

Objectifs du cours

Après avoir étudié ce cours, vous devez être capable de :

- d'assimiler les notions élémentaires de maladies génétiques et leurs modalités de transmission .
- Reconnaître les signes cliniques évocateurs de la maladie de Friedreich
- Distinguer la maladie de Friedreich du déficit en vitamine E
- Reconnaître les signes cliniques d'une ataxie de Pierre-Marie
- Reconnaître les signes cliniques d'une para parésie spastique familiale

- Etre capable d'évoquer le diagnostic de CMT devant une atteinte nerveuse périphérique
- Différencier une neuropathie héréditaire des autres neuropathies

LES MALADIES HEREDITAIRES DU SYSTEME NERVEUX

INTRODUCTION : Du concept de maladie dégénérative à celui de maladie génétique

La notion de maladie dégénérative date de l'époque de Gowers (début du siècle) et s'appliquait aux maladies dont l'étiologie restait obscure et qui ne s'expliquent pas par une origine métabolique, infectieuse, ou auto-immune. Le processus dit abiotrophique se caractérise par des lésions histologiques relativement stéréotypées, sa tendance à échapper à toute systématisation privilégiant un système neuro-axonal plutôt qu'un autre, l'existence de formes intermédiaires et transitionnelles, une évolution lente et l'absence de troubles biochimiques spécifiques.

Il y a plusieurs années on prévoyait déjà que certaines de ces maladies allaient échapper à ce cadre nosologique pour rejoindre les thésaurismoses (maladie de Wilson, maladie de Refsum...), les affections à slow virus (maladie de Creutzfeld-Jacob) et tout récemment les maladies génétiques. En effet à partir de 1980 l'émergence de la génétique moléculaire a profondément modifié le paysage de la pathologie neuro-musculaire. Les progrès accomplis en une décennie sont gigantesques et ont permis de nouvelles perspectives et de nouveaux espoirs. Ainsi la génétique a déjà dans certains cas des retombées thérapeutiques, dans d'autres elle permet un conseil génétique au moins.

PAPPEL SUR LES MODALITES DE TRANSMISSION DES GENES

L'enquête génétique fait partie de la prise de l'observation médicale. Elle repose sur la construction d'un arbre généalogique. On recherche la notion de consanguinité, la notion de cas familiaux et bien évidemment un examen neurologique et général précis. L'analyse de ces données permet de définir le mode de transmission qui peut être :

1- Autosomique dominant caractérisé par une transmission verticale parents-enfant

2- Autosomique récessif : le trait pathologique ne peut se manifester que chez les sujets portant deux allèles mutants pour un même gène, l'un provenant du père l'autre de la mère. C'est une transmission horizontale avec 25% de risque d'enfants atteints, 50% sont porteurs de la tare et 25% d'enfants sains.

3- Liée à l'X : C'est la mère qui transmet la maladie, les garçons sont tous atteints et les filles sont conductrices.

4- L'hérédité maternelle : elle concerne l'ADN mitochondrial donc cytoplasmique. Ce dernier provient de l'ovule maternel. Ainsi les maladies mitochondriales sont d'hérédité maternelle : Ex : MERRF, MELAS, la maladie de Kearns Sayre et la maladie de Leber.

5- Les maladies génétiques non héréditaires :

une mutation ponctuelle peut survenir dans un gène après la fécondation, au cours de l'embryogénèse et après. Elle peut donc être source de maladies du tissu concerné mais elle n'est pas transmissible. C'est une mutation somatique; c'est le cas des cancers : glioblastomes, méningiomes .

6- Maladies multigéniques et gènes de susceptibilité : S E P, maladie de Parkinson, S L A

LES HEREDO-ATAXIES

Ce sont des affections qui associent à des degrés variables : un syndrome pyramidal, un syndrome cordonnal postérieur, un syndrome cérébelleux et un syndrome dysmorphique. Leur transmission est soit autosomique dominante soit récessive.

A- Ataxies Recessives :

1- la maladie de Friedreich

C'est la forme clinique la plus fréquente; elle représente 50% des cas. Sa prévalence est de 1 cas à 2 cas pour 100 000 hab. Elle débute vers l'âge de 10 à 15 ans et se transmet sous le mode autosomique récessif. Elle se manifeste par

- un syndrome cérébelleux discret
- un syndrome radiculo-cordonnal postérieur : troubles de la sensibilité profonde et abolition des réflexes ostéotendineux
- un syndrome pyramidal réduit à un signe de Babinski
- un syndrome dysmorphique (pied cruex, cyphoscoliose)
- des troubles du rythme cardiaques

En 1995 le gène de la maladie a été localisé en 9q13-p21 et codant pour une protéine dite Frataxine.

2- L'ataxie récessive par déficit en vitamine E

Son expression clinique est identique à celle de la maladie de Friedreich. Le gène responsable est localisé sur le chromosome 8 (8q13). C'est une mutation du gène de l' α Tocophérol par délétion d'une adénine en position 744 .

Cette affection se rapproche d'une maladie appelée A beta lipoprotéinémie : il s'agit d'un déficit de la synthèse de l'Apoprotéine β qui est à l'origine d'une diminution des taux sériques des lipides en particulier du cholestérol mais aussi des lipoprotéines α et β . Il s'en suit une absence d'absorption du Tocophérol (vit E) et des vitamines liposolubles (A, D, K) à un moindre degré. Le traitement par la vit. E prévient l'installation des troubles neurologiques.

B- Ataxies Dominantes :

L'ataxie de Pierre-Marie :

Le tableau clinique est dominé par un syndrome cérébelleux statokinétique avec dysarthrie . S'y associe un syndrome pyramidal net avec vivacité des réflexes, un signe de Babinski et un clonus de la rotule . Il s'accompagne rarement de troubles sphinctériens . La sensibilité est conservée. L'association de troubles visuels à type d'atrophie optique, de troubles oculomoteurs complexes est fréquente . Il existe enfin un syndrome dysmorphique .

Actuellement on parle volontiers d'Ataxie Cérébelleuse Autosomique Dominante (ADCA) de type I, II et III . Ces ADCA sont liées à plusieurs mutations sur les chromosomes 6, 12, 14, 16, 11 et 3 .

LA PARAPARESIE SPASTIQUE FAMILIALE

C'est la forme pyramidale pure des hérédito-ataxies. Elle débute à des âges variés entre 3 et 15 ans. Son évolution est lente. Elle est transmise sur le mode autosomique dominant; parfois sa transmission est récessive, plus rarement elle peut être liée à l'X.

Le tableau clinique comprend :

- * un syndrome pyramidal avec hypertonie spastique sans déficit moteur. Les ROT sont vifs et polycinétiques avec clonus du pied. Aux membres supérieurs les ROT sont souvent normaux, parfois vifs.
La marche est longtemps conservée avec un fauchage bilatéral.
- * Habituellement il n'y a pas de troubles sensitifs; plus rarement il existe une diminution de la pallésthésie au niveau des membres inférieurs.
- * Parfois on note une baisse de l'acuité visuelle par atrophie optique ou par dégénérescence tapétorétinienne.
Un nystagmus peut se voir sans troubles vestibulaires
- * Il existe un syndrome dysmorphique : pieds creux, cyphoscoliose.

LES NEUROPATHIES HEREDITAIRES

A/ La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Elle débute vers l'âge de 20 ans. Sa transmission peut être dominante, récessive ou liée à l'X. C'est la forme récessive qui est fréquente au Maroc. Une des mutations porte sur le chromosome 1q21 (A. Bouhouch); la forme liée à l'X est également décrite dans notre pays; elle est liée à Xq13-21 (F. Maggouh). D'autres mutations ont été décrites dans de nombreux pays. Elle se manifeste cliniquement par

- un déficit moteur des membres inférieurs avec amyotrophie et faiblesse des parties distales. L'amyotrophie réalise l'aspect en jambes de coq. Des troubles sensitifs discrets de même topographie peuvent se voir plus rarement.
- Les ROT sont abolis.
- Il existe des déformations des pieds et du rachis : pieds creux et cyphoscoliose.
- Les membres supérieurs ne pas touchés.

L'EMG confirme le diagnostic par la mesure des vitesses de conduction nerveuse et permet de différencier entre deux formes : la forme axonale et la forme démyélinisante.

L'évolution est lentement progressive.

B/ Les autres neuropathies héréditaires:

- la neuropathie hypertrophique de Déjénie-Thomas : c'est une forme particulière de CMT d'évolution sévère. Elle s'en distingue par l'hypertrophie clinique et anatomopathologique des troncs nerveux (aspect en bulbe d'oignon).
- La neuropathie sensible à la pression nerveuse ou HNPP (Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies) ou neuropathie tomaculaire : Sa particularité est l'apparition des troubles nerveux après une compression même minime des troncs

- nerveux (croisement des jambes, appui du bras contre un plan dur) .
L'autre particularité est constituée par l'aspect anatomopathologique en saucisson (tomacula) du nerf périphérique .

RESUME :

Les maladies héréditaires du système nerveux sont nombreuses et variées. Elles peuvent toucher le système nerveux central ou périphérique . Leur mode de transmission peut être dominant, récessif, lié à l'X ou dû à l'hérédité maternelle. Certaines sont monogéniques et d'autres multigéniques. Les plus fréquentes dans notre pays sont : la maladie de Friedreich, le déficit en vitamine E , les ADCA, la paraparésie spastique familiale et la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Elles sont de mieux en mieux connues sur le plan génétique ; La réduction de leur incidence est basée sur le conseil génétique en attendant la mise au point de la thérapie génique.