

Maladie de Charcot-Marie-Tooth associée à un variant du gène *ITPR3* c.4271C>T (CMT1J)



Romain Collin, François Charles Wang
Neurophysiologie, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Belgique



INTRODUCTION : Les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT) forment un groupe de neuropathies héréditaires sensibles et motrices avec une prévalence de 1/2.500 individus. Elles incluent plusieurs formes classées généralement selon leurs caractéristiques électrophysiologiques : axonale, démyélinisante ou mixte. De nombreux gènes sont impliqués dans la pathogénèse de ces neuropathies. Récemment le gène *ITPR3* codant pour le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R) de type 3 a été incriminé dans plusieurs familles atteintes de neuropathies.

MATERIEL ET METHODE :

Nous présentons le cas d'une neuropathie familiale, à transmission autosomique dominante, évoluant sur 3 générations et affectant 4 membres (Figure 1). Elle est caractérisée par une atteinte sensitive et motrice, progressive, dont l'âge d'apparition et le phénotype varie entre les individus.

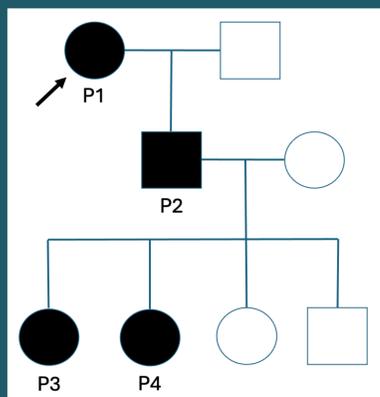


Figure 1. Arbre généalogique familial. Cas index (flèche)

RESULTATS : Le cas index (P1) a présenté initialement des douleurs neuropathiques à partir de 45 ans, puis des acroparesthésies, et une tétraparésie lentement progressive avec des pieds creux. Elle se déplace actuellement en fauteuil roulant. Son fils (P2) décrit une tétraparésie lentement évolutive avec neuroarthropathie déformante des pieds, lui imposant de se mobiliser à l'aide d'un cadre de marche avant ses 40 ans. Sa petite fille (P3) objective une paraparésie rapidement évolutive en l'espace de 5 ans dès son adolescence, nécessitant un appareillage en raison d'un steppage majeur. Nous avons peu d'information clinique sur le 4^{ème} sujet atteint (P4).

Les ENMG itératifs réalisés entre 1994 et 2024, chez les 4 sujets, montraient une **polyneuropathie (PNP) primitivement démyélinisante, sensitivo-motrice, discrètement asymétrique**, touchant les quatre membres, d'intensité variable selon les sujets (Tableau 1).

Une biopsie réalisée au début de la prise en charge chez le cas index documentait une hypertrophie myélinique avec bulbes d'oignons.

Paramètres ENMG	P1	P2	P3
Asymétrie	oui	oui	non
PAS sural (µV)	NR	ND	NR
PAS radial (µV)	9	ND	2,7
LDM médian (ms)	6	10	5,9
PAGM médian (mV)	3	2,7	7,7
VCM médian (m/s)	36	27,5	35,7
F médian (ms)	33,3	42,4	34,6
LDM fibulaire – EDB (ms)	8,23	ND	NR
PAGM fibulaire – EDB (mV)	1,5	ND	NR
VCM fibulaire – EDB (m/s)	ND	ND	NR
F fibulaire – EDB (ms)	ND	ND	NR

Tableau 1. Paramètres ENMG. PAS: potentiel d'action sensitif ; LDM: latence distale motrice ; PAGM: potentiel d'action global musculaire ; VCM: vitesse de conduction motrice ; F: onde tardive F ; NR: pas de réponse ; ND: non disponible ; EDB: extensor digitorum brevis.

Les études de panel de gènes CMT, réalisés à plusieurs reprises, n'ont pas permis de documenter de variants communs. C'est l'analyse du séquençage de l'exome chez le cas index qui a identifié un **variant sur le gène *ITPR3* NM_002224.4(ITPR3):c.4271C>T (p.Thr1424Met)**. Ce variant est retrouvé chez le fils (P2) et pas chez le mari (non atteint) du cas index.

DISCUSSION : Le gène *ITPR3*, situé sur le chromosome 6p21.31, code pour un récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) : IP3R3 (type 3). Ce récepteur est exprimé au niveau de la région paranodale, au niveau des **cellules de Schwann**, communiquant avec l'axone par les *gap junctions*. Il existe deux autres isoformes du récepteur qui sont exprimés dans d'autres tissus biologiques : IP3R1 (type 1) et IP3R2 (type 2).

La fixation d'IP3 entraîne l'activation d'une protéine G qui libère du calcium du réticulum endoplasmique au sein de la cellule. Une perte de fonction de ce récepteur entraînerait une **interruption des flux calciques**. Celle-ci **perturberait le transport mitochondrial**, participant au **déficit énergétique cellulaire** et éventuellement à l'apoptose (Figure 2). Plusieurs protéines voisines d'IP3R sont également impliqués dans la régulation du flux calcique intracellulaire et responsable de CMT : mitofusine 2 (MFN2) et *gap junction protein-1* (GJB1). En outre, des mutations de l'isoforme IP3R1 sont documentées dans la maladie de Gillespie et d'autres entités syndromiques avec ataxie.

Le **variant c.4271C>T** a été préalablement décrit comme pathogène dans une autre famille (3 sujets) avec un phénotype relativement semblable à celui de notre famille (Schabhuhtl *et al*, 2014). Trois autres variants pathogènes sont recensés comme responsables de neuropathies de type CMT1J : Val615Met, Met1064Val et Arg2524Cys.

La **sévérité variable du phénotype** (âge apparition, degré handicap physique, intensité PNP...) s'expliquerait par une modulation de la fonction du récepteur selon la mutation.

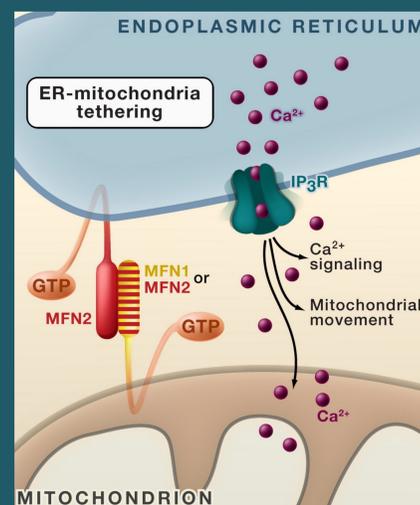


Figure 2. Reproduction du récepteur IP3R3 (d'après Merkwirth, 2008)

CONCLUSION : La maladie CMT1J est attribuable à une mutation du gène *ITPR3* responsable d'une PNP démyélinisante. L'identification des gènes incriminés permettrait à l'avenir de proposer un traitement par **thérapie génique ciblée**. D'autres études devraient être menées afin de mieux appréhender **l'impact des perturbations des flux calciques intracellulaires**, incriminés dans plusieurs types de CMT (GJB1, MFN2...).