63 et 15 ans (patientes n° 21 et 5 du tableau 2).

Les réflexes bicipitaux étaient perçus chez deux autres patientes, de façon unilatérale chez une patiente âgée de 7 ans (patiente n°2 du tableau 2) et bilatérale chez un patiente âgée de 8 ans (n°3 du tableau 2).

Il existe donc six patients pour qui il fut retrouvé, à l'examen clinique, un ou plusieurs réflexes ostéo-tendineux aux membres supérieurs, et quinze patients pour qui ces réflexes étaient complètement abolis. La moyenne d'âge des patients possédant un ou plusieurs réflexes aux membres supérieurs était de  $26 \pm 22$  ans. Les réflexes bicipitaux étaient retrouvés seulement chez les enfants (moyenne d'âge:  $9 \pm 2$  ans).

- Ataxie:

Le score d'ataxie se distribuait de la façon suivante chez l'ensemble des patients (cf tableau 1):

- Score=0: 1/21 patients

- Score=1: 4/21 patients

- Score=2: 7/21 patients

- Score=3: 9/21 patients

Il y a donc 16/21 patients, soit 76,2 % des patients, qui présentaient des oscillations prononcées ou un score non réalisable du fait de troubles de l'équilibre trop intenses, ou d'une station debout devenue impossible.

L'analyse des résultats, en fonctions des sous-groupes d'âge, retrouve (cf figure 4) :

- Chez les patients âgés de moins de 20 ans : on constate que 50 % des patients (patients n°1, 2, 6 et 8 du tableau 2) avaient des oscillations prononcées, 37,5 % (patients n°3, 5 et 7 du tableau 2) des oscillations légères.

- Chez les patients ayant entre 20 et 40 ans : le score fut impossible à évaluer chez deux patients sur trois (patients n°10 et 11 du tableau 2), du fait d'une perte de la marche. Les oscillations restaient légères chez un patient sur trois (patient n°9 du tableau 2).

- Chez les patients âgés de plus de 40 ans : trois patientes présentaient des oscillations prononcées (patientes n°17, 18 et 19 du tableau 2), et le score fut non évaluable (du fait de la perte de la marche) chez quatre patientes (patientes n°12, 16, 20 et 21 du tableau 2) ou de troubles de l'équilibre majeurs chez trois patientes (patientes n°13, 14 et 15 du tableau 2).

Des troubles majeurs de l'équilibre sont donc présents dès l'enfance et s'aggravent avec l'âge.

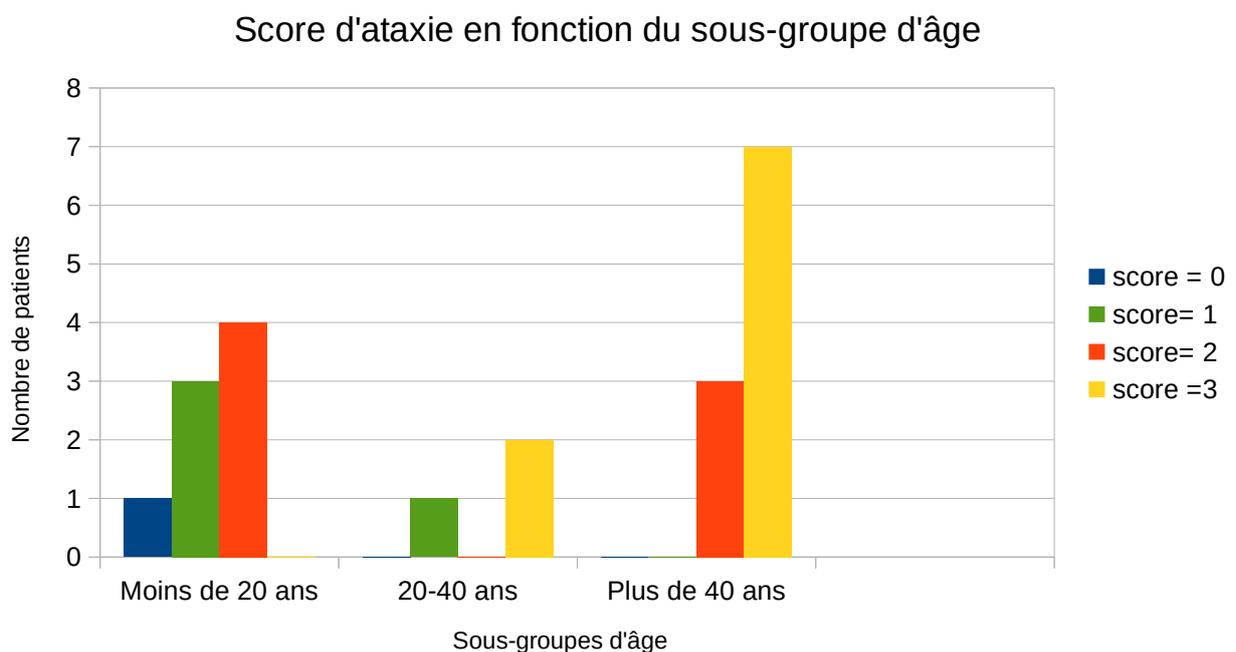


Figure 4: Diagramme représentant le score d'ataxie en fonction de l'âge

### 3.3.3 Déformations musculo-squelettiques

- Déformations des pieds:

Plusieurs types de déformations des pieds ont été retrouvés lors de l'examen clinique:

- *Pieds creux*: 19 patients présentaient des pieds creux, dont 5 avaient aussi un pied en *varus* et 6 avaient des orteils « en griffe ».
- *Pieds plats*: 2 patients présentaient des pieds plats, dont un patient avait aussi les pieds en *varus*.

Les 21 patients de l'étude présentaient donc des déformations des pieds, avec une prédominance de pieds creux (retrouvés chez 19/21 patients, soit 90,5 % des patients).

- Amyotrophie des mains:

Une amyotrophie des mains a été retrouvée chez 16 patients, représentant 76,2% des patients de l'étude, avec une moyenne d'âge de  $41,4 \pm 19,6$  ans.

L'amyotrophie des mains a été classée de la façon suivante:

- Main d'Aran-Duchenne: 6 patients
- Amyotrophie des éminences thénar et hypothénar: 5 patients
- Amyotrophie isolée de l'éminence thénar: 5 patients

- Autres déformations ostéo-articulaires:

9 patients présentaient d'autres déformations :

- le patient n°1 avait un *genu varus* associé à un *recurvatum* des genoux,
- la patiente n°3 présentait un *recurvatum* des coudes,
- la patiente n°6 avait un *genu valgum* associé à un *recurvatum* des genoux,
- la patiente n°7 présentait un *recurvatum* des genoux associé à un *genu varus*,
- la patiente n°8 présentait un *genu valgum*,
- les patients n°10 et 15 avaient des doigts rétractés « en griffe »,
- chez la patiente n°13, on retrouvait une rétraction des chevilles,

- la patiente n°21 avait simultanément un *flessum* des coudes, des doigts rétractés « en griffe » et un *genu recurvatum*.

- Scoliose:

Trois patients (n°1, 4 et 16 du tableau 2) n'avaient pas de scoliose, cette absence de scoliose ayant été confirmée par une radiographie rachidienne.

Chez trois patientes (n°2, 3 et 7 du tableau 2), il ne fut pas retrouvé de scoliose à l'examen clinique; cependant, aucune radiographie ne fut réalisée pour certifier cette absence de scoliose.

Chez deux patientes (n°11 et 19 du tableau 2), il fut retrouvé une scoliose à l'examen clinique, mais aucune radiographie rachidienne ne fut entreprise et l'angle de Cobb n'a donc pas pu être calculé.

Une scoliose clinique (confirmée par l'étude radiographique) a été retrouvée chez les treize autres patients (62,0 % des patients), avec une moyenne d'âge de  $43,7 \pm 17,5$  ans. L'angle de Cobb moyen calculé pour ces treize patients était de  $41^\circ \pm 38,0$ . Le calcul de l'angle de Cobb a permis de classer ces scoliozes selon leur stade de gravité en:

- scoliose moyenne (angle de Cobb entre 10 et 34°): 8/13 patients
- scoliose importante (angle entre 35 et 60°): 2/13 patients
- scoliose très importante (angle supérieur à 60°): 3/13 patients

62,0 % des patients présentaient donc une scoliose prouvée radiologiquement, avec une majorité de scoliozes d'intensité moyenne.

Enfin, on notait un patient ayant bénéficié d'une arthrodèse dorso-lombaire (à l'âge de 20 ans) pour la prise en charge d'une scoliose.

### **3.3.4 Étude de la douleur**

- En ce qui concerne l'évaluation des douleurs neuropathiques:

Le score DN4 a été réalisé chez 20 patients sur 21. Il n'a pas été réalisé chez un patient (âgé de 7 ans; patient n°2 du tableau 2) qui présentait des douleurs neuropathiques à types de « brûlures » occasionnelles du membre supérieur gauche, chez qui le score n'était pas évaluable du fait d'une non compréhension des questions posées.

Le score DN4 moyen était de  $4,8 \pm 3,5$  (cf tableau 3).

En réalisant une analyse en sous-groupe pour l'âge, le score DN4 moyen était de:

-  $0,7/10 \pm 0,9$  chez les patients âgés de moins de 20 ans (aucun patient n'ayant un score DN4 supérieur ou égal à 4): il n'y avait donc pas de douleur neuropathique retrouvée dans ce sous-groupe.

-  $5,3/10 \pm 2,4$  chez les patients ayant entre 20 et 40 ans, deux des trois patients de ce groupe ayant un score DN4 supérieur ou égal à 4.

-  $7,4/10 \pm 1,6$  chez les patients âgés de plus de 40 ans. Tous les patients de ce sous-groupe ont un score DN4 supérieur ou égal à 4.

- En ce qui concerne l'analyse des arthralgies:

Douze patients (51,1 % des patients) signalaient présenter des arthralgies, avec une moyenne d'âge de  $40,9 \pm 18,8$  ans. Ces arthralgies étaient polyarticulaires chez neuf patients sur douze. Chez les patients présentant des arthralgies non polyarticulaires, un patient présentait des lombalgies chroniques (survenant dans un contexte d'effort ou de stress), un patient présentait des dorsalgies (apparaissant lors de la station assise prolongée), et un patient présentait une gonalgie bilatérale lors des marches prolongées. Parmi les neuf patients présentant une polyarthralgie, sept avaient des douleurs d'horaire mécanique, aggravées par l'utilisation des articulations. Parmi eux, un patient présentait une arthrose localisée aux doigts, un patient présentait une tendinopathie de la coiffe des rotateurs (avec une omarthrose gauche) associée à une gonarthrose bilatérale, et un patient présentait une cervicarthrose. Chez deux patients ayant eu des douleurs polyarticulaires, on ne retrouvait pas d'horaire mécanique à celles-ci (qui étaient aggravées par le repos, et sans pathologie rhumatologique connue).

- L'analyse des myalgies retrouve:

Cinq patients (23,8 % des patients) présentaient des myalgies, avec une moyenne d'âge de  $53,8 \pm 7,7$  ans. Quatre patients sur cinq présentaient des myalgies diffuses et permanentes. Un patient présentait des myalgies intermittentes (mais quotidiennes), évoluant depuis l'enfance, localisées au niveau des cuisses et des mollets.

- En ce qui concerne les traitements antalgiques:

- Dix patients, soit 47,6 % des patients, déclaraient utiliser régulièrement des traitements antalgiques.

- Sept patientes (patientes n°12, 14, 15, 16, 19, 20, 21 du tableau 2) utilisaient des antalgiques de palier 1 (à savoir du paracétamol à la demande) en cas de survenue de symptômes douloureux. Deux patientes utilisaient, en plus, des anti-inflammatoires, de type ibuprofène 400 mg (patiente n°12 du tableau 2) et diclofénac (patiente n°16 du tableau 2).

- Quatre patientes utilisaient des antalgiques de palier 2: deux patientes consommaient du paracétamol codéiné (la patiente n°17 du tableau 2 en prenait tous les soirs, la patiente n°13 seulement à la demande), une patiente (patiente n°12 du tableau 2) consommait de la codéine à la demande, et une patiente (patiente n°18 du tableau 2) consommait du tramadol à libération prolongée (à la posologie de 100 mg matin et soir).

- Aucun patient ne consommait d'antalgique de palier 3.

- Deux patientes utilisaient des antalgiques dédiés à la prise en charge des douleurs neuropathiques: une patiente (patiente n°18 du tableau 2; score DN4 à 6/10) utilisait de la prégabaline (75 mg/jour) ainsi que de la duloxétine (90 mg/jour), une patiente (patiente n°21 du tableau 2; score DN4 à 9/10) utilisait de la prégabaline (75 mg/jour) et de l'amitriptyline (20 gouttes le soir).

- En ce qui concerne l'analyse de la survenue de crampes:

Quatorze patients (soit 66,7 % des patients) déclaraient présenter des crampes, avec une moyenne d'âge de survenue de  $36,9 \pm 19,2$  ans. La fréquence de survenue variait selon les patients: elles étaient quotidiennes chez un seul patient, pluri-hebdomadaires chez trois patients et occasionnelles (moins d'une fois par semaine) chez dix patients. Ces crampes étaient localisées principalement au niveau des mollets (dix patients); trois autres patients présentaient des crampes au niveau des mains, un patient présentait des crampes dans les cuisses, un patient dans les pieds, et un dernier patient au niveau des bras.

### **3.3.5            *Autres atteintes***

- Atteintes auditives:

Douze patients ont bénéficié de la réalisation d'un audiogramme:

- Cinq audiogrammes étaient normaux (patients n°4, 7, 9, 11 et 14 du tableau 2).

- Sept audiogrammes objectivaient une surdité de perception bilatérale, avec une moyenne d'âge de survenue de  $51,1 \pm 10,4$  ans. Parmi ces patients, une patiente âgée de 41 ans (patiente n°12 du tableau 2) présentait une hypoacousie sévère (perte auditive moyenne supérieure à 70 dB) et appareillée; quatre autres patients (patients n°10, 16, 17, 21 du tableau 2) présentaient une hypoacousie moyenne (perte auditive moyenne entre 41 et 70 dB), avec une moyenne d'âge de  $52,3 \pm 11,0$  ans. Parmi ces quatre patients, une patiente âgée de 63 ans (patiente n°21 du tableau 2) portait un appareil auditif. Deux patientes (patientes n°13 et 18 du tableau 2) présentaient une hypoacousie légère (perte auditive moyenne évaluée entre 26 et 40 dB), avec une moyenne d'âge de  $54,0 \pm 7,1$  ans.

- Atteintes ophtalmologiques:

Dix-huit patients sur vingt-et-un présentaient au moins une pathologie ophtalmologique:

- Onze patients (47,8% des patients) présentaient une myopie (patients n°4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 21 du tableau 2). Cette myopie était associée, pour une seule de ces patients (patiente n°21), à une cataracte bilatérale apparue vers l'âge de 50 ans.
- Deux patientes présentaient une cataracte isolée, diagnostiquée vers l'âge de 50 ans (patientes n° 19 et 20 du tableau 2).
- Une patiente âgée de 56 ans (patiente n°17) présentait une presbytie isolée.
- Une patiente âgée de 50 ans (patiente n°14 du tableau 2) présentait un glaucome associé à une cataracte unilatérale (de diagnostic récent) et un strabisme.
- Une patiente (patiente n°13 du tableau 2) présentait une choroïdite multifocale isolée.
- Une patiente âgée de 8 ans (patiente n°3 du tableau 2) présentait une hypermétropie sévère associée à un astigmatisme.

- Dyspraxie:

Une dyspraxie motrice fut observée chez trois patients âgés de moins de 20 ans (âgés de 7, 8 et 12 ans) et une dyspraxie dans l'enfance fut suspectée (à l'interrogatoire) chez quatre patients. Des éléments dyspraxiques furent donc identifiés, durant l'enfance, chez 7/21 patients (33,3% des patients de l'étude), avec une prise en charge en ergothérapie pour plusieurs d'entre eux.

- Atteintes pulmonaires:

Différentes atteintes pulmonaires ont été observées:

- Quatre patients présentaient un syndrome restrictif respiratoire, avec une moyenne d'âge de survenue de  $51,8 \pm 10,8$  ans. Parmi ces patients, une patiente (patiente n°15 du tableau 2) n'avait aucun appareillage respiratoire, une patiente (patiente n°21 du tableau 2) était sous Ventilation Non Invasive (VNI) seule, un patient (patient n°10 du tableau 2) utilisait la VNI et un alpha300 (relaxateur de pression permettant d'insuffler des volumes d'air dans les poumons, plusieurs fois de suite, sous le contrôle de la personne elle-même), et une patiente (patiente n°16 du tableau 2) utilisait uniquement l'alpha 300.

Il est important de signaler que, parmi ces quatre patients, trois avaient une scoliose connue. En effet, les patientes n° 15 et 21 présentaient une très importante scoliose (angles de Cobb

respectivement de 70° et 115°), et le patient n°10 avait une scoliose « moyenne » (angle de Cobb de 30°). La patiente n°16 n'avait pas de scoliose connue, ni même retrouvée à l'examen clinique, mais aucune radiographie rachidienne ne fut réalisée pour certifier cette absence de scoliose.

- Deux patientes (en surpoids), présentaient un syndrome d'apnées du sommeil (SAS) avéré: une patiente âgée de 41 ans (patiente n°12 dans le tableau 2) avait un SAS d'intensité minime (non appareillé), l'autre patiente, âgée de 56 ans (patiente n°17 dans le tableau 2), avait un SAS appareillé par PPC (ventilation en Pression Positive Continue). Le surpoids étant un facteur de risque de SAS, il est possible qu'il soit en partie responsable de ce syndrome chez ces deux patientes. Trois patientes de 56, 59 et 63 ans (patientes n°16, 18 et 20 du tableau 2, respectivement) présentaient des symptômes de SAS (céphalées matinales, ronflements, sueurs nocturnes, somnolence diurne) et étaient en attente d'une polysomnographie nocturne au moment où l'étude fut réalisée.

- Une patiente de 60 ans (patiente n°19 du tableau 2) présentait un asthme.

- Autres atteintes neurologiques:

Quatre patients (patients n°10, 12, 14 et 16 du tableau 2) présentaient des troubles de la déglutition sous la forme de fausses routes (alimentaires, liquidiennes ou salivaires) récurrentes. La moyenne d'âge de ces patients était de  $45,3 \pm 8,4$  ans.

Deux patientes présentaient des migraines: il s'agissait d'une patiente âgée de 18 ans (patiente n°8 du tableau 2) et d'une patiente âgée de 41 ans (patiente n°12), avec un début des migraines dans l'enfance dans les deux cas.

La patiente n°12, âgée de 41 ans, présentait une vessie hyperactive.

La patiente n°18, âgée de 59 ans, a présenté un épisode isolé de crise comitiale généralisée de type tonico-clonique en 2010, traitée par phenobarbital depuis cette époque.

La patiente n°21, âgée de 63 ans, présentait une paralysie de la corde vocale gauche sans étiologie retrouvée après un bilan ayant compris une fibroscopie et une imagerie cervico-thoracique; elle présentait aussi un hémispasme facial droit.

### **3.3.6 Étude de la qualité de vie**

- Score SF-36 (cf tableau 8):

Nous avons calculé les scores (en pourcentages des huit sous-échelles composant le SF-36) pour dix-sept patients (exclusion des patients de moins de 14 ans). Les résultats sont les suivants:

1) La composante physique:

- Le fonctionnement physique: 33 ±32 %
- Les limitations physiques: 62 ±34 %
- Les douleurs physiques: 51 ±36 %
- La perception de l'état de santé général: 44 ±21 %

2) La composante mentale:

- Les limitations dans les activités sociales: 63 ±37 %
- L'état de santé mental (détresse psychologique et bien-être): 62 ±24 %
- Les limitations émotionnelles: 67 ±44 %
- La vitalité (énergie et fatigue): 36 ±27 %

On constate que, pour les sous-échelles «fonctionnement physique», «perception de l'état général» et «vitalité», les scores moyens étaient bas (inférieurs à 50 %). Le fonctionnement physique apparaît comme étant la dimension la plus altérée, avec un score moyen total de 33 ± 32 %.

Les écart-types pour tous les scores sont importants. Nous avons donc analysé les résultats en sous-groupes pour l'âge, ce qui nous a permis de constater que, pour chaque sous-échelle, le score diminuait avec l'âge (en rapport avec une dégradation la qualité de vie perçue).

| N° patient   | Age (ans) | fonctionnement physique % | limitation physique % | limitation émotionnelle % | vitalité %  | santé mentale % | fonctionnement social % | douleur physique % | santé générale % |
|--|-----------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------|-----------------|-------------------------|--------------------|------------------|
| 5  | 15        | 90                        | 100                   | 100                       | 60          | 72              | 100                     | 80                 | 71               |
| 6  | 17        | 70                        | 100                   | 100                       | 80          | 80              | 88                      | 100                | 80               |
| 7  | 17        | 45                        | 100                   | 100                       | 70          | 72              | 88                      | 100                | 63               |
| 8  | 18        | 55                        | 100                   | 100                       | 60          | 100             | 100                     | 58                 | 33               |
| 9  | 23        | 60                        | 50                    | 100                       | 40          | 64              | 63                      | 75                 | 46               |
| 10   | 34        | 85                        | 75                    | 100                       | 55          | 64              | 88                      | 68                 | 50               |
| 11   | 39        | 5                         | 100                   | 100                       | 45          | 76              | 100                     | 100                | 58               |
| 12   | 41        | 0                         | 0                     | 0                         | 15          | 52              | 0                       | 0                  | 21               |
| 13   | 49        | 45                        | 50                    | 100                       | 25          | 32              | 50                      | 35                 | 38               |
| 14   | 50        | 30                        | 50                    | 100                       | 35          | 68              | 38                      | 45                 | 50               |
| 15   | 54        | 55                        | 75                    | 100                       | 30          | 80              | 75                      | 90                 | 67               |
| 16   | 56        | 0                         | 0                     | 0                         | 5           | 44              | 13                      | 0                  | 25               |
| 17   | 56        | 5                         | 25                    | 67                        | 20          | 72              | 63                      | 25                 | 46               |
| 18   | 59        | 5                         | 75                    | 0                         | 0           | 28              | 13                      | 0                  | 0                |
| 19   | 60        | 0                         | 50                    | 0                         | 0           | 28              | 100                     | 45                 | 21               |
| 20   | 63        | 0                         | 25                    | 33                        | 70          | 96              | 0                       | 20                 | 50               |
| 21   | 63        | 5                         | 75                    | 33                        | 0           | 24              | 88                      | 25                 | 33               |
| <b>Moyennes pour l'ensemble des patients</b>         |           | <b>33</b>                 | <b>62</b>             | <b>67</b>                 | <b>36</b>   | <b>62</b>       | <b>63</b>               | <b>51</b>          | <b>44</b>        |
| Ecart-types  |           | 32,41                     | 34,37                 | 44,13                     | 26,88       | 23,54           | 36,93                   | 36,15              | 20,70            |
| <b>Moyennes pour les patients de moins de 20 ans</b> |           | <b>65,0</b>               | <b>100,0</b>          | <b>100,0</b>              | <b>67,5</b> | <b>81,0</b>     | <b>93,9</b>             | <b>84,5</b>        | <b>61,8</b>      |
| Ecart-types  |           | 19,6                      | 0,0                   | 0,0                       | 9,6         | 13,2            | 7,1                     | 20,0               | 20,4             |
| <b>Moyennes pour les patients de 20-40 ans</b>       |           | <b>50,0</b>               | <b>75,0</b>           | <b>100,0</b>              | <b>46,7</b> | <b>68,0</b>     | <b>83,5</b>             | <b>80,8</b>        | <b>51,3</b>      |
| Ecart-types  |           | 40,9                      | 25,0                  | 0,0                       | 7,6         | 6,9             | 18,8                    | 17,0               | 6,1              |
| <b>Moyennes pour les patients de plus de 40 ans</b>  |           | <b>14,5</b>               | <b>42,5</b>           | <b>43,3</b>               | <b>20</b>   | <b>52,4</b>     | <b>44</b>               | <b>28,5</b>        | <b>35,1</b>      |
| Ecart-types  |           | 20,9                      | 29,0                  | 44,6                      | 21,9        | 25,3            | 36,9                    | 27,7               | 19,2             |

Tableau 8: Détail du score SF-36

- Score AUQUEI (cf tableau 9):

Ce score a été pratiqué chez les quatre patients de l'étude âgés de moins de 14 ans. On retrouvait un score moyen total de  $2,2/3 \pm 0,4$ .

Cinq items comportaient un score moyen inférieur ou égal à  $1,5/3$ :

- «Quand tu vas te coucher le soir»:  $1,5/3 \pm 0,6$
- «Quand tu restes à l'hôpital»:  $1,5/3 \pm 0,6$
- «Quand tu joues seul»:  $1,0/3 \pm 1,2$
- «Quand tu prends des médicaments»:  $1,3/3 \pm 1,0$
- «Quand tu es loin de ta famille»:  $0,8/3 \pm 1,0$

Dans l'étude de Manificat et al de 1997(67), portant sur l'auto-questionnaire AUQUEI, les plus bas items évalués concernaient l'hospitalisation et le fait d'être loin de sa famille: de faibles scores de réponse étaient donc attendus pour ces deux items, comme c'est le cas dans notre étude. Cependant, nous retrouvions un score moyen plus faible pour les trois autres items, révélant un faible taux de satisfaction dans les domaines concernés. En effet, dans l'étude de Manificat et al, le score moyen à l'item du « coucher le soir » était de 2, alors qu'il est de 1,5 dans notre étude; de même, le fait de jouer seul était évalué à 1,5 (en moyenne) dans l'étude de Manificat et al, contre 1,0 chez les patients de notre étude et le fait de prendre des médicaments était coté à 1,8 (en moyenne) dans leur étude (alors que le score moyen pour cet item était à 1,3 pour les patients que nous avons étudiés).

| N° patient  | 1          | 2          | 3          | 4          | Moyennes par item /3 | Ecart-types |
|---|------------|------------|------------|------------|----------------------|-------------|
| Age (années)  | 6          | 7          | 8          | 12         |                      |             |
| à table avec ta famille                             | 3          | 3          | 3          | 2          | 2,8                  | 0,5         |
| le soir quand tu vas te coucher                     | 2          | 2          | 1          | 1          | 1,5                  | 0,6         |
| quand tu joues avec tes frères et sœurs             | 3          | 3          | 2          | 1          | 2,3                  | 1,0         |
| la nuit quand tu dors                               | 2          | 3          | 2          | 2          | 2,3                  | 0,5         |
| en classe   | 3          | 2          | 1          | 2          | 2,0                  | 0,8         |
| quand tu te vois en photo                           | 3          | 3          | 3          | 3          | 3,0                  | 0,0         |
| à la récréation                                     | 3          | 2          | 3          | 3          | 2,8                  | 0,5         |
| quand tu viens voir le docteur                      | 3          | 1          | 2          | 2          | 2,0                  | 0,8         |
| quand tu fais du sport                              | 3          | 2          | 1          | 1          | 2,0                  | 1,0         |
| quand tu penses à papa                              | 3          | 3          | 3          | 2          | 2,8                  | 0,5         |
| le jour de ton anniversaire                         | 3          | 3          | 3          | 2          | 2,8                  | 0,5         |
| quand tu fais tes devoirs à la maison               | 3          | 2          | 0          | 3          | 2,0                  | 1,4         |
| quand tu penses à maman                             | 3          | 3          | 3          | 1          | 2,5                  | 1,0         |
| quand tu restes à l'hôpital                         | 1          | 2          | 1          | 2          | 1,5                  | 0,6         |
| quand tu joues seul                                 | 2          | 0          | 0          | 2          | 1,0                  | 1,2         |
| quand ta maman ou ton papa parlent de toi           | 3          | 1          | 2          | 1          | 1,8                  | 1,0         |
| quand tu dors ailleurs que chez toi                 | 3          | 2          | 1          | 2          | 2,0                  | 0,8         |
| quand on te demande de montrer ce que tu sais faire | 3          | 3          | 2          | 2          | 2,5                  | 0,6         |
| quand tes copains parlent de toi                    | 3          | 2          | 2          | 2          | 2,3                  | 0,5         |
| quand tu prends des médicaments                     | 2          | 1          | 0          | 2          | 1,3                  | 1,0         |
| pendant les vacances                                | 3          | 3          | 3          | 1          | 2,5                  | 1,0         |
| quand tu penses à l'âge où tu seras grand           | 3          | 3          | 3          | 2          | 2,8                  | 0,5         |
| quand tu es loin de ta famille                      | 0          | 1          | 0          | 2          | 0,8                  | 1,0         |
| quand tu reçois tes notes à l'école                 | 3          | 3          | 2          | 1          | 2,3                  | 1,0         |
| quand tu es avec tes grand-parents                  | 3          | 3          | 3          | 3          | 3,0                  | 0,0         |
| quand tu regardes la télévision                     | 3          | 3          | 3          | 2          | 2,8                  | 0,5         |
| <b>score total /3</b>                               | <b>2,7</b> | <b>2,3</b> | <b>1,9</b> | <b>1,9</b> | <b>2,2</b>           | <b>0,4</b>  |

Tableau 9: Score AUQUEI

### **3.4 Comparaison des patients en commun avec l'étude de Renouil et al.**

Nous avons onze patients en commun avec l'étude de Renouil et al (datant de 2013). Le score CMTNS moyen de ces onze patients était de  $20,3/36 \pm 7,3$  en 2013 et  $23,8/36 \pm 6,5$  en 2019. Nous observons donc une aggravation de ce score (de 3,5 points en moyenne) en 6 ans (cf tableau 10).

Nous avons collecté les atteintes présentes en 2019, non décrites en 2013. Parmi ces atteintes, nous pouvons citer l'apparition d'une scoliose chez deux patientes âgées de 17 et 18 ans (patientes n°6 et 8), non présente en 2013; de même, nous avons noté l'apparition de pieds creux chez deux patients âgés de 18 et 23 ans (patients n°8 et 9). Chez trois patientes âgées de 49, 54 et 56 ans (patientes n°13, 15 et 17), nous avons constaté l'existence d'orteils « en griffes » (non décrits en 2013). Nous avons constaté également, parmi les nouvelles atteintes, la présence d'une surdité de perception chez quatre patientes (patientes n°13, 16, 17 et 21), une cataracte chez trois patientes (patientes n°14, 19 et 21), l'existence de troubles de la déglutition chez deux patientes (patientes n°14 et 16), un syndrome restrictif respiratoire chez une patiente (patiente n°16), et, enfin, l'utilisation d'aides techniques à la marche chez deux patientes (patientes n°13 et 14).

| N° patient                                | Age (ans) | CMTNS 2013        | CMTNS 2019        | Evolution  | Atteintes non décrites en 2013 et présentes en 2019   |
|---|-----------|-------------------|-------------------|------------|---|
| 6   | 17        | 14/36             | 20/36             | + 6 points | Scoliose, pieds en varus, myopie  |
| 8   | 18        | 8/36              | 12/36             | + 4 points | Pieds creux (plats stade 1 en 2013), scoliose, myopie   |
| 9   | 23        | 14/36             | 20/36             | + 6 points | Pieds creux   |
| 11  | 39        | 22/36             | 28/36             | + 6 points | Myopie  |
| 13  | 49        | 17/36             | 22/36             | + 5 points | Orteils en griffe, hypoacousie légère bilatérale et symétrique, marche quelques mètres avec aide humaine ou rollator/ FRM occasionnel (absence d'aide à la marche en 2013)                        |
| 14  | 50        | 21/36             | 20/36             | - 1 point  | Cataracte unilatérale, strabisme, troubles de la déglutition avec fausses routes, demande FRE en cours (absence aide technique en 2013)   |
| 15  | 54        | 17/36             | 19/36             | + 2 points | Pieds en varus, orteils en griffe   |
| 16  | 56        | 29/36             | 35/36             | + 6 points | Surdité de perception bilatérale avec indication prothèse auditive, troubles de la déglutition avec fausses routes, syndrome restrictif respiratoire et suspicion de syndrome d'apnées du sommeil |
| 17  | 56        | 19/36             | 25/36             | + 6 points | Pieds en varus, orteils en griffe, surdité de perception bilatérale, presbytie  |
| 19  | 60        | 28/36             | 27/36             | - 1 point  | Cataracte bilatérale  |
| 21  | 63        | 34/36             | 34/36             | + 0 point  | Surdité de perception bilatérale sévère, myopie, cataracte bilatérale, paralysie corde vocale gauche hémispasme facial gauche   |
| Score CMTNS moyen ( $\pm$ écart-type) /36 |           | 20,3 ( $\pm$ 7,3) | 23,8 ( $\pm$ 6,5) |            |   |

Tableau 10: Tableau décrivant l'évolution clinique des patients en commun avec l'étude de Renouil et al de 2013

## 4 DISCUSSION

Cette étude a permis de rapporter l'histoire de la maladie et de décrire les caractéristiques cliniques, génétiques et électroneuromyographiques d'une population homogène composée de vingt-et-un patients originaires de l'île de la Réunion, atteints de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 4F due à la même mutation homozygote c.3253dup [p.(Glu1085Glyfs\*4)] du gène *PRX*. Par ailleurs, cette étude a permis d'étudier l'évolution clinique de onze patients durant la période allant de 2013 à 2019. Le point fort principal de cette étude est donc le fait qu'elle a permis de retracer l'histoire naturelle des patients atteints de CMT4F, tout du moins ceux en lien avec la mutation homozygote c.3253dup.

- Les principaux résultats de cette étude sont:

- Sur le plan de l'évolution de la maladie, cette étude retrouve un début précoce de la maladie, chez le nourrisson, avec un retard à la marche, acquise en moyenne à l'âge de  $3,7 \pm 2,0$  ans. La dyspraxie (apparaissant dans l'enfance) est assez fréquente, diagnostiquée chez un tiers des patients de l'étude. La maladie est évolutive et a abouti à une perte de la marche chez 28,6% des patients (à l'âge moyen de  $28,6 \pm 14,4$  ans), en sachant qu'il est observé une nette aggravation du handicap avec l'âge. Les troubles de l'équilibre sont fréquents et sévères, ce dès l'enfance: 76,2% des patients ont des oscillations prononcées lors de la recherche d'ataxie ou une recherche impossible du fait de l'existence de troubles majeurs de l'équilibre.

- Sur le plan de l'examen clinique, le score CMTNS (qui permet d'évaluer l'importance des atteintes motrices et sensitives chez les patients atteints de CMT), est en moyenne de  $21,3/36 \pm 8,6$  ( $21,1/36 \pm 8,7$  pour le CMTNS2), ce qui reflète une atteinte sensitivomotrice sévère. Il est important de souligner l'aggravation de ce score avec l'âge. Il est à noter que le score CMTNS a été utilisé chez les enfants alors qu'il existe un score adapté à la population pédiatrique à partir de 3 ans, le CMT pediatric scale(68). Les auteurs justifient la création de ce score du fait du manque de sensibilité du CMTNS pour différencier les degrés de sévérité de la maladie chez l'enfant(69) et par le fait que l'influence de la croissance et du développement qui se déroulent durant l'enfance n'ait pas été prise en compte. Cependant, l'utilisation du même score pour l'ensemble des patients de notre étude permet de comparer les résultats de tous les patients entre eux et le manque de sensibilité du CMTNS a été démontré seulement chez les enfants de 10 ans et moins(69) et donc ne concerne seulement que trois patients de notre étude.

A l'examen clinique, il est retrouvé un score MRC moyen de  $80/100 \pm 17$ : la perte de force musculaire apparaît moins sévère chez les patients âgés de moins de 20 ans, avec une différence

moyenne de l'ordre de 20 points par rapport à ceux âgés de plus de 20 ans. On retrouve une perte de force au niveau des muscles distaux et proximaux des membres supérieurs et inférieurs, avec une prédominance de l'atteinte en distalité. On peut souligner également un abaissement important de la force de préhension, comme reflétée par des valeurs dynamométriques diminuées pour tous les patients chez qui elles avaient été évaluées. On peut mettre en parallèle cet abaissement de la force de préhension avec une fréquence importante d'amyotrophies des mains (affectant 76,2 % des patients). En ce qui concerne la recherche des réflexes ostéo-tendineux, ils s'avèrent absents aux membres inférieurs chez l'ensemble des patients, et complètement abolis aux membres supérieurs chez 71,4% des patients. La sensibilité proprioceptive est la modalité sensitive la plus altérée, avec, comme déjà indiqué, non seulement, une ataxie sévère et précoce survenant chez une majorité de patients, mais également une sensibilité à la vibration défailante et une altération de l'arthrokinesthésie chez 33,3 % des patients de notre étude (si l'on considère l'hypothèse de biais maximum).

- En ce qui concerne l'analyse électroneuromyographique, elle met en évidence une polyneuropathie sensitivomotrice d'allure primitivement démyélinisante, apparaissant sévère dès l'enfance. Chez les vingt-et-un patients, l'amplitude moyenne du PGAM des nerfs ulnaire et/ou médian est effondrée ou nulle, les latences distales sont très allongées et les VCM moyennes sont inférieures à 10 m/s. Les potentiels sensitifs ne sont retrouvés chez aucun patient. Toutefois, chez les enfants, ces réponses peuvent aussi être absentes en raison d'une difficulté de stimulation des nerfs (liée à la technique-même de l'ENMG). Ce profil électrophysiologique doit faire rechercher deux diagnostics en priorité chez les enfants réunionnais: le CMT4F et la leucodystrophie métachromatique comme nous le verrons plus loin dans la discussion.

- Sur le plan des douleurs, les douleurs neuropathiques sont fréquemment rapportées chez les adultes atteints de CMT4F. Il est important de souligner également que plus de la moitié des patients présente des arthralgies, et que deux tiers des patients présentent des crampes. De plus, 47,6 % des patients consomment régulièrement des antalgiques. Malgré un score DN4 en faveur de douleurs neuropathiques chez douze patients, seul deux patients prenaient un traitement antalgique spécifique des douleurs neuropathiques.

- En ce qui concerne les différentes déformations, l'ensemble des patients de l'étude présente au moins une déformation des pieds, notamment des pieds creux (qui concernent 90,5 % des patients). Treize patients ont une scoliose clinique prouvée radiologiquement, ce nombre s'élevant à quinze si l'on ajoute les deux patients qui ont une scoliose clinique non explorée radiologiquement, ce qui représenterait dès lors 71,4 % des patients de l'étude. De plus, la fréquence et l'importance des

scolioses augmentent avec l'âge. En effet, chez les patients âgés de moins de 20 ans, 37% présentent une scoliose prouvée radiologiquement, avec un angle de Cobb moyen évalué à 32° (correspondant à une scoliose « moyenne »); 80% des patients âgés de plus de 40 ans ont une scoliose prouvée radiologiquement, avec un angle de Cobb moyen de 37° (correspondant à une scoliose « importante »). L'existence et la fréquence des scolioses peuvent être expliquées par la dénervation asymétrique sélective des muscles. Il est important de souligner le retentissement fonctionnel de ces scolioses, avec comme conséquence la nécessité de réaliser une arthrodeèse dorsolombaire à 20 ans chez un des patients de l'étude et trois syndromes restrictifs respiratoires pouvant être en lien avec ces scolioses.

- Sur le plan des atteintes sensorielles, notre étude met en évidence une fréquence importante des atteintes sensorielles de type auditive et ophtalmologique. En effet, plus de la moitié des audiogrammes réalisés ont mis en évidence l'existence d'une surdité de perception bilatérale, ce qui représente 33,3 % des patients étudiés (moyenne d'âge de survenue de 51,1 ± 10,4 ans). Nous avons également mis en évidence une fréquence élevée des atteintes ophtalmologiques: 85,7 % des patients qui présentent au moins une affection ophtalmologique, avec une prédominance de la myopie (observée chez 47,8 % des patients) bien qu'aucun lien causal n'ait pu être établi entre la neuropathie périphérique et la myopie.

- Du point de vue pneumologique, un syndrome respiratoire restrictif a été retrouvé chez quatre patients, soit 19 % des patients. Pour trois d'entre eux, ce syndrome restrictif pourrait être corrélé à une déformation thoracique due à une scoliose très importante pour deux d'entre eux, à une scoliose « moyenne » pour l'un d'entre eux. Aucune radiographie du rachis n'a été réalisée chez la quatrième patiente, ne permettant donc pas de confirmer l'absence de scoliose constatée cliniquement.

- Sur le plan de la déglutition, quatre patients, soit 19 % des patients, rapportent des troubles de la déglutition responsables de fausses routes. Ces troubles de la déglutition apparaissent tardivement au cours de l'évolution de la maladie, et sont probablement une complication de la neuropathie périphérique.

- Cette étude met également en évidence une mauvaise perception de la qualité de vie des patients, en particulier en ce qui concerne leur santé générale, leur vitalité et surtout leur fonctionnement physique. Cette perception de la qualité de vie apparaît plutôt bonne chez les enfants et se dégrade avec l'âge, probablement en lien avec l'installation de symptômes supplémentaires et l'aggravation clinique progressive.

- Enfin, cette étude a pu évaluer l'évolution de onze patients en commun avec l'étude de Renouil et al (2013). Si l'on analyse les atteintes recherchées dans les deux études, et que l'on compare les résultats chez les onze patients, on retrouve l'apparition de plusieurs nouvelles atteintes (neurologiques ou non) en six ans. Tout d'abord on retrouve l'apparition de déformations chez six patients (scolioses, pieds creux et orteils « en griffe »). Sur le plan sensoriel, en six ans, trois cataractes et deux myopies furent diagnostiquées, ainsi que quatre surdités de perception. Enfin, on note l'apparition d'un syndrome respiratoire restrictif chez une patiente.

Au vue de l'ensemble de ces résultats, il est important de souligner qu'il existe une variabilité clinique interindividuelle au sein des mêmes sous-groupes d'âge. En effet, dans le sous-groupe d'âge des patients ayant moins de 20 ans, certains ont des atteintes que l'on peut qualifier de relativement peu sévères, comme, par exemple, la patiente n°5 qui, à l'âge de 15 ans, peut courir, sauter, pratiquer des sports de loisir, ne chute pas, a des scores CMTNS et CMTNS2 évalués à 9/36 (« maladie légère »), une échelle MFM avec un score total à 100%. D'autres patients ont des atteintes plus sévères, comme le patient n°1, qui, à 6 ans, présente des troubles de l'équilibre importants générant des chutes fréquentes, une impossibilité de courir, un score CMTNS à 14/36 et CMTNS2 à 15/36 (« maladie modérée »), ou encore, la patiente n°3 de 8 ans qui a un score CMTNS à 21/36 et CMTNS2 à 20/36 en faveur d'une maladie sévère. De même, dans le sous-groupe d'âge compris entre 20 et 40 ans, le patient n°10, de 34 ans, est l'un de ceux ayant une atteinte des plus sévère, avec un confinement au fauteuil roulant depuis l'âge de 17 ans, un score ONLS évalué à 10/12, l'existence de douleurs neuropathiques diffuses, des scores CMTNS et CMTNS2 à 31/36 démontrant une atteinte sévère avec une MFM abaissée à 32%, une scoliose très importante avec un angle de Cobb à 122° ayant nécessité la réalisation d'une arthrodeèse dorso-lombaire à l'âge de 20 ans. En parallèle, le patient n°9 de 23 ans, a un score ONLS à 5/12, des troubles de l'équilibre légers, un score CMTNS à 20/36 et CMTNS2 à 18/36 en faveur d'une maladie modérée, et présente une scoliose qui est plus modérée puisque l'angle de Cobb est de 44°. Enfin, dans le sous-groupe d'âge de plus de 40 ans, la patiente n°14 de 50 ans marche sans aide technique, a pu pratiquer un sport de loisir jusqu'à l'âge de 48 ans, a un score ONLS à 5/12, un score CMTNS à 20/36 (CMTNS2 à 22/36) et une scoliose moyenne avec un angle de Cobb à 13°. On peut mettre en parallèle la patiente n°21 de 63 ans qui a perdu la marche à l'âge de 14 ans, a un score ONLS à 10/12, des scores CMTNS et CMTNS2 à 34/36, une scoliose très importante avec un angle de Cobb évalué à 115°.

Donc, bien que l'ensemble des patients semblent évoluer vers une forme ataxiante très sévère, on constate qu'avec la même mutation, il n'y a pas de corrélation parfaite phénotype-génotype sans que l'on ait d'explications à ces variations interindividuelles.

- Comparaison des résultats avec les données de la littérature médicale:

Cette étude permet de compléter l'étude de 2013 de Renouil et al qui soulevait la possibilité d'une fréquence élevée d'atteintes ophtalmologiques et de dyspraxies chez les patients atteints de CMT4F. Notre étude confirme la récurrence de ces atteintes et permet, également, l'analyse de l'évolution clinique des onze patients en commun entre les deux études, pendant les six années qui séparent leur réalisation. Ces données permettent ainsi de décrire l'histoire naturelle de la CMT4F en lien avec cette mutation homozygote c.3253dup.

L'âge moyen des patients est proche dans les deux études:  $34,8 \pm 16,8$  ans en 2013,  $35,6 \pm 21,0$  ans dans notre étude. Dans les deux études, le début de la maladie est précoce, avec un âge d'acquisition de la marche retardé assez proche:  $3,7 \pm 2,0$  ans dans notre étude, contre  $3,4 \pm 1,6$  ans dans l'étude précédente. Nous retrouvons un pourcentage comparable de patients ayant perdu la marche, à savoir, 29,2 % des patients en 2013 et 28,6 % des patients de notre étude. La moyenne d'âge de perte de la marche est comprise entre 20 et 30 ans dans les deux études: elle est de  $24,3 \pm 21,9$  ans en 2013 et de  $28,6 \pm 14,4$  ans dans notre étude.

Le score CMTNS moyen de l'étude de 2013 était de  $24,5 \pm 8,1$ , soit légèrement plus élevé que celui de notre étude ( $21,3 \pm 8,6$ ). Cependant, dans les deux cas, il témoigne d'une atteinte sensitivomotrice sévère.

L'étude de 2013 soulevait l'existence d'une ataxie chez les patients atteints de CMT4F, sans toutefois réaliser de test ou de score spécifique d'ataxie. Notre étude permet de confirmer l'existence d'une ataxie majeure chez ces patients, comme en atteste le résultat de l'analyse du score d'ataxie qui retrouve des oscillations prononcées ou un score non réalisable du fait de troubles de l'équilibre trop prononcés ou d'une station debout impossible chez 76,2 % des patients. Les troubles de l'équilibre sont, par ailleurs, sévères dès l'enfance.

En ce qui concerne les déformations ostéo-articulaires, celles des pieds sont la règle avec une prédominance de pieds creux dans les deux études. En 2013, il était rapporté une fréquence élevée de rétractions des chevilles (concernant 37,5 % des patients de l'étude), ce qui n'a pas été confirmé dans notre étude puisqu'une telle rétraction n'a été retrouvée que chez une seule patiente. Dans les deux études, il est retrouvé une fréquence élevée de scoliozes (66,6 % des patients concernés dans l'étude de Renouil et al, contre 71,4 % dans notre étude).

En 2013, il était rapporté une fréquence élevée des phénomènes douloureux, surtout à type de douleurs neuropathiques concernant principalement la population adulte. Nous confirmons la fréquence élevée de douleurs neuropathiques chez les adultes, mais nous retrouvons, en plus, une fréquence élevée d'arthralgies (51,1 % des patients), de myalgies (23,8 % des patients), de crampes (66,7 % des patients) et d'intolérance à l'effort (57,1 % des patients).

En 2013, deux patients sur vingt-quatre présentaient une dyspraxie, nous retrouvons une fréquence plus élevée de dyspraxie, diagnostiquée durant l'enfance chez un tiers des patients de notre étude. L'étude précédente soulevait l'existence d'atteintes ophtalmologiques chez six patients, soit chez 25% des patients (deux strabismes, deux glaucomes, une maculopathie, et une myopie). Notre étude retrouve une fréquence plus élevée des atteintes ophtalmologiques, puisque 87,5 % des patients présentent au moins une atteinte ophtalmologique. Parmi ces atteintes, nous retrouvons également un strabisme, un glaucome et une maculopathie. Cependant, nous observons un nombre bien plus élevé de myopie: alors qu'elle ne concernait qu'un seul patient de l'étude de 2013, nous la retrouvons chez 47,8 % des patients. De plus nous retrouvons l'existence de cataractes chez 19% de nos patients, cette atteinte n'ayant pas été rapportée en 2013.

Dans l'étude de 2013, un seul patient présentait une surdité de perception, ce qui représente un symptôme beaucoup plus fréquent dans notre étude (33,3 % des patients).

En ce qui concerne les atteintes pneumologiques, six patients (soit 25 % des patients de l'étude de Renouil et al) présentaient un syndrome restrictif respiratoire, phénomène retrouvé chez quatre patients de notre étude (soit 19 % des patients). En 2013, il fut conclu que les six syndromes respiratoires restrictifs étaient en lien avec l'existence d'une scoliose. Dans notre étude, chez trois patients, ce type d'atteinte rachidienne pourrait être en lien avec l'atteinte respiratoire. Cependant, un des quatre patients ne présentait pas de scoliose connue : ceci questionne sur le fait que l'atteinte respiratoire n'est pas forcément toujours en lien avec la déformation rachidienne (sans toutefois qu'il ait pu être retrouvé d'autres causes à ce syndrome restrictif en étudiant attentivement le dossier médical du patient). On pourrait dès lors s'interroger sur une participation directe de la neuropathie périphérique (au moins en partie) dans la genèse de l'atteinte respiratoire: à l'avenir, des investigations prospectives complémentaires (étude électrophysiologique des nerfs phréniques) pourraient permettre d'élucider ce point précis.

Si l'on compare les données de l'ENMG entre les deux études, en 2013, l'amplitude moyenne du potentiel global d'action moteur du nerf médian était de  $0,3 \pm 24$  mV, comparable à celle retrouvée dans notre étude ( $0,4 \pm 0,5$  mV), l'écart-type étant bien moins élevé, démontrant une faible variation interindividuelle. Dans les deux études, la VCM du nerf médian est inférieure à 10 m/s, avec une moyenne de  $8,0 \pm 11,3$  m/s en 2013 et de  $6,6 \pm 6,8$  m/s dans notre étude. Dans l'étude de 2013, la latence distale motrice (LDM) moyenne du nerf médian était de  $43 \pm 33$  ms, contre  $29,3 \pm 5,9$  ms dans notre étude. Dans les des deux études, les vitesses de conduction sensitives et les potentiels sensitifs sont abolis chez tous les patients.

Sur le plan anatomopathologique, un seul patient de l'étude de 2013 avait bénéficié d'une biopsie nerveuse retrouvant des formations en « bulbes d'oignons » et une perte de fibres myélinisées, comme cela avait déjà été rapporté dans la littérature médicale(18, 28, 30, 33, 36, 37). Dans notre

étude, aucun de nos patients n'eut de biopsie nerveuse, celle-ci n'étant nullement nécessaire pour le diagnostic (confirmé par le résultat de l'analyse en biologie moléculaire).

Enfin, sur le plan génétique, les dix-huit patients originaires de l'île de la Réunion de l'étude de 2013 présentaient la même mutation du gène *PRX*, à savoir la mutation homozygote c.3253dup. Les vingt-et-un patients de notre étude présentent la même mutation, ce qui nous permet des comparaisons plus aisées entre les deux groupes.

La fréquence de cette mutation sur l'île de la Réunion est très probablement liée à un « effet fondateur » qui s'observe lorsqu'un petit nombre d'individus s'individualise, à partir d'une plus grande population, comme une entité séparée et isolée. L'effet fondateur est donc rendu possible par l'isolement géographique d'une partie de la population. Cette théorie, développée par Mayr en 1954(70), pose l'hypothèse que les fréquences alléliques seront modifiées dans la nouvelle population par rapport à celle d'origine. La première conséquence de l'effet fondateur est donc la perte élevée de la variabilité génétique. Le patrimoine génétique du sous-groupe porte seulement une fraction de la diversité génétique de la population mère, entraînant une augmentation de certaines maladies, en particulier les maladies à transmission autosomique récessive. Cet effet fondateur a souvent été rapporté au sein de certaines populations spécifiques, comme au Québec(71) ou au Pays basque(72) où la consanguinité s'est opérée au fil des générations du fait d'un manque d'apport génétique extérieur au groupe initial. A l'île de la Réunion, l'effet fondateur est expliqué par le mode de peuplement de l'île qui remonte au XVIIème siècle, suite à la prise de possession de l'île par les Français au nom du Roi de France (Louis XIV) en 1642. En 1663, un français et dix malgaches s'installent d'abord sur l'île; puis, en 1665 débutait la colonisation de l'île (par l'arrivée d'une vingtaine de colons supplémentaires). Le Docteur Françoise DARCEL (neurologue) a réussi à établir un arbre généalogique rassemblant l'ensemble des patients réunionnais atteints de la pathologie de Charcot-Marie-Tooth de type 4F. Cet arbre permet précisément d'établir l'origine de ce variant, l'ensemble des patients réunionnais descendant d'un même couple d'ancêtres communs datant du XVIIIème siècle, ce qui conforte l'hypothèse d'un effet fondateur pour cette mutation. Il est intéressant de noter que cet effet fondateur a été retrouvé pour de nombreuses pathologies génétiques à l'île de la Réunion, parmi lesquelles on peut citer l'épilepsie myoclonique progressive de type Unverricht-Lundborg(73) ou l'ataxie de Friedreich(74).

A la suite de l'étude de 2013, plusieurs études de cas ont été publiées avec des tableaux cliniques et électroneuromyographiques similaires. La première porte sur un enfant portoricain de 11 ans(41) qui présente un tableau clinique et électroneuromyographique comparable à celui décrit dans notre étude, avec une acquisition de la marche retardée autour de 18 mois, des troubles de l'équilibre s'aggravant progressivement, des pieds creux bilatéraux avec un pied droit en valgus, une

amyotrophie diffuse à l'examen clinique avec un déficit moteur prédominant en distalité, une hypopallesthésie et des troubles de la sensibilité épicroticienne. L'ENMG retrouve des potentiels sensitifs abolis et des potentiels moteurs également abolis ou très diminués. L'analyse génétique met en évidence une transversion hétérozygote responsable d'un changement d'une arginine pour une glycine au niveau de la Périaxine. De même, une étude de cas chez une patiente coréenne de 10 ans(42) retrouve une acquisition de la marche à 24 mois, des troubles de la marche et de l'équilibre, des pieds creux bilatéraux, une scoliose, un déficit moteur prédominant en distalité, une hypoesthésie à tous les modes et une ataxie proprioceptive. Le score CMTNS est à 20. L'ENMG retrouve une absence de potentiel sensitif, des PGAM très abaissés ou absents et des LDM très allongées. L'analyse génétique retrouve une mutation non-sens hétérozygote : c.1174C>T (p.R392X) et c.2035C>T (p.R679X) au niveau de l'exon 7 du gène *PRX*. Une étude de cas portant sur un patient chinois de 14 ans(43) retrouve une acquisition de la marche à 18 mois, une impossibilité d'utiliser des baguettes pour manger depuis l'âge de 7 ans, une scoliose, des pieds creux, un déficit moteur uniquement distal des quatre membres, des troubles de la sensibilité distaux prédominant sur la sensibilité profonde et une ataxie proprioceptive. Les résultats ENMG sont comparables à ceux des études précédentes. L'analyse génétique retrouve une mutation homozygote c.1174C>T(p.R392X) au niveau de l'exon 6 du gène *PRX*.

D'autres études retrouvent des tableaux cliniques plus modérés avec un début de la maladie à l'âge adulte. Une étude parue en 2019(44) décrit le cas d'un patient de 71 ans qui présente des troubles de l'équilibre depuis quelques années seulement. L'interrogatoire retrouve comme premier signe de la maladie une laxité des chevilles depuis l'âge de 20 ans responsables d'entorses fréquentes. L'examen clinique met en évidence les signes retrouvés classiquement chez nos patients avec des pieds creux, une rétraction bilatérale des chevilles, une scoliose, des troubles sensitifs distaux avec une hypopallesthésie distale, une ataxie proprioceptive et un déficit moteur prédominant en distalité. Cependant, l'ENMG retrouve des potentiels sensitifs, certes très diminués (0,5uV au niveau du sural droit) mais présents à la différence des patients de notre étude, des PGAM diminués (PGAM du nerf médian à 4 mV et PGAM du nerf sciatique poplité externe à 0,6 mV) et des VCM supérieures à celles de notre étude et à celles décrites dans la littérature puisque évaluées à 25 m/s pour le nerf médian. L'analyse génétique retrouve une nouvelle mutation hétérozygote du gène *PRX*, la mutation K1062N (p.Lys1062Asn). Les auteurs de cette étude différencient deux phénotypes de CMT4F : le phénotype « sévère » qui est le plus fréquent et celui décrit dans notre étude avec un début précoce des symptômes dans l'enfance, un déficit sensitif, une ataxie, des vitesses de conceptions nerveuses très abaissées, un déficit moteur distal, des pieds creux, un retard à la marche et une scoliose ; le phénotype « modéré » comme décrit dans leur étude mais également dans l'étude de Tokunaga et al (2012)(39) portant sur trois patients japonais chez qui la maladie a débuté à l'âge de 27 ans ou plus, avec, chez deux d'entre eux, une mutation R1070X déjà décrite et, chez l'un d'entre eux, la

découverte d'une nouvelle mutation faux sens p.D651N. De même, une étude récente (2020) (45) décrit le cas d'un patient italien de 66 ans chez qui la maladie a débuté vers l'âge de 30 ans avec un déficit moteur distal progressif des membres inférieurs et des troubles de l'équilibre. L'examen clinique retrouve des atteintes modérées avec une amyotrophie distale modérée des quatre membres, une ataxie et une hypopallesthésie distale comme seule modalité sensitive altérée. Les études de conduction nerveuses ont révélé une légère réduction de la vitesse de conduction motrice (moyenne de 31 m/s pour le nerf sciatique poplité externe et 34 m/s pour le nerf médian), avec une réduction importante des potentiels d'action moteurs (<1 mV) dans les nerfs sciatiques poplités externes. Les études de conduction sensitive ont montré une légère réduction de la vitesse de conduction (moyenne de 38 m/s dans les nerfs médians), avec une réduction sévère des potentiels d'action sensitifs (2 mV). Les potentiels des nerfs suraux étaient indétectables. L'analyse génétique retrouve une mutation homozygote au niveau de l'exon 7 du gène *PRX*, c.3286\_3356del71, déjà décrite chez un patient roumain avec un début précoce de la maladie et un phénotype plus sévère(35).

Cette dernière observation fait suggérer qu'un même variant peut donner une forme axonale (AR-CMT2) et une forme démyélinisante (CMT4F). Des recherches supplémentaires paraissent nécessaires pour mieux comprendre les mutations de la *PRX* et leurs phénotypes.

Comme les autres CMT4, la CMT4F présente un début des symptômes beaucoup plus précoce que dans les formes de transmission dominante. Le phénotype clinique, bien que plus sévère que dans d'autres CMT, reste caractéristique des autres CMT (prédominance d'un déficit moteur distal et amyotrophiant associé à des troubles sensitifs, aréflexie ostéo-tendineuse et déformations squelettiques comme les «pieds creux» et la scoliose). Néanmoins, l'ataxie proprioceptive se détache comme un symptôme assez caractéristique du CMT4F (comme indiqué dans l'article de Mathis et al (2020) (75)). On note aussi une fréquence accrue de troubles de l'audition, comme dans d'autres formes de CMT4, comme le CMT4C (dû à une mutation du gène *SH3TC2*) (76) et le CMT4D (dû à une mutation du gène *NDRG1*) (77). Les scolioses sont généralement plus sévères et plus précoce pour l'ensemble des CMT4 mais plus particulièrement pour le CMT4F et le CMT4C. Dans notre étude, une patiente présente une paralysie de la corde vocale gauche, atteinte également retrouvée chez une patiente atteinte de CMT4F décrite dans l'étude de Tokunaga et al(39); des paralysies des cordes vocales sont plus fréquemment retrouvées dans les neuropathies axonales par mutation *GDAP1*(78) (forme AR-CMT2 K ou CMT4 C4) et *TRPV4* (CMT2C) (79).

- Concernant les diagnostics différentiels :

Il est indispensable de rechercher une leucodystrophie métachromatique devant toute neuropathie de l'enfant dont le handicap est rapidement évolutif. La leucodystrophie métachromatique est une

sphingolipidose responsable d'une perte de myéline dans des régions normalement myélinisées(80). C'est une maladie rare, héréditaire à transmission autosomique récessive. Cette encéphalopathie, qui résulte d'un déficit en arylsulfatase A, est impliquée dans l'hydrolyse des sulfatides en galactosyl-cérébroside et sulfate. L'accumulation de ces métabolites toxiques est à l'origine des lésions observées dans la substance blanche du système nerveux central et périphérique. Il existe trois phénotypes de la maladie, la forme infantile tardive étant la plus fréquente et la plus sévère. La régression motrice débute à l'âge de la marche, les réflexes ostéo-tendineux sont précocement abolis. L'évolution sur plan moteur est généralement rapidement évolutive associée à une régression cognitive et neurosensorielle. L'ENMG est en faveur d'une neuropathie démyélinisante(81). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale montre une démyélinisation (hypersignal T2 diffus et symétrique de la substance blanche périventriculaire), mais peut être normale au stade initial(82,83). Sur le plan diagnostique, le dosage urinaire des sulfatides revient à des taux élevés. L'activité arylsulfatase A est effondrée, et sa détermination peut se faire sur les leucocytes du sang circulant ou sur des fibroblastes cutanés en culture. L'étude du gène qui code pour la protéine ARSA, est le moyen diagnostique le plus simple et le plus fiable de la maladie. Du fait d'une symptomatologie précoce commune entre la leucodystrophie métachromatique et le CMT4, il semble indispensable de réaliser une IRM cérébrale ainsi qu'un dosage des sulfatides urinaires chez les enfants présentant une neuropathie périphérique démyélinisante.

- Les résultats de cette étude soulèvent plusieurs points importants quant à la prise en charge des patients atteints de CMT4F :

- Cette étude permet de soulever l'importance d'une prise en charge médicale et paramédicale dès l'enfance. Premièrement, la prise en charge en kinésithérapie doit être proposée assez tôt dans l'enfance. D'une part, pour la prise en charge des troubles de l'équilibre, qui sont présents dès le plus jeune âge, avec un score d'ataxie retrouvant chez 50 % des patients de moins de 20 ans des oscillations prononcées (dont deux patients de 6 et 7 ans) et chez 37,5 % des oscillations légères. Ces troubles de l'équilibre nécessitent une prise en charge en kinésithérapie dès l'enfance afin de prévenir au maximum le risque de chute et de limiter les conséquences de cette instabilité à la marche. D'autre part, la kinésithérapie est également indispensable pour éviter que les déformations neuro-orthopédiques deviennent irréductibles, ce qui arrive lorsqu'elles ne sont pas prises en charge assez tôt dans l'enfance, comme c'est le cas par exemple pour la patiente n°12 chez qui a été réalisée une arthrodèse de la cheville à l'âge de 11 ans pour le traitement d'un varus équin. En effet, le varus équin est fréquemment retrouvé chez les patients atteints de CMT4F et concerne six patients de notre étude, la plus jeune ayant 8 ans. Les séances de kinésithérapie permettent d'éviter au maximum la fixation de ces déformations neuro-orthopédiques en travaillant sur le maintien de

l'extensibilité des muscles à l'origine de l'équin et de la griffe des orteils, de l'aponévrose plantaire et de la mobilité de l'ensemble des articulations du pied et de la cheville.

Deuxièmement, de nombreuses aides techniques sont nécessaires dès l'enfance. On peut citer les semelles et les chaussures orthopédiques nécessaires à la prise en charge des pieds creux qui sont présents chez six patients sur huit dans le sous-groupe d'âge inférieur à 20 ans, mais aussi les attelles anti-équin qui ont été portées par plusieurs patientes dans l'enfance (patientes n°3, 5, 8), les orthèses releveurs du pied (patiente n°6), les genouillères articulées anti-recurvatum (patiente n°7). Certains patients ont nécessité une aide technique à la marche dès l'acquisition de celle-ci, à savoir les patients n°5 et 9, qui ont eu besoin d'un déambulateur pendant plusieurs années peu après l'acquisition de la marche. D'autres patients auraient sûrement bénéficié d'une aide technique à la marche puisque sept patients (patients n°6, 7, 12, 16, 19, 20, 21) déclarent avoir eu besoin d'aides humaines à la marche très rapidement après l'acquisition de celle-ci afin de limiter le risque de chute. A noter que deux patientes ont dû être portées pendant des années en raison de troubles de l'équilibre qui empêchaient l'acquisition de la marche, l'une a été portée jusqu'à l'âge de 7 ans (patiente n°16) et l'autre jusqu'à l'âge de 9 ans (patiente n°20).

Enfin, en ce qui concerne les scolioses, elles ont été diagnostiquées dans l'enfance chez une grande partie des patients. Dans le sous-groupe d'âge inférieur à 20 ans, 37% ont une scoliose prouvée radiologiquement avec un angle de Cobb moyen évalué à 32°, correspondant à une scoliose moyenne. Ces scolioses doivent faire discuter, dès l'enfance, l'indication à une prise en charge en kinésithérapie, au port d'un corset, voir à une prise en charge chirurgicale comme cela a été le cas pour le patient n°10 qui a bénéficié d'une arthrodèse dorso-lombaire pour la prise en charge d'une scoliose sévère à l'âge de 20 ans.

Au total, chez l'enfant, le risque de déformation est majoré par la période de croissance et nécessite donc une surveillance médicale et paramédicale régulière, tout particulièrement au moment de l'adolescence où un suivi semestriel doit être proposé. Par la suite, le suivi doit être annuel.

- Il semble raisonnable de proposer un dépistage des troubles de l'audition par une consultation ORL et la réalisation d'un audiogramme chez tous les patients atteints de CMT4F. En effet, sur les douze audiogrammes réalisés, sept montrent une hypoacousie de perception bilatérale et symétrique, ce qui représente un taux de 58,3 % d'hypoacousie chez les patients ayant réalisé un audiogramme. Si l'on prend l'hypothèse du biais maximum selon laquelle les quatorze patients n'ayant pas réalisé d'audiogramme ont un audiogramme normal, le taux d'hypoacousie de perception bilatérale s'élèverait à 33,3 % des patients de l'étude. Le taux de personne présentant une perte auditive dans la population générale est évalué à 10,6 % de la population(84). Il y a donc un taux d'hypoacousie anormalement élevé dans notre étude, plus de trois fois supérieur à celui de la population générale. Une étude canadienne datant de 2015(85) retrouvait un taux de patient

présentant au minimum une hypoacousie modérée (perte auditive supérieure à 40 dB) dans 7,1% de la population générale; ce taux est plus de trois fois plus élevé dans notre étude (23% des patients). De plus, on constate que l'âge moyen des patients atteints d'hypoacousie, dans notre étude, est de  $51,1 \pm 10,4$  ans. Dans la population générale, seul 7,9 % des patients de cette tranche d'âge (45-54 ans) présentent une perte auditive. Ces troubles de l'audition retrouvés chez nos patients correspondent probablement à une neuropathie auditive, définie par une fonction anormale du nerf auditif et l'absence d'anomalie des récepteurs des cellules ciliées cochléaires(86). Ainsi, dès l'enfance, il semble nécessaire d'entreprendre un dépistage des troubles auditifs afin de s'assurer de l'absence d'atteinte qui pourrait impacter la communication, l'acquisition du langage, les progrès scolaires et l'épanouissement social et d'instaurer chez l'adulte un suivi ORL régulier afin de prescrire un appareillage adapté aux troubles, dès que nécessaire.

- De même, il est nécessaire que les patients atteints de CMT4F aient un suivi ophtalmologique régulier, ceci dès l'enfance. Quatre de nos patients présentent effectivement une cataracte, représentant 50 % des patients âgés de plus 50 ans, soit une prévalence légèrement plus élevée que celle estimée dans la population générale des personnes âgées de plus de 50 ans (47,8 %) (87). Une étude australienne(88) retrouvait une prévalence de cataracte de 12,1 % chez les personnes dans la tranche d'âge 40-98 ans, contre 40% pour cette même tranche d'âge dans notre étude. A ce titre, une étude de 2011(89) suggérait un rôle de la Périaxine dans la maturation, l'assemblage et l'organisation membranaire des cellules cristalliniennes. En effet, cette étude montrait la protéine Périaxine comme étant un composant des plaques adhérentes des fibres cristalliniennes, et que les souris chez qui le gène *PRX* a été inactivé présentent des anomalies des fibres cristalliniennes. On peut également citer l'étude de Yuan et al (2016) (90), dans laquelle il a été retrouvé une mutation faux-sens du gène *PRX* dans une famille atteinte de cataracte congénitale, sans symptôme sensitivomoteur à l'examen clinique. Bien qu'aucun lien causal ne puisse être établi entre la neuropathie périphérique et la myopie, il est important de souligner que 47,8 % des patients de notre étude déclaraient présenter une myopie. Une méta-analyse européenne datant de 2015(91) retrouvait une prévalence de la myopie de l'ordre de 30,6% dans la population générale (comprise dans la tranche d'âge 25-90 ans): dans notre étude, 50 % des patients compris dans cette même tranche d'âge déclarent présenter une myopie, soit une prévalence 1,6 fois plus élevée que dans la méta-analyse européenne. On retrouve plusieurs autres atteintes ophtalmologiques chez les patients de notre étude (presbytie, glaucome, strabisme, choroïdite multifocale, hypermétropie, astigmatisme) dont seul le glaucome semble pouvoir être en lien avec la neuropathie périphérique(92).

- La prise en charge dans un centre de référence des maladies neuromusculaires (comme cela est le cas à l'île de la Réunion) permet de coordonner le parcours de soins du patient et d'assurer un suivi multidisciplinaire et interprofessionnel. Tout d'abord, sur le plan médical, le suivi spécialisé en Neurologie est bien évidemment indispensable; mais, comme indiqué précédemment, un suivi systématique en Ophtalmologie et en ORL est également requis. De même, un suivi en Pneumologie est nécessaire au moindre symptôme respiratoire rapporté par le patient. Une consultation en Médecine physique de réadaptation s'avère très utile pour la mise en place d'aides techniques. Sur le plan paramédical, une évaluation régulière par un Kinésithérapeute spécialisé permet d'orienter au maximum la prise en charge kinésithérapeutique en secteur libéral. De même, l'évaluation de tous les enfants par un Ergothérapeute semble nécessaire, notamment afin de rechercher une dyspraxie (atteinte assez fréquente parmi nos patients). Le suivi en ergothérapie permet également la mise en place d'aides techniques adaptées aux atteintes des patients afin de faciliter leur vie quotidienne. Il est important de souligner l'importance de proposer un rendez-vous et un suivi, si nécessaire par l'intermédiaire d'une assistance sociale pour la mise en place d'aides humaines et financières adaptées aux besoins du patient. Cette étude montre également la nécessité de rechercher des troubles de la déglutition chez tous les patients, et d'instaurer, le cas échéant, une rééducation orthophonique adaptée. Enfin, cette étude montre une mauvaise perception de la qualité de vie chez les patients CMT4F, s'aggravant d'ailleurs avec l'âge. La prise en charge dans un centre de référence habitué à la prise en charge des pathologies neuromusculaires permet de proposer et d'instaurer, au besoin, un suivi par un Psychologue.

- Enfin, le fait qu'il existe un effet fondateur pour le CMT4F, tout comme pour de nombreuses maladies génétiques sur l'île de la Réunion, nous incite à informer les Réunionnais sur la possibilité du conseil génétique et de diagnostics anténataux.

## 5 CONCLUSION

Nous venons de décrire la cohorte réunionnaise de la neuropathie de Charcot-Marie-Tooth de type 4F, de transmission autosomique récessive, provoquée par une même mutation homozygote du gène *PRX* (c3253dup ou p.(Glu1085Glyfs\*4)). Cette étude, incluant 21 patients, est l'une des deux plus grandes séries décrivant cette pathologie et complète la première qui fut menée à l'île de la Réunion en 2013. Elle a permis de confirmer un début précoce de la maladie (avec une évolution sévère pouvant aller jusqu'à la perte de la marche), des troubles de l'équilibre majeurs et précoces, un taux élevé de déformations orthopédiques et d'atteintes sensorielles visuelles/auditives, ainsi que de fréquents phénomènes douloureux (en particulier des douleurs neuropathiques). D'autres atteintes sont plus fréquentes dans cette pathologie, à savoir, les dyspraxies apparaissant durant l'enfance, les troubles de la déglutition responsables de fausses routes et les syndromes restrictifs respiratoires. De plus, cette étude met en lumière une mauvaise perception de la qualité de vie d'une majorité des patients atteints de CMT4F. L'ensemble de ces données permet de souligner l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire et multiprofessionnelle de ces patients, et d'instaurer un nouveau protocole de prise en charge en ajoutant un suivi ophtalmologique et ORL (voire pneumologique) systématique chez l'ensemble des patients.

## 6 BIBLIOGRAPHIE

1. Braathen GJ. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2012;(193):iv-22.
2. Barreto LCLS, Oliveira FS, Nunes PS, de França Costa IMP, Garcez CA, Goes GM, et al. Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology.* 2016;46(3):157-65.
3. 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.
4. Dubourg O, Azzedine H, Verny C, Durosier G, Birouk N, Gouider R, et al. Autosomal-recessive forms of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med.* 2006;8(1-2):75-86.
5. CHARCOT J. Sur une forme paticuliere d'atrophie musculaire progressive souvent familial, debutante par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev Med Fr.* 1886;6:97-138.
6. The peroneal type of progressive muscular atrophy: a thesis for the degree of M.D. in the University of Cambridge - Digital Collections - National Library of Medicine [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-100899256-bk>
7. Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. II. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. *Arch Neurol.* juin 1968;18(6):619-25.
8. Bouché P, Gherardi R, Cathala HP, Lhermitte F, Castaigne P. Peroneal muscular atrophy. Part 1. Clinical and electrophysiological study. *J Neurol Sci.* nov 1983;61(3):389-99.
9. Brennan KM, Bai Y, Shy ME. Demyelinating CMT--what's known, what's new and what's in store? *Neurosci Lett.* 2 juin 2015;596:14-26.
10. DYCK PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. *Peripher Neuropathy.* 1984;2:1600-55.
11. 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.
12. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet.* 1974;6(2):98-118.
13. Pareyson D, Scaiola V, Laurà M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *NeuroMolecular Med.* 1 mars 2006;8(1):3-22.
14. Pareyson D, Saveri P, Pisciotta C. New developments in Charcot-Marie-Tooth neuropathy and related diseases. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(5):471-80.

15. Chumakov I, Milet A, Cholet N, Primas G, Boucard A, Pereira Y, et al. Polytherapy with a combination of three repurposed drugs (PXT3003) down-regulates Pmp22 over-expression and improves myelination, axonal and functional parameters in models of CMT1A neuropathy. *Orphanet J Rare Dis.* 10 déc 2014;9:201.
16. 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.* déc 2014;9(1):199.
17. Kenis-Coskun O, Matthews DJ. Rehabilitation issues in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Pediatr Rehabil Med.* 2016;9(1):31-4.
18. Delague V, Bareil C, Tuffery S, Bouvagnet P, Chouery E, Koussa S, et al. Mapping of a new locus for autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to 19q13.1-13.3 in a large consanguineous Lebanese family: exclusion of MAG as a candidate gene. *Am J Hum Genet.* juill 2000;67(1):236-43.
19. Guilbot A, Williams A, Ravisé N, Verny C, Brice A, Sherman DL, et al. A mutation in periaxin is responsible for CMT4F, an autosomal recessive form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mol Genet.* 15 févr 2001;10(4):415-21.
20. Gillespie CS, Sherman DL, Fleetwood-Walker SM, Cottrell DF, Tait S, Garry EM, et al. Peripheral demyelination and neuropathic pain behavior in periaxin-deficient mice. *Neuron.* mai 2000;26(2):523-31.
21. Sherman DL, Fabrizi C, Gillespie CS, Brophy PJ. Specific disruption of a schwann cell dystrophin-related protein complex in a demyelinating neuropathy. *Neuron.* juin 2001;30(3):677-87.
22. Yang Y, Shi Y. L-periaxin interacts with S-periaxin through its PDZ domain. *Neurosci Lett.* 16 nov 2015;609:23-9.
23. Court FA, Sherman DL, Pratt T, Garry EM, Ribchester RR, Cottrell DF, et al. Restricted growth of Schwann cells lacking Cajal bands slows conduction in myelinated nerves. *Nature.* 9 sept 2004;431(7005):191-5.
24. Raasakka A, Linxweiler H, Brophy PJ, Sherman DL, Kursula P. Direct Binding of the Flexible C-Terminal Segment of Periaxin to  $\beta 4$  Integrin Suggests a Molecular Basis for CMT4F. *Front Mol Neurosci.* 2019;12:84.
25. Siems SB, Jahn O, Eichel MA, Kannaiyan N, Wu LMN, Sherman DL, et al. Proteome profile of peripheral myelin in healthy mice and in a neuropathy model. *eLife.* 4 mars 2020;9.
26. Domènech-Estévez E, Baloui H, Repond C, Rosafio K, Médard J-J, Tricaud N, et al. Distribution of Monocarboxylate Transporters in the Peripheral Nervous System Suggests Putative Roles in Lactate Shuttling and Myelination. *J Neurosci.* 11 mars 2015;35(10):4151-6.
27. Gillespie CS, Sherman DL, Fleetwood-Walker SM, Cottrell DF, Tait S, Garry EM, et al. Peripheral Demyelination and Neuropathic Pain Behavior in Periaxin-Deficient Mice. *Neuron.* 1 mai 2000;26(2):523-31.
28. Boerkoel CF, Takashima H, Stankiewicz P, Garcia CA, Leber SM, Rhee-Morris L, et al. Periaxin Mutations Cause Recessive Dejerine-Sottas Neuropathy. *Am J Hum Genet.* févr 2001;68(2):325-33.

29. Takashima H, Boerkoel CF, De Jonghe P, Ceuterick C, Martin J-J, Voit T, et al. Periaxin mutations cause a broad spectrum of demyelinating neuropathies. *Ann Neurol.* juin 2002;51(6):709-15.
30. Kijima K, Numakura C, Shirahata E, Sawaishi Y, Shimohata M, Igarashi S, et al. Periaxin mutation causes early-onset but slow-progressive Charcot-Marie-Tooth disease. *J Hum Genet.* 2004;49(7):376-9.
31. Parman Y, Battaloglu E, Baris I, Bilir B, Poyraz M, Bissar-Tadmouri N, et al. Clinicopathological and genetic study of early-onset demyelinating neuropathy. *Brain J Neurol.* nov 2004;127(Pt 11):2540-50.
32. Shimohata M, Hirahara K, Igarashi S, Hara K, Kijima K, Onodera O, et al. [A pedigree of Charcot-Marie-Tooth disease type 4F (Periaxin mutation)]. *Rinsho Shinkeigaku.* mars 2005;45(3):221-5.
33. Kabzinska D, Drac H, Sherman DL, Kostera-Pruszczyk A, Brophy PJ, Kochanski A, et al. Charcot-Marie-Tooth type 4F disease caused by S399fsx410 mutation in the PRX gene. *Neurology.* 14 mars 2006;66(5):745-7.
34. Periaxin mutation in Japanese patients with Charcot-Marie-Tooth disease | *Journal of Human Genetics* [Internet]. [cité 23 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/jhg200694>
35. Baránková L, Sisková D, Hühne K, Vyhnálková E, Sakmaryová I, Bojar M, et al. A 71-nucleotide deletion in the periaxin gene in a Romani patient with early-onset slowly progressive demyelinating CMT. *Eur J Neurol.* juin 2008;15(6):548-51.
36. Auer-Grumbach M, Fischer C, Papić L, John E, Plecko B, Bittner RE, et al. Two novel mutations in the GDAP1 and PRX genes in early onset Charcot-Marie-Tooth syndrome. *Neuropediatrics.* févr 2008;39(1):33-8.
37. Marchesi C, Milani M, Morbin M, Cesani M, Lauria G, Scaioli V, et al. Four novel cases of periaxin-related neuropathy and review of the literature. *Neurology.* 16 nov 2010;75(20):1830-8.
38. Nouioua S, Hamadouche T, Funalot B, Bernard R, Bellatache N, Boudierba R, et al. Novel mutations in the PRX and the MTMR2 genes are responsible for unusual Charcot-Marie-Tooth disease phenotypes. *Neuromuscul Disord NMD.* août 2011;21(8):543-50.
39. Tokunaga S, Hashiguchi A, Yoshimura A, Maeda K, Suzuki T, Haruki H, et al. Late-onset Charcot-Marie-Tooth disease 4F caused by periaxin gene mutation. *Neurogenetics.* nov 2012;13(4):359-65.
40. Renouil M, Stojkovic T, Jacquemont ML, Lauret K, Boué P, Fourmaintraux A, et al. [Charcot-Marie-Tooth disease associated with periaxin mutations (CMT4F): Clinical, electrophysiological and genetic analysis of 24 patients]. *Rev Neurol (Paris).* sept 2013;169(8-9):603-12.
41. Noriega E, Ramos E. New mutation in periaxin gene causing Charcot Marie Tooth disease in a Puerto Rican young male. *J Clin Neuromuscul Dis.* déc 2013;15(2):63-8.
42. Choi YJ, Hyun YS, Nam SH, Koo H, Hong YB, Chung KW, et al. Novel Compound Heterozygous Nonsense PRX Mutations in a Korean Dejerine-Sottas Neuropathy Family. *J Clin Neurol Seoul Korea.* janv 2015;11(1):92-6.

43. Chen Y, Zhang H, Meng L, Tang X, Gong T, Yin J. Novel mutation in the periaxin gene causal to Charcot–Marie–Tooth disease type 4F: J Int Med Res [Internet]. 20 août 2019 [cité 26 août 2020]; Disponible sur: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060519862064?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub+0www.ncbi.nlm.nih.gov](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060519862064?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub+0www.ncbi.nlm.nih.gov)
44. Datta S, Kataria S, Govindarajan R. A Case Report on Charcot-Marie-Tooth Disease with a Novel Periaxin Gene Mutation. *Cureus* [Internet]. [cité 26 août 2020];11(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6741374/>
45. Citrigno L, Zoccolella S, Lastella P, Simone IL, Muglia M. A 71-nucleotide deletion in the periaxin gene in an Italian patient with late-onset slowly progressive demyelinating CMT. *Eur J Neurol*. 27 mai 2020;
46. Graham RC, Hughes RAC. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2006;77(8):973-6.
47. Çakar A, Durmuş-Tekçe H, Parman Y. Familial Amyloid Polyneuropathy. *Arch Neuropsychiatry*. 6 mai 2019;56(2):150-6.
48. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 25 déc 2013;310(24):2658-67.
49. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Neurology*. 25 août 2015;85(8):675-82.
50. Gandevia SC. Spinal and Supraspinal Factors in Human Muscle Fatigue. *Physiol Rev*. 10 janv 2001;81(4):1725-89.
51. Murphy SM, Herrmann DN, McDermott MP, Scherer SS, Shy ME, Reilly MM, et al. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. sept 2011;16(3):191-8.
52. 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.
53. de Lattre C, Payan C, Vuillerot C, Rippert P, de Castro D, Bérard C, et al. Motor function measure: validation of a short form for young children with neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil*. nov 2013;94(11):2218-26.
54. MFM [Internet]. MFM - nmd. [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <https://mfm-nmd.org/>
55. Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous system. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain J Neurol*. oct 2010;133(10):2838-44.
56. Clément F. Normes concernant deux mesures de la force musculaire. *Bull Mém Société Anthropol Paris*. 1973;10(2):153-72.
57. Gouvernement du Canada SC. Valeurs de référence pour la force de préhension des Canadiens de 6 à 79 ans : Enquête canadienne sur les mesures de la santé, 2007 à 2013 [Internet]. 2016 [cité 13 mai 2020]. Disponible sur: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2016010/article/14665-fra.htm>

58. Mariette X, Chastang C, Clavelou P, Louboutin JP, Leger JM, Brouet JC. A randomised clinical trial comparing interferon-alpha and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. The IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 1997;63(1):28-34.
59. Cobb JR. Outline for the study of scoliosis in instructional course lectures. *Am Acad Orthop Surg Instr Course Lect*. 1948;5.
60. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 1 mars 2005;114(1):29-36.
61. Clark JG. Uses and abuses of hearing loss classification. *ASHA*. juill 1981;23(7):493-500.
62. Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence. *Arch Dis Child*. déc 1960;35(184):628-9.
63. Ayres AJ. Sensory integration and learning disorders. Western Psychological Services; 1972.
64. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. juin 1992;30(6):473-83.
65. [Evaluation of the quality of life in pediatrics: how to collect the point of view of children]. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cité 18 janv 2020]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/9538430>
66. Isapof A. Troubles de la marche chez l'enfant : du normal au pathologique. *Perfect En Pédiatrie*. 1 sept 2019;2(3):239-48.
67. [Evaluation of the quality of life in pediatrics: how to collect the point of view of children]. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cité 18 janv 2020]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/9538430>
68. Burns J, Ouvrier R, Estilow T, Shy R, Laurá M, Pallant JF, et al. Validation of the CMT Pediatric Scale as an outcome measure of disability. *Ann Neurol*. mai 2012;71(5):642-52.
69. Haberlová J, Seeman P. Utility of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score in children with type 1A disease. *Pediatr Neurol*. déc 2010;43(6):407-10.
70. Terzian C, Biémont C. Les théories de l'effet fondateur, Mayr, et la génétique des populations. *Génétique Sélection Évolution*. 1988;20(1):111-22.
71. Moreau C, Vézina H, Labuda D. Effets fondateurs et variabilité génétique au Québec. *médecine/sciences*. nov 2007;23(11):1008-13.
72. [History of biological anthropology of the Basque population: empiricism with molecular genetics]. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/19230313>
73. Moulard B, Darcel F, Mignard D, Jeanpierre M, Genton P, Cartault F, et al. L'épilepsie myoclonique progressive de type Unverricht-Lundborg sur l'île de la Réunion. *Epilepsies*. 24 juin 2002;14(2):99-106.
74. De La Cruz E, Mignard C, Descoins M, Choumert A. Étude de la population réunionnaise atteinte d'ataxie de Friedreich. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2018;174:S44.

75. Mathis S, Duval F, Soulages A, Solé G, Le Masson G. The ataxic neuropathies. *J Neurol*. 15 juin 2020;
76. Yger M, Stojkovic T, Tardieu S, Maisonobe T, Brice A, Echaniz-Laguna A, et al. Characteristics of clinical and electrophysiological pattern of Charcot-Marie-Tooth 4C. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. mars 2012;17(1):112-22.
77. Echaniz-Laguna A, Degos B, Bonnet C, Latour P, Hamadouche T, Lévy N, et al. NDRG1-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement. *Neuromuscul Disord NMD*. févr 2007;17(2):163-8.
78. Sevilla T, Jaijo T, Nauffal D, Collado D, Chumillas MJ, Vilchez JJ, et al. Vocal cord paresis and diaphragmatic dysfunction are severe and frequent symptoms of GDAP1-associated neuropathy. *Brain J Neurol*. nov 2008;131(Pt 11):3051-61.
79. Dyck PJ, Litchy WJ, Minnerath S, Bird TD, Chance PF, Schaid DJ, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis. *Ann Neurol*. mai 1994;35(5):608-15.
80. Barboura I, Ferchichi S, Dandana A, Jaidane Z, Ben Khelifa S, Chahed H, et al. La leucodystrophie métachromatique Aspects clinique, biologique et thérapeutique. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 juill 2010;68(4):385-91.
81. Toga M, Berard-Badier M, Pinsard N, Gambarelli D, Hassoun J, Tripier MF. Étude clinique, histologique et ultrastructurale de quatre cas de leucodystrophie métachromatique infantile et juvénile. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1 mars 1972;21(1):23-38.
82. Safi M. Leucodystrophie métachromatique : À propos de quatre cas et revue de littérature. *Res Fr [Internet]*. 15 juin 2014 [cité 12 avr 2020]; Disponible sur: [/fr/Metachromatic-leukodystrophy-four-Moroccan-cases-and-review-of-literature.html](#)
83. Sedel F, Turpin J-C, Baumann N. Présentations neurologiques des maladies lysosomales chez l'adulte. *Rev Neurol (Paris)*. 1 oct 2007;163(10):919-29.
84. Bisgaard N, Ruf S. Findings From EuroTrak Surveys From 2009 to 2015: Hearing Loss Prevalence, Hearing Aid Adoption, and Benefits of Hearing Aid Use. *Am J Audiol*. 12 oct 2017;26(3S):451-61.
85. Feder K. Taux de perte auditive chez les Canadiens de 20 à 79 ans : résultats audiométriques de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé de 2012-2013. :12.
86. Starr A, Picton TW, Sininger Y, Hood LJ, Berlin CI. Auditory neuropathy. *Brain*. 1 juin 1996;119(3):741-53.
87. Prokofyeva E, Wegener A, Zrenner E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1 août 2013;91(5):395-405.
88. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Taylor HR. The epidemiology of cataract in Australia. *Am J Ophthalmol*. 1 oct 1999;128(4):446-65.
89. Maddala R, Skiba NP, Lalane R, Sherman DL, Brophy PJ, Rao PV. Periaxin is required for hexagonal geometry and membrane organization of mature lens fibers. *Dev Biol*. 1 sept 2011;357(1):179-90.

90. Yuan L, Yi J, Lin Q, Xu H, Deng X, Xiong W, et al. Identification of a PRX variant in a Chinese family with congenital cataract by exome sequencing. *QJM Mon J Assoc Physicians*. nov 2016;109(11):731-5.
91. Williams KM, Verhoeven VJM, Cumberland P, Bertelsen G, Wolfram C, Buitendijk GHS, et al. Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E3) Consortium. *Eur J Epidemiol*. 1 avr 2015;30(4):305-15.
92. Bertaud S, Aragno V, Baudouin C, Labbé A. Le glaucome primitif à angle ouvert. *Rev Médecine Interne*. 1 juill 2019;40(7):445-52.

## ANNEXES

### Annexe 1: Score ONLS:

Le score Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS ; Graham and Hugues, 2006(46)), correspond à une échelle de mesure du niveau de handicap dans les activités de la vie quotidienne au niveau des membres supérieurs et inférieurs.

Le score des membres supérieurs s'étend de 0 (absence de symptôme) à 5 (symptômes sévères ou signes dans un ou deux bras empêchant tout mouvement utile).

Le score des membres inférieurs va de 0 (absence de symptôme) à 7 (patient confiné au lit ou au fauteuil roulant la plupart de la journée, absence de mouvement utile des membres inférieurs).

Le score total est sur 12, il s'obtient en additionnant les scores des membres supérieurs et inférieurs.

| Score des membres supérieurs   | Non affecté | Affecté mais possible | Impossible         |
|--|-------------|-----------------------|--------------------|
| • Habillage du haut (sauf boutons/fermetures éclair)   |             |                       |                    |
| • Lavage et brossage des cheveux   |             |                       |                    |
| • Tourner une clé dans une serrure   |             |                       |                    |
| • Utiliser un couteau et une fourchette<br>(cullière si le patient n'utilise jamais les autres couverts)                                       |             |                       |                    |
| • Faire/défaire boutons et fermetures éclair   |             |                       |                    |
|  |             |                       | <b>SCORE = / 5</b> |
| <b>Grade membres supérieurs :</b>  |             |                       |                    |
| 0 = Normal   |             |                       |                    |
| 1 = Symptômes mineurs ou signes dans un ou les deux bras mais n'affectant aucune des fonctions listées   |             |                       |                    |
| 2 = Symptômes modérés ou signes dans un ou les deux bras affectant mais n'empêchant aucune des fonctions listées                               |             |                       |                    |
| 3 = Symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant au moins l'une des fonctions listées mais pas toutes                        |             |                       |                    |
| 4 = Symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant toutes les fonctions listées mais certains mouvements utiles sont possibles |             |                       |                    |
| 5 = Symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant tous les mouvements utiles  |             |                       |                    |

| Score des membres inférieurs  | Non | Oui | Non applicable     |
|---|-----|-----|--------------------|
| • Avez-vous des problèmes pour courir ou monter des escaliers ?   |     |     |                    |
| • Avez-vous des problèmes pour marcher ?  |     |     |                    |
| • Utilisez-vous une aide à la marche ?  |     |     |                    |
| • Comment parcourez-vous habituellement 10 mètres ?   |     |     |                    |
| - Sans aide   |     |     |                    |
| - Avec une canne ou au bras de quelqu'un  |     |     |                    |
| - Avec deux cannes ou une canne et au bras de quelqu'un   |     |     |                    |
| - En fauteuil roulant   |     |     |                    |
| • Si vous utilisez un fauteuil roulant, pouvez-vous vous lever et marcher quelques pas avec aide ?  |     |     |                    |
| • Si vous êtes confiné au lit la plupart du temps, pouvez-vous faire quelques mouvements utiles ?   |     |     |                    |
|   |     |     | <b>SCORE = / 7</b> |
| <b>Grade membres inférieurs :</b>   |     |     |                    |
| 0 = La marche/montée des escaliers/course n'est pas affectée  |     |     |                    |
| 1 = La marche/montée des escaliers/course est affectée mais la démarche n'a pas l'air anormale  |     |     |                    |
| 2 = Marche seul mais la démarche paraît anormale  |     |     |                    |
| 3 = Utilise habituellement une aide unilatérale pour marcher 10 mètres (canne ou bras)  |     |     |                    |
| 4 = Utilise habituellement une aide bilatérale pour marcher 10 mètres (cannes ou deux bras)   |     |     |                    |
| 5 = Utilise habituellement un fauteuil roulant pour parcourir 10 mètres, mais capable de marcher 1 mètre avec de l'aide   |     |     |                    |
| 6 = Confiné en fauteuil, incapable de tenir debout et marcher quelques pas sans aide mais capable de faire quelques mouvements utiles des jambes                  |     |     |                    |
| 7 = Confiné au fauteuil ou au lit la plupart du temps, incapable de faire des mouvements utiles des jambes (ex : incapable de positionner ses jambes dans le lit) |     |     |                    |

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>SCORE D'INVALIDITE = /12</b> |
|---------------------------------|

### *Annexe 1: Score ONLS*

## Annexe 2: Score PND:

Le score PolyNeuropathy Disability score (PND) est un score évaluant la capacité de marche des patients qui permet de décomposer les capacités de déambulation en 4 niveaux:

- I: Troubles sensitifs distaux, capacité de marche préservée
- II: Difficultés à la marche mais s'effectue sans aide
- IIIa: Marche avec une aide
- IIIb: Marche avec deux aides
- IV: Patient confiné au fauteuil roulant ou alité

| <b>Stade</b> | <b>Description</b>                                       |
|--------------|--|
| <b>I</b>     | Troubles sensitifs distaux, capacité de marche préservée |
| <b>II</b>    | Difficultés à la marche mais s'effectue sans aide        |
| <b>IIIa</b>  | Marche avec une aide                                     |
| <b>IIIb</b>  | Marche avec deux aides                                   |
| <b>IV</b>    | patient confiné au fauteuil roulant ou alité             |

*Annexe 2: Score PND*

*Annexe 3: Score CMTNS:*

|                            |  | 0                   | 1  | 2  | 3   | 4  |
|----------------------------|--|---------------------|--|--|---|--|
| CMTNS                      | <b>Topographie des troubles de sensibilité</b>                       | Pas de symptômes    | Orteils seulement  | Jusqu'à et inclus la cheville  | Jusqu'au et inclus le genou                             | Au dessus des genoux                           |
| CMTNS version 2            |  | Pas de symptômes    | Jusqu'à et inclus la cheville  | Jusqu'à mi-mollet  | Jusqu'aux genoux  | Au dessus des genoux                           |
| CMTNS                      | <b>Difficultés motrices : membres inférieurs</b>                     | Pas de symptômes    | Steppage, accroche la pointe du pied   | Semelles, supports ou orthèses pour 1 ou 2 jambes                        | Canne, déambulateur, chirurgie sur cheville             | Fauteuil roulant pour la plupart de la journée |
| CMTNS version 2            |  | Pas de symptômes    | idem   | Orthèses ou atèle releveur, chirurgie sur cheville                       | Aides à la marche (Canne, déambulateur)                 | Fauteuil roulant                               |
| CMTNS                      | <b>Difficultés motrices : membres supérieurs</b>                     | Pas de symptômes    | Difficulté pour fermer des boutons et des zips                                   | Ne peut pas boutonner ou fermer un zip mais peut écrire                  | Ne peut pas écrire ou taper sur le clavier              | Faiblesse des bras                             |
| CMTNS version 2            |  | Pas de symptômes    | idem   | Ne peut pas ou très difficilement boutonner ou fermer un zip             | Ne peut pas couper la plupart des aliments              | Faiblesse proximale                            |
| CMTNS                      | <b>Sensibilité à la piquûre</b>                                      | Normale             | Diminuée aux doigts et aux orteils   | Diminuée jusqu'à et inclus la cheville et le poignet                     | Diminuée jusqu'aux et inclus les genoux et les coudes   | Diminuée au dessus des genoux et des coudes    |
| CMTNS version 2            |  | Normale             | Diminuée jusqu'à cheville  | Diminuée jusqu'à mi-mollet   | Diminuée jusqu'aux genoux                               | Diminuée au dessus des genoux                  |
| CMTNS                      | <b>Sensibilité à la vibration</b>                                    | Normale             | Diminuée aux doigts et aux orteils   | Diminuée jusqu'à et inclus la cheville et le poignet                     | Diminuée jusqu'aux et inclus les genoux et les coudes   | Diminuée au dessus des genoux et des coudes    |
| CMTNS version 2            |  | Normale             | Diminuée aux orteils   | Diminuée à la cheville   | Diminuée jusqu'aux genoux                               | Diminuée au dessus des genoux                  |
| CMTNS                      | <b>La force : membres inférieurs</b>                                 | Normale             | 4+, 4 ou 4- pour flexion dorsale des pieds                                       | ≤ 3 pour flexion dorsale des pieds                                       | ≤ 3 pour flexion dorsale et flexion plantaire des pieds | Faiblesse proximale (e.g. quadriceps)          |
| CMTNS version 2            |  | Normale             | 4+, 4 ou 4- pour flexion dorsale ou plantaire des pieds                          | ≤ 3 pour flexion dorsale ou plantaire des pieds                          | idem  | idem   |
| CMTNS                      | <b>La force : membres supérieurs</b>                                 | Normale             | 4+, 4 ou 4- pour les muscles intrinsèques des mains ou les extenseurs des doigts | ≤ 3 pour les muscles intrinsèques des mains ou les extenseurs des doigts | < 5 pour les extenseurs des poignets                    | Faiblesse au dessus des coudes                 |
| CMTNS version 2            |  | Normale             | 4+, 4 ou 4- pour les muscles intrinsèques des mains                              | ≤ 3 pour les muscles intrinsèques des mains                              | idem  | idem   |
| <b>SOUS-TOTAL (max 28)</b> |  |                     |  |  |   |  |
| <b>EMG</b>                 |  |                     |  |  |   |  |
| CMTNS                      | <b>Amplitude du PGAM (moteur)</b><br>Nerf cubital :<br>Nerf médian : | > 6 mV<br>(> 4 mV)  | 4.0-5.9 mV<br>(2.8-3.9 mV)   | 2.0-3.9 mV<br>(1.2-2.7 mV)   | 0.1-1.9 mV<br>(0.1-1.1 mV)                              | Absent<br>(Absent)                             |
| CMTNS version 2            | <b>Amp du PGAM</b><br>Nerf cubital :<br>(Nerf médian)                | > 6 mV<br>(> 4 mV)  | 4.0-5.9 mV<br>(2.8-3.9 mV)   | 2.0-3.9 mV<br>(1.2-2.7 mV)   | 0.1-1.9 mV<br>(0.1-1.1 mV)                              | Absent<br>(Absent)                             |
| CMTNS                      | <b>Amp PAS</b><br>Nerf cubital :<br>Nerf médian :                    | > 9 µV<br>(> 22 µV) | 6.0-8.9 µV<br>(14.0-21.9 µV)   | 3.0-5.9 µV<br>(7.0-13.9 µV)  | 0.1-2.9 µV<br>(0.1-6.9 µV)                              | Absent<br>(Absent)                             |
| CMTNS version 2            | <b>Nerf Radial :</b>   | > 15 µV             | 10.0-14.9 µV   | 5.0-9.9 µV   | 1-4.9 µV  | Absent   |

*Annexe 3: Score CMTNS*

#### Annexe 4: Score MRC:

Il s'agit d'un score utilisé en neurologie pour évaluer la force musculaire en cotant de 0 à 5 chaque muscle indépendamment de la manière suivante:

0 = absence de contraction visible

1 = contraction visible sans mouvement du membre

2 = mouvement insuffisant pour vaincre la pesanteur

3 = mouvement permettant de vaincre la pesanteur

4 = mouvement contre la pesanteur et contre résistance

5 = force musculaire normal

Les muscles testés aux membres supérieurs sont les 1<sup>ers</sup> interosseux dorsaux, les extenseurs des doigts, les extenseurs du poignet, les biceps, les triceps et les deltoïdes. Pour les membres inférieurs, les muscles testés sont les psoas, les ischiojambiers, les jambiers antérieurs et les jumeaux. Le score du côté gauche est sur 50 ainsi que le score du côté droit. Le score total sur 100 est obtenu en additionnant les scores droit et gauche.

| SCORE MRC (chaque muscle est coté de 0 à 5) |                      |                      |
|---|----------------------|----------------------|
| MUSCLES                                     | DROIT                | GAUCHE               |
| • 1 <sup>er</sup> interosseux dorsal        | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| • Extenseurs des doigts                     | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| • Extenseurs du poignet                     | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| • Biceps                                    | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| • Triceps                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| • Deltoïde                                  | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| • Psoas                                     | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| • Ischiojambier                             | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| • Jambier antérieur                         | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| • Jumeaux                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <b>TOTAL MUSCLES</b>                        | <b>/50</b>           | <b>/50</b>           |
| <b>SCORE TOTAL</b>                          | <b>/100</b>          |                      |

0 = Pas de contraction  
1 = Contraction sans déplacement segmentaire  
2 = Déplacement du segment dans un plan horizontal  
3 = Déplacement contre pesanteur mais sans résistance face à l'examineur  
4 = Déplacement contre pesanteur avec résistance insuffisante face à l'examineur  
5 = Résistance normale

*Annexe 4: Score MRC*

Annexe 5: Score DN4:

Le questionnaire Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) permet de rechercher l'existence de douleurs neuropathiques en se basant sur un questionnaire et un examen clinique. Le score va de 0 à 10 et est considéré comme positif pour un résultat supérieur ou égal à 4.

**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 piqûre | <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**

*Annexe 5: Score DN4*

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.*

*J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque.”*

## RESUME/ABSTRACT

### **Description clinique, génétique et électroneuromyographique de 21 patients présentant une maladie de Charcot-Marie-Tooth par mutation du gène de la Périaxine (CMT4F ou AR-CMTde-PRX)**

#### **Résumé**

Introduction: La neuropathie de Charcot-Marie-Tooth de type 4F est la forme démyélinisante autosomique récessive la plus représentée à La Réunion. L'objectif est de décrire la cohorte des patients réunionnais atteints de CMT4F avec la même mutation homozygote c.3253dup [p. (Glu1085Glyfs\*4)]. De plus, nous souhaitons évaluer l'évolution de la pathologie chez les patients réunionnais déjà décrits par Renouil et al en 2013 et ainsi tenter d'établir l'histoire naturelle de cette pathologie.

Méthode: Nous avons décrit le phénotype clinique, génétique et électromyographique de 21 patients réunionnais et avons pu établir l'évolution clinique pour 11 d'entre eux entre 2013 et 2019.

Résultats: Cette étude confirme un début précoce de la maladie (avec une évolution sévère aboutissant à une perte de la marche chez 28,6% des patients), des troubles de l'équilibre majeurs et précoces, un taux élevé de déformations orthopédiques, d'atteintes sensorielles visuelles/auditives, et de phénomènes douloureux. Le score CMTNS moyen est de  $21,3 \pm 8,6$  démontrant une atteinte sensitivomotrice sévère. D'autres atteintes sont plus fréquentes, à savoir, les dyspraxies, les troubles de la déglutition et les syndromes restrictifs respiratoires. La perception de la qualité de vie est globalement mauvaise. L'étude des patients en commun avec l'étude de 2013 retrouve l'apparition de diverses atteintes (orthopédiques, sensorielles, pneumologiques).

Discussion: Cette étude confirme la présence d'une neuropathie démyélinisante sévère de début infantile avec une atteinte ataxiante au premier plan et des déformations ostéo-articulaires. Cependant, elle souligne une variabilité phénotypique alors que les patients sont porteurs de la même mutation homozygote du gène *PRX*. Il paraît indispensable, dès l'enfance, d'instaurer une prise en charge multidisciplinaire avec un suivi ophtalmologique et ORL systématique.

**Discipline :** Neurologie

**Mots-clés :** Neuropathie héréditaire motrice et sensitive, CMT4f, Périaxine

**Clinic, genetic and electromyographic description of 21 patients with Charcot-Marie-Tooth disease provoked by a Periaxin mutation (CMT4F or AR-CMTde-*PRX*)**

**Abstract**

Introduction: Charcot-Marie-Tooth disease subtype 4F is the most represented subtype at the Reunion Island. The objective of the study is to describe the cohort of patients from Reunion Island with the same homozygous mutation c.3253dup [p. (Glu1085Glyfs\*4)]. In addition, we wanted to assess the evolution of the pathology in Reunionese patients already described by Renouil and al in 2013 and thus attempt to establish the natural history of this pathology.

Method: We described the clinical, genetic and electromyographic phenotype of 21 Reunionese patients and were able to establish the clinical course for 11 of them between 2013 and 2019.

Results: This study confirms an early onset of the disease (with a severe course leading to loss of walking in 28.6% of patients), major and early balance disorders, a high rate of orthopedic deformities, visual/auditory disorders, and pain phenomena. The mean CMTNS score is  $21.3 \pm 8.6$  demonstrating severe sensory-motor impairment. Other conditions are more common, namely, dyspraxia, swallowing disorders and respiratory restrictive syndromes. The perception of the quality of life is generally poor. The study of patients in common with the 2013 study found the appearance of various disorders (orthopedic, sensory, pneumological).

Discussion: This study confirms the presence of a severe demyelinating neuropathy of infantile onset with ataxia in the foreground and osteo-articular deformities. However, it underlines a phenotypic variability whereas the patients carry the same homozygous mutation of the *PRX* gene. It seems essential, from childhood, to institute multidisciplinary care with systematic ophthalmological and ENT monitoring.

**Discipline :** Neurology

**Keywords :** Hereditary sensory and motor neuropathy, CMT4f, Periaxin