



Marseille/Evry, le 28 mars 2007

## **COMMUNIQUE DE PRESSE**

### **Maladie de Charcot-Marie-Tooth** Identification du gène responsable de la forme CMT4H

**Une équipe de chercheurs dirigée par le Pr. Nicolas Lévy à Marseille (UMR 491 Inserm-Université de la Méditerranée « Génétique médicale et développement ») vient d'identifier le gène responsable de la forme CMT4H de la maladie de Charcot-Marie-Tooth. L'identification du gène intervient après sa localisation sur le chromosome 12, en 2005 par la même équipe. Cette découverte va permettre de progresser dans la connaissance et le diagnostic de cette maladie rare, et plus largement des neuropathies périphériques héréditaires sensibles et motrices.**

**Ces travaux financés en partie par l'AFM, grâce aux dons du Téléthon, sont consultables sur le site Internet de la revue *The American Journal of Human Genetics*.**

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) constitue un groupe hétérogène de maladies touchant les nerfs périphériques (les nerfs reliant la moëlle épinière aux muscles). Une cinquantaine de formes sont connues. Toutes ensemble, elles concernent 1 personne sur 2500, soit potentiellement 30 000 personnes en France. Elles entraînent principalement un déficit musculaire, associé parfois à des troubles de la sensibilité.

On les distingue selon plusieurs critères : nature de l'atteinte du nerf (axonale ou myélinique, on parle alors de CMT1 ou de CMT2), mode de transmission, anomalies génétiques... Ces maladies sont le plus souvent à transmission autosomique dominante, mais certaines formes sont liées au sexe (CMTX) et d'autres se transmettent sur un mode autosomique récessif (CMT4). Les formes CMT4 présentent en général des signes cliniques plus sévères et une progression plus rapide de la maladie.

Les premiers signes sont le plus souvent des troubles de la marche (retard à l'acquisition de la marche, chutes, déficit des muscles releveurs des pieds qui entraînent un steppage<sup>1</sup>) et des déformations des pieds (pieds creux). Ils sont dus à une faiblesse musculaire distale, c'est-à-dire des extrémités des membres et une atrophie progressive, plus marquée aux jambes. L'atteinte des mains n'est pas systématique et apparaît généralement après plusieurs années d'évolution : les mouvements fins sont plus difficiles à exécuter, les doigts peuvent se mettre en « griffe », l'amyotrophie peut provoquer la perte de la fonction « de pince », une diminution de force.

En étudiant deux familles consanguines Libanaise et Algérienne, comportant un total de 12 individus atteints, les chercheurs avaient pu en 2005 localiser sur le chromosome 12, le gène responsable d'une nouvelle forme démyélinisante de CMT à transmission autosomique récessive, la CMT4H.

---

<sup>1</sup> Trouble de la marche obligeant à lever très haut la jambe à chaque pas pour éviter de heurter le sol.

Très récemment, cette équipe de chercheurs a identifié le gène dont les mutations sont responsables de la CMT4H. Il s'agit de *FGD4* codant une protéine dénommée FGD4/FRABIN. FRABIN appartient à une famille de protéines, les Rho GEFs, facteurs d'activation des Rho GTPases, elles-mêmes impliquées dans divers processus cellulaires fondamentaux. C'est la première fois que des chercheurs démontrent qu'un membre de cette famille de protéines Rho GEF est impliqué dans l'apparition de la maladie de Charcot-Marie-Tooth.

La connaissance précise du gène responsable de la forme CMT4H de la maladie de Charcot-Marie-Tooth va désormais rendre possible son diagnostic. D'un point de vue plus global, cette découverte s'avère être un élément clé pour la compréhension de la physiopathologie de la maladie de Charcot-Marie-Tooth et des relations entre deux types de cellules, les neurones et les cellules de Schwann (responsables de la formation de la gaine de myéline). FRABIN et les protéines de type Rho GEF pourraient bien avoir un rôle prépondérant dans les mécanismes d'apparition des CMT.

Cette identification porte à 30 le nombre de gènes connus responsables d'une maladie de Charcot-Marie-Tooth (la liste des gènes mis en cause dans les différents types de la maladie de Charcot-Marie-Tooth sont consultables à l'adresse suivante : [http://www.afm-france.org/e\\_upload/pdf/maladies\\_de\\_charcot-marie-tooth.pdf](http://www.afm-france.org/e_upload/pdf/maladies_de_charcot-marie-tooth.pdf)).

Ce travail a été rendu possible par une collaboration ancienne et exemplaire avec le Pr. André Mégarbané (Université Saint-Joseph, Beyrouth) et la coopération des familles et des patients.

**Pour en savoir plus :**

**Mutations in *FGD4* encoding the Rho GDP/GTP Exchange Factor FRABIN cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4H** – Valérie Delague, Arnaud Jacquier, Tarik Hamadouche, Yannick Poitelon, Cécile Baudot, Irène Boccacio, Eliane Chouery, Malika Chaouch, Nora Kassouri, Rosette Jabbour, Djamel Grid, André Mégarbané, Georg Haase and Nicolas Lévy. ***The American Journal of Human Genetics (on line)***.

**Pour plus d'infos sur la maladie :**

Association CMT-France

<http://www.cmt-france.net>

Tél/Fax : 0 820 077 540

**Contact chercheur :**

Valérie Delague / Faculté de médecine de la Timone

UMR 491 Inserm-Université de la Méditerranée « Génétique médicale et développement »

Tél. : +33 (0)4 91 78 68 94 – Courriel : [valerie.delague@medecine.univ-mrs.fr](mailto:valerie.delague@medecine.univ-mrs.fr)

**Contacts presse :**

**AFM** - Mathilde Maufras, 01 69 47 28 28, [presse@afm.genethon.fr](mailto:presse@afm.genethon.fr)

**Inserm** – Priscille Rivière, 01 44 23 60 97, [presse@tolbiac.inserm.fr](mailto:presse@tolbiac.inserm.fr)

**Université de la Méditerranée** – Julie Beaudet, 06 12 74 62 32,

[julie.beaudet@univmed.fr](mailto:julie.beaudet@univmed.fr)