Fondation Alcimed
pour les maladies rares

Neuropathie Héréditaire associée à des Paralysies de Pression

Synthèse publique

La HNPP : histoire de la maladie

La neuropathie héréditaire associée à des paralysies de pression (HNPP) a pour la première fois été décrite en **1947** par le neurologue néerlandais J.G.Y. de Jong. **La mutation génétique à l'origine de la pathologie a ensuite été découverte en 1993** par le professeur P.F. Chance. Dans 80% à 90% des cas, la HNPP est due à une **délétion de l'une des copies du gène PMP22 codant pour la protéine PMP22**. Dans les 10% à 20% des cas restants, la HNPP est causée par des mutations ponctuelles du même gène.

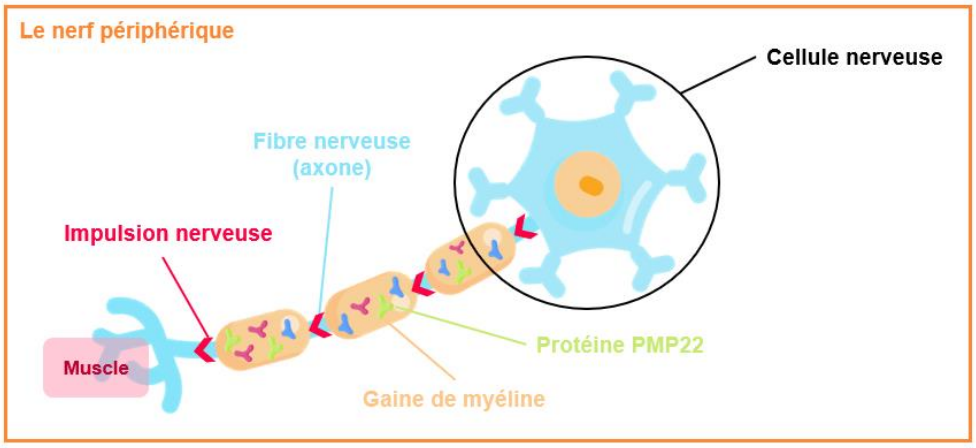
Les symptômes de la HNPP sont très variables et certaines personnes sont asymptomatiques. La HNPP est également sous-diagnostiquée. **Sa prévalence exacte est donc inconnue** et a été estimée par différentes études entre 0,8 et 60 pour 100 000 personnes. La HNPP est une **maladie génétique héréditaire à transmission autosomique dominante** : chaque enfant d'un parent porteur d'une mutation à l'origine de la HNPP court un risque de 50% d'hériter de cette mutation.

Les symptômes de la HNPP

Si les symptômes de la HNPP sont très variables, la pathologie se traduit principalement par **des faiblesses musculaires et/ou de la perte de sensibilité et de motricité à la suite d'épisodes de compression nerveuse**. Ces symptômes apparaissent généralement entre 20 et 30 ans, souvent de manière soudaine et indolore. Lors d'un épisode de compression nerveuse, la récupération est le plus souvent complète mais peut prendre quelques jours, quelques semaines ou quelques mois. Les nerfs les plus vulnérables aux compressions nerveuses sont ceux qui traversent des **zones d'étroitesse anatomique**, notamment au niveau du **genou**, du **coude**, de la **main** et à la **base du cou**. Une compression nerveuse peut entraîner une faiblesse musculaire, une perte de motricité et/ou de sensibilité, et des sensations de picotement ou d'engourdissement. Un autre symptôme courant de la HNPP est le **pied tombant**. Des symptômes plus atypiques, comme le syndrome du canal carpien au niveau des poignets ou le blocage du nerf sciatique, peuvent aussi être liés à la HNPP.

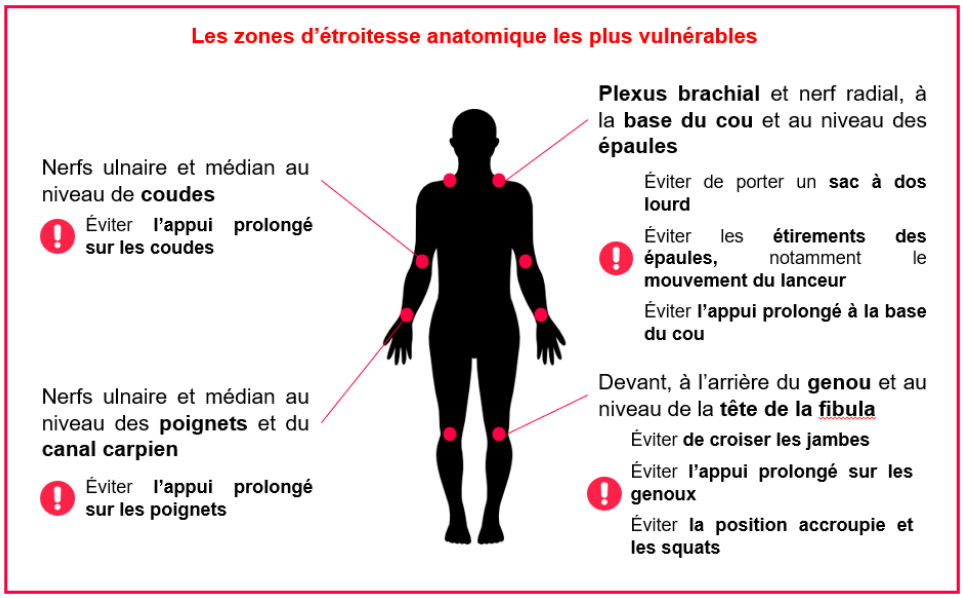
Les causes de la HNPP

La délétion ou les mutations du gène PMP22 **réduisent la production de la protéine PMP22**, qui est cruciale pour la **myéline**, la gaine protectrice des fibres nerveuses. La myéline joue un rôle clé dans le système nerveux puisqu'elle assure la bonne transmission des messages nerveux le long des nerfs. En l'absence de la dose suffisante de protéine PMP22, la myéline est mal formée et se détériore : elle forme des couches anormales et redondantes, sous forme de **gonflements**, le long des nerfs, un phénomène appelé **hypermyélinisation,** et sa **perméabilité** est altérée. L'altération de la myéline provoque un **ralentissement de la vitesse de conduction nerveuse** pouvant bloquer complétement la transmission des messages nerveux et entrainer les symptômes.



Vivre avec la HNPP

S'il n'existe pas encore de traitement curatif de la HNPP, **des actions préventives peuvent être mises en place pour prévenir et limiter les épisodes de compression nerveuse**. L'enjeu pour les personnes atteintes de la HNPP est d'apprendre à identifier les **positions à risque**. Par exemple, éviter de s'appuyer trop longtemps sur les coudes, ne pas porter de sac à dos lourd, éviter de s'assoir avec les jambes croisées trop longtemps ou encore de s'appuyer sur les genoux. Le mobilier avec des bords aigus (chaise, lit, table) peut entraîner une compression des nerfs vulnérables. L'apparition de **fourmillements et d'engourdissements** dans certaines positions est un signe que celles-ci peuvent entraîner une compression des nerfs et entraîner une perte de sensibilité et/ou de motricité.



D'autres situations peuvent déclencher les symptômes de la HNPP, c'est le cas notamment d'une **perte de poids rapide**. En cas **d'intervention chirurgicale et de grossesse**, un suivi médical personnalisé doit être mis en place afin de rester vigilant aux symptômes liés à la HNPP qui pourraient être déclenchés par ces situations. Enfin, **certaines molécules**, telles qu'une forte dose de vitamine C, certaines molécules utilisées dans la chimiothérapie, l'alcool ou encore l'azote (inhalateur d'azote) peuvent déclencher ou aggraver les symptômes liés à la HNPP.

La pratique d'une activité physique est recommandée, mais elle doit être **adaptée** pour éviter les compressions sur les nerfs vulnérables. Il n'y **pas d'interdiction stricte** mais certains sports sont déconseillés. L'enjeu pour les personnes atteintes de la HNPP est de pratiquer une activité physique régulière, de manière adaptée et qui favorise le bien-être physique et émotionnel.

Les activités physiques et sportives

Sports recommandés

- **Natation :** si **la brasse est recommandée**, il faut éviter de nager le **crawl** ou le **papillon**
- **Course à pied**, sauf pour les personnes qui ont des problèmes de compression au niveau des pieds ou un **pied tombant**
- **Renforcement musculaire** : éviter la manipulation de **poids lourds** et les mouvements de compression et d'étirement **répétitifs**

Sports déconseillés

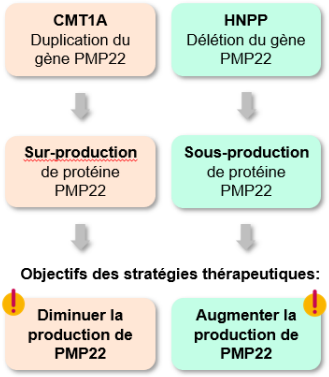
- Éviter les activités physiques avec des **poids lourds et des mouvements répétitifs** (ex : la musculation)
- **Vélo :** risque de compression au niveau de la paume de la main et du canal carpien
- **Arts martiaux et sports traumatiques** (ex : rugby)
- **Sports extrêmes** (ex : parachutisme)

Recherche et pistes thérapeutiques

Aujourd'hui, trois facteurs limitent le développement de pistes thérapeutiques pour la HNPP. La HNPP étant sous diagnostiquée, la **faible prévalence connue** rend difficile la mise en œuvre d'essais cliniques. Par ailleurs, il n'y a pas encore de **biomarqueurs de suivi de la HNPP** qui permettent de suivre l'évolution de la pathologie et d'évaluer l'efficacité d'un traitement et son impact sur les personnes atteintes. Enfin, la HNPP est considérée comme **une pathologie moins grave et avec un retentissement moins significatif que la CMT1A**, dont la HNPP est « cousine » et sur laquelle les recherches de pistes thérapeutiques se concentrent.

Plusieurs équipes de recherche travaillent néanmoins sur la compréhension de la HNPP et le développement de pistes thérapeutiques. Par exemple, une équipe aux États-Unis travaille sur un modèle animal de la HNPP et a identifié une molécule qui pourrait rétablir l'étanchéité de la myéline et, ainsi, la bonne propagation des messages nerveux. Ces recherches sont encore très en amont d'un essai clinique sur des personnes atteintes de la HNPP et il faudra encore attendre plusieurs années pour que de telles molécules **démontrent leur efficacité au-delà du modèle animal**.

Les stratégies thérapeutiques pour la CMT1A, qui est causée non pas par une délétion d'une copie du gène PMP22 mais par une duplication de ce même gène, représentent un espoir pour les personnes atteintes de la HNPP en ouvrant la voie à **de nouvelles approches qui permettent d'agir sur la production de protéine PMP22**. En effet, s'il est aujourd'hui plus facile de développer des stratégies thérapeutiques pour diminuer petit à petit la production de PMP22, qui est sur-produite chez les personnes atteintes de la CMT1A, que de l'augmenter comme cela est nécessaire chez les personnes atteintes de la HNPP, ces stratégies thérapeutiques agissent toutes les deux sur la production de PMP22.



Contacts utiles

Il est conseillé aux personnes atteintes de la HNPP de consulter un médecin spécialiste pour assurer la prise en charge et le suivi de l'évolution de la maladie.

En France, la **filière santé Maladies Rares FILNEMUS** rassemble 38 centres de référence et de compétences et 30 centres de compétences maladies rares qui assurent la prise en charge et le suivi des patients atteints de maladies neuromusculaires et, notamment, de la HNPP. Les personnes et les familles atteintes de la HNPP peuvent se rapprocher de l'un de ces centres, dont la liste et les coordonnées sont accessibles ici : https://www.filnemus.fr/la-filiere-de-sante-filnemus/acteurs/nos-centres

L'association de patients CMT-France est aussi une source de soutien, d'accompagnement et d'informations pour les personnes concernées par la CMT et les neuropathies assimilées, notamment la HNPP. CMT-France donne accès à des conférences, des webinaires, des fiches pratiques ou encore des espaces de partage et d'écoute pour les personnes et les familles atteintes de la HNPP. Vous pouvez accéder au site internet de CMT-France ici : https://www.cmt-france.org/

Pour se tenir informé des dernières actualités de la recherche sur la CMT et la HNPP et avoir la possibilité d'intégrer un essai clinique au moment où il y en aura un pour la HNPP, les patients et les familles peuvent se rapprocher de la **CMT Association**. La Stratégie pour Accélérer la Recherche de la CMT (*CMTA STAR*) a pour vocation d'accélérer la recherche sur les CMT en faisant le lien entre les patients, les chercheurs et les industriels investis dans le développement de pistes thérapeutiques. Le site internet est accessible ici : https://www.cmtausa.org/.

À propos de la Fondation Alcimed pour les Maladies Rares

En décembre 2023, Alcimed a lancé sa fondation d'entreprise « Fondation Alcimed pour les Maladies Rares » destinée à aider les patients, les familles de patients et les associations de patients atteints des maladies les plus rares, en leur faisant bénéficier gratuitement de l'expertise de son équipe. En janvier 2024, les administrateurs de la Fondation Alcimed ont sélectionné deux premiers dossiers issus d'un appel à candidatures lancé auprès des actuels et anciens salariés d'Alcimed. La Fondation Alcimed a ainsi décidé de répondre à la demande d'une famille pour réaliser un travail de recherche et d'analyse sur la neuropathie héréditaire associée à des paralysies de pression (HNPP).