



Lille
Neuroscience
& Cognition



UNIVERSITÉ DE LILLE
ÉCOLE GRADUÉE BIOLOGIE-SANTÉ DE LILLE – ANNÉE 2025
THÈSE DE DOCTORAT
SPÉCIALITÉ : SCIENCE DU MOUVEMENT

**Mieux comprendre pour mieux cibler :
Exploration fonctionnelle de la posture et
de la marche dans la PIDC et la CMT1A**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 OCTOBRE 2025 À 14 HEURES AU
PÔLE FORMATION DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LILLE.

PAR LOÏC DUPONT

Jury :

Professeur Hervé DEVANNE	Président du jury
Directrice de Recherche Christine ASSAIANTE	Rapporteure
Professeur Anaïck PERROCHON	Rapporteur
Professeur Isabelle BONAN	Examinatrice
Docteur Céline TARD	Co-directrice
Professeur Arnaud DELVAL	Co-directeur

Équipe TREAT - Modulation pharmacologique translationnelle pour les maladies
neurodégénératives et neurovasculaires (Pr David DEVOS)
Laboratoire Lille Neuroscience & Cognition (U1172 - Pr Luc BUEE)

Résumé

Mieux comprendre pour mieux cibler : Exploration fonctionnelle de la posture et de la marche dans la PIDC et la CMT1A

par Loïc DUPONT

Les neuropathies périphériques démyélinisantes, qu'elles soient acquises comme la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) ou héréditaires comme la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A), altèrent le contrôle moteur et sensoriel, compromettant à la fois l'équilibre postural et les capacités locomotrices. Ce double impact augmente le risque de chutes et affecte l'autonomie fonctionnelle. Si les déficits sensorimoteurs sont globalement comparables entre ces deux pathologies, leur mode d'installation, leur évolutivité et les mécanismes adaptatifs sous-jacents diffèrent : la PIDC évolue par poussées sur un mode subaigu, alors que la CMT1A s'installe lentement dès l'enfance. Des capacités de compensation pourraient être plus efficaces chez les patients CMT1A, en raison d'une exposition prolongée et progressive aux déficits.

Dans la pratique clinique, le diagnostic différentiel entre PIDC et CMT1A peut s'avérer délicat, surtout en l'absence d'antécédents familiaux ou de profil électrophysiologique typique. Certaines formes de CMT1A sont confondues avec des PIDC, entraînant des traitements immunomodulateurs inadaptés et inefficaces. À l'inverse, un retard diagnostique prive le patient d'une prise en charge fonctionnelle appropriée et d'un conseil génétique précoce. Il est donc essentiel d'identifier des marqueurs fonctionnels discriminants, pour compléter les données électrophysiologiques et orienter plus finement les décisions cliniques.

Nous formulons l'hypothèse que, pour un niveau de handicap similaire, PIDC et CMT1A se distinguent par leurs profils fonctionnels. Cette distinction serait le reflet de stratégies compensatoires spécifiques, modulées par la nature et la chronicité de l'atteinte. Ce travail s'appuie sur une étude comparative prospective conduite au centre de référence des maladies neuromusculaires de Lille, visant à explorer les altérations et les adaptations de l'équilibre postural et de la marche.

Trois axes structurent ce travail : (1) la comparaison des performances posturales et locomotrices à l'aide de mesures instrumentales ; (2) l'analyse des stratégies de contrôle sollicitées en conditions sensorielles (privation visuelle, vibration tendineuse) ou cognitives (double tâche) ; (3) l'identification de paramètres dynamiques pertinents pour enrichir le diagnostic et orienter la rééducation.

Nos résultats montrent que les patients CMT1A intègrent mieux les informations visuelles pour stabiliser leur posture et conservent une dynamique de marche plus stable sous charge cognitive, suggérant des mécanismes compensatoires durables. À l'inverse, les patients PIDC présentent une instabilité plus marquée, une forte dépendance aux repères visuels statiques et une moindre capacité d'adaptation en contexte contraint. Lors des tâches cognitives en marche, ils manifestent une perte d'automatisme du contrôle locomoteur avec augmentation du risque de chute du fait d'une cinématique de cheville perturbée pendant le cycle. Ces observations, croisées à une évaluation clinique précise, pourraient aider à distinguer plus finement les neuropathies acquises des formes héréditaires, en s'appuyant sur des indicateurs fonctionnels. Elles soulignent également la nécessité de concevoir des interventions de rééducation différenciées : amélioration de l'intégration visuelle chez les patients PIDC, renforcement des mécanismes compensatoires multisensoriels chez les CMT1A.

En conclusion, ces travaux plaident pour un dépassement de la simple quantification des déficits, afin de mieux appréhender les processus d'adaptation fonctionnelle à l'œuvre dans les neuropathies démyélinisantes. Ils soutiennent une approche intégrée, à la fois physiopathologique, diagnostique et thérapeutique, davantage en phase avec la réalité fonctionnelle des déficits vécus par les patients.

Abstract

Understanding to Target Better: A Functional Exploration of Posture and Gait in CIDP and CMT1A

by Loïc DUPONT

Demyelinating peripheral neuropathies, whether acquired, such as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), or hereditary, such as Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT1A), disrupt both motor and sensory control, compromising postural stability and gait. This dual impairment increases fall risk and impacts functional autonomy. Although sensorimotor deficits may appear globally similar in both conditions, their onset, progression, and underlying adaptive mechanisms differ: CIDP typically follows a subacute relapsing course, whereas CMT1A develops insidiously from early life. As a result, compensatory strategies may be more efficient in CMT1A due to gradual and prolonged exposure to deficits.

In clinical practice, differentiating CIDP from CMT1A can be challenging, especially in the absence of family history or characteristic electrophysiological findings. Certain CMT1A presentations may be misdiagnosed as CIDP, leading to the use of inappropriate and ineffective immunomodulatory treatments. Conversely, delayed diagnosis of a hereditary neuropathy may deprive patients of appropriate functional management and timely genetic counseling. Identifying functional markers that help refine differential diagnosis and guide clinical decisions beyond electrophysiological data is therefore essential.

We hypothesize that, for a comparable level of clinical disability, CIDP and CMT1A differ in their functional profiles, reflecting specific compensatory strategies shaped by the nature and chronicity of the disease. This doctoral work is based on a prospective comparative study conducted at the Lille Neuromuscular Disease Reference Center, aiming to investigate postural and gait impairments and adaptations in both neuropathies. Three main objectives structure this thesis: (1) comparison of postural and locomotor performance using instrumented assessments; (2) analysis of control strategies under sensory (visual deprivation, tendon vibration) or cognitive (dual-task) constraints; (3) identification of relevant dynamic parameters to inform diagnosis and rehabilitation planning.

Our results indicate that CMT1A patients integrate visual information more effectively to stabilize posture and maintain more consistent gait dynamics under cognitive load, suggesting robust long-term compensatory mechanisms. In contrast, CIDP patients display greater postural instability, increased reliance on static visual cues, and a reduced ability to adapt in constrained contexts. During cognitively demanding walking tasks, they exhibit a loss of gait automatism, with increased fall risk due to altered ankle kinematics during the gait cycle. These findings, combined with detailed clinical evaluation, may help distinguish more accurately between acquired and hereditary neuropathies using functional indicators. They also emphasize the need for differentiated rehabilitation strategies: enhancing visual integration in CIDP, and reinforcing multisensory compensatory mechanisms in CMT1A.

In conclusion, this thesis advocates moving beyond deficit quantification to shed light on the functional adaptation processes involved in demyelinating neuropathies. It supports an integrated approach, physiopathological, diagnostic, and therapeutic, more closely aligned with the patients' actual functional condition.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude à mes encadrants, le Dr Céline Tard et le Pr Arnaud Delval. Tous deux m'ont guidé avec rigueur et bienveillance tout au long de ces années de doctorat, en m'accordant leur confiance pour mener à bien ce projet de recherche.

Merci tout particulièrement à toi, Céline, merci de m'avoir accompagné avec tant de bienveillance et d'avoir cru en moi dès le début, aussi bien dans ce projet de thèse que dans mon intégration au sein de l'équipe des ARC. J'ai eu la possibilité d'évoluer avec toi à la fois sur ce projet doctoral mais également au travers des protocoles de recherche que nous avons menés durant ces trois années !

Arnaud, merci pour ta rigueur, ton exigence et ta franchise, parfois un peu tranchante mais toujours juste ! Merci pour les moments passés à faire et refaire et à s'en arracher les cheveux sur ces scripts MATLAB.

Promis avant de partir je mettrai de l'ordre dans ces scripts. Tu as su trouver les mots justes, parfois abrupts mais souvent encourageants, avec une économie de mot qui t'est propre, comme en témoigne ce petit souvenir que je conserve précieusement.

DA DELVAL Arnaud 20 juin 2025
Tres bien

Répondre

Tous deux vous m'avez laissé l'espace d'avancer à mon rythme (parfois peut être un peu trop) tout en m'aidant à trouver l'équilibre entre les contraintes d'une thèse menée à mi-temps, la charge de travail d'un ARC et l'exigence scientifique.

Je remercie aussi très sincèrement les membres de mon jury. Hervé Devanne et Isabelle Bonan, vous avez toujours été à l'écoute de mes questionnements et m'avez guidé avec des conseils précieux, dès le début de ce parcours doctoral, en acceptant de faire partie de mon comité de suivi.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Anaïck Perrochon et Christine Assaïante, qui ont accepté le rôle exigeant de rapporteurs de cette thèse. Leur engagement reconnu au sein des sociétés savantes dans le domaine des neurosciences et de la réadaptation rend leur contribution d'autant plus précieuse, et je mesure la chance de pouvoir bénéficier de leur regard expert et bienveillant.

Je souhaite également remercier le Pr Luc Defebvre qui m'a accueilli dans son service de neurologie à l'hôpital Roger Salengro, et qui a su me conseiller tout au long de ces trois années. Merci pour vos précieux conseils, votre franchise et votre bienveillance, que ce soit dans mon rôle de doctorant ou de celui d'un attaché de recherche de votre service.

Mes remerciements vont également à toute l'équipe des ARC qui m'ont accueilli chaleureusement et qui m'ont transmis leur savoir-faire avec patience et bienveillance :

Valérie Santraine, Julie Moutarde, Marie Pleuvret, Mildred Rojas, Sophie Corbinau et enfin, Peggy Lecointe - ma binôme sur les innombrables protocoles de Céline. Merci à vous !

Je remercie aussi tous les membres de l'équipe du CHU de Lille que j'ai eu la chance de côtoyer durant ces 3 ans de thèse et avec qui j'ai eu la chance de travailler sur d'autres projets. Je peux citer Romain Thomas, Loïc Danjoux et Jean-Baptiste Davion, mais aussi à bien d'autres qui se reconnaîtront. Vous faites tous un travail remarquable auprès des patients et j'ai été honoré de partager ce quotidien à vos côtés !

Je souhaite remercier la Société Francophone Posture Équilibre et Locomotion qui m'a accordé, dès le début de mon doctorat, une bourse sur projet. Cette reconnaissance a constitué un premier soutien concret et a marqué mon entrée dans la communauté scientifique, lors de ce qui fut mon premier congrès autour de cette thèse.

Un grand merci à Géraldine et Fred pour leur accompagnement dans l'aventure MT180s, qui m'a permis de découvrir les exigences mais aussi le plaisir de la vulgarisation scientifique en 3 minutes.

Je souhaite également remercier l'ensemble des patients qui ont accepté de participer, de près ou de loin, à cette recherche et sans qui, ces travaux n'auraient jamais pu voir le jour. Leur disponibilité et leur bonne volonté ont rendu ce travail possible. J'espère sincèrement que les résultats de ces études contribueront, même modestement, à améliorer leur quotidien et celui de nombreux autres patients à l'avenir.

Je terminerai en remerciant l'ensemble de mes proches, mes amis, ma famille et ma conjointe, qui m'ont soutenu, aidé à avancer et parfois à décrocher autour d'un petit verre lorsque c'était nécessaire. Merci pour les relectures, les conseils ou les petits plats. Merci également à tous ceux qui n'ont jamais manqué de me rappeler tout au long de mon doctorat, avec humour, que malgré mon âge, j'étais encore toujours étudiant.

Table des matières

Résumé	i
Remerciements	iii
Table des figures	viii
Liste des tableaux	x
Liste des abréviations	xi
Avant-propos	1
1 Les neuropathies périphériques démyélinisantes	3
1.1 Bases anatomiques et physiologiques du système nerveux périphérique .	3
1.1.1 Structure d'un nerf périphérique	3
1.1.2 Transmission et rôle de la myéline	3
1.1.3 Altérations de la myéline : conséquences électrophysiologiques et fonctionnelles	4
1.2 Définition et classification des neuropathies périphériques	6
1.2.1 Classification physiopathologique : Axonales vs démyélinisantes	6
1.2.2 Classification étiologique : Héréditaires vs acquises	7
1.2.3 Critères d'évaluation d'une neuropathie	8
1.3 Neuropathie acquise : La Polyradiculonévrite Inflammatoire Démyélinisante Chronique	10
1.3.1 Définition et classification	10
1.3.2 Critères diagnostiques	11
1.3.3 Physiopathologie de la PIDC	11
1.3.4 Présentation clinique	12
1.3.5 Prise en charge thérapeutique	13
1.4 Neuropathie héréditaire : La maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A	15
1.4.1 Définition générale	15
1.4.2 Physiopathologie de la CMT1A	16
1.4.3 Données électrophysiologiques	16
1.4.4 Présentation clinique	18
1.4.5 Retentissement fonctionnel	19
1.5 CMT1A et PIDC : défis du diagnostic différentiel	21
1.5.1 Similitudes cliniques et pièges diagnostiques	21
1.5.2 Vers des marqueurs fonctionnels différentiels	23
2 L'équilibre postural statique et dynamique dans les neuropathies démyélinisantes	25
2.1 L'équilibre postural statique	25
2.1.1 Intégration multisensorielle impliquée dans la régulation posturale	25

2.1.2	L'équilibre postural statique : principes biomécaniques et adaptatifs	29
2.2	L'équilibre postural dynamique : la locomotion	34
2.2.1	Biomécanique de la locomotion	34
2.2.2	Contribution des systèmes sensoriels à la marche	35
2.2.3	Paramètres spatio-temporels, cinématiques et cinétiques de la marche	36
2.3	Impact des neuropathies périphériques démyélinisantes	40
2.3.1	Impact sur l'équilibre statique	40
2.3.2	Impact sur la marche	44
2.4	Hypothèse et objectifs	46
3	Matériels et Méthodes	47
3.1	Recrutement et Population	47
3.1.1	Population et critères d'éligibilité	47
3.1.2	Scores cliniques	49
3.2	Plan expérimental et dispositifs	51
3.2.1	Plan expérimental	51
3.2.2	Dispositifs	52
3.2.3	Posturographie statique	52
3.2.4	Analyse de la marche	55
3.3	Variables analysées	56
3.3.1	Analyse de l'équilibre statique	56
3.3.2	Analyse de la marche	58
3.4	Traitement des données et analyses statistiques	60
4	Résultats	62
4.1	Projet 1 - Postural balance and visual dependence in patients with demyelinating neuropathies differ between acquired and hereditary etiologies	62
4.1.1	Abstract	63
4.1.2	Introduction	64
4.1.3	Materials and Methods	65
4.1.4	Results	67
4.1.5	Discussion	71
4.1.6	Conclusion	74
4.1.7	Résumé des principaux résultats	75
4.2	Projet 2 - Compensation of postural control in demyelinating neuropathies : better visual integration in CMT1A than in CIDP	76
4.2.1	Abstract	77
4.2.2	Introduction	77
4.2.3	Methods	80
4.2.4	Results	84
4.2.5	Discussion	88
4.2.6	Conclusion	92
4.2.7	Résumé des principaux résultats	93

4.3	Projet 3 - Gait parameter alterations under dual-task conditions in patients with acquired and hereditary peripheral neuropathies	94
4.3.1	Abstract	95
4.3.2	Introduction	96
4.3.3	Methods	97
4.3.4	Results	100
4.3.5	Discussion	104
4.3.6	Conclusion and clinical perspectives	109
4.3.7	Résumé des résultats principaux	110
5	Discussion	111
5.1	Équilibre statique : rappel des résultats principaux	112
5.1.1	Projet 1 : Équilibre statique et dépendance visuelle	112
5.1.2	Projet 2 : Équilibre statique et perturbations	112
5.1.3	Pistes émergentes issues des résultats de ces deux projets	112
5.2	Équilibre dynamique : rappel des résultats principaux	114
5.2.1	Projet 3 : La marche en double tâche	114
5.2.2	Pistes émergentes issues des résultats du projet 3	115
5.3	Confirmation des hypothèses de travail	118
5.4	Perspectives cliniques et rééducatives	118
5.4.1	Visée diagnostique : différenciation fonctionnelle	118
5.4.2	Visée rééducative : Individualisation de la prise en charge selon l'étiologie	120
5.5	Limites	122
5.6	Perspectives de recherches futures	123
5.7	Conclusion générale	124
A	Échelle ONLS	125
B	Autoquestionnaire RODS	126
C	Échelles d'évaluations cliniques	127
D	ENMG	129
E	Article 1 – Supplementary Data	131
F	Article 2 – Supplementary Data	133
	Bibliographie	136

Table des figures

1.1	Coupe longitudinale de fibres nerveuses myélinisées (adaptation de « Caractérisation d'un tissu à partir d'une image - Le système nerveux périphérique », 2014)	4
1.2	Représentation du processus de démyélinisation d'un nerf (FERRER, 2025)	5
1.3	Gènes responsables de la CMT (adapté de (REILLY, 2007))	15
1.4	Apparence typique en forme de «bouteille de champagne inversée» d'un membre inférieur d'un patient CMT1A (adapté de REILLY, 2007). Déformations du pied de différentes sévérités, avec voûtes plantaires et orteils en marteau (adapté de PAREYSON et MARCHESI, 2009)	18
2.1	Représentation schématique du complexe musculo-tendineux (a) dans lequel sont localisés les fuseaux neuromusculaires (b) et les organes tendineux de Golgi (c) (REMAUD, 2007)	27
2.2	Schéma du système vestibulaire de l'oreille interne (Adapté de PFEIFFER et al., 2014).	28
2.3	Déplacements du centre des pressions (A) et représentation de la base de support (B) (BONNET et al., 2016)	30
2.4	Stratégies posturales en pendule inversé. Décrites et adaptées de HORAK et NASHNER, 1986	31
2.5	Représentation d'un cycle de marche, adapté de PERRY, 1992.	35
2.6	Stratégies de hanche adoptées par les PIDC, adapté de RINALDUZZI et al., 2016	41
3.1	Distribution de l'âge dans les groupes PIDC et CMT1A	48
3.2	Représentation schématique du dispositif expérimental d'analyse de la posture et de la marche.	53
3.3	Système de vibrateurs portatif installés sur les tendons d'Achille	54
3.4	Schéma descriptif de la tâche visuelle (perturbations visuelles)	55
3.5	Représentation du CoP et de ses variables d'intérêt	57
3.6	Descriptifs des paramètres de clearance du pied durant les cycles de marche	59
3.7	Flowchart des répartitions des patients en fonction des thématiques abordées	60
4.1	Descriptive box plots of Romberg Quotient for Area and Velocity.	69
4.2	Descriptive plots of Velocity [A], Area [B], Anteroposterior sway [C] and Mediolateral sway [D] in open and closed eyes conditions.	71
4.3	Description of experimental tasks and center of pressure.	82
4.4	Descriptive plots of post-hoc tests for CoP-area [A], CoP-AP [B], CoP-ML [C] and CoPv [D] versus Standard condition in Visual Tracking task	86
4.5	Vertical displacement and velocity profiles during one cycle : highlighting FC, HCl, and Peak Toe Velocity Events (in dashed lines).	99
4.6	Foot clearance profiles under single-task and dual-task walking conditions.	106
D.1	Catégorisation du diagnostic (Adapté de VAN DEN BERGH et al., 2021)	129
D.2	Critères de conduction nerveux motrice (Adapté de VAN DEN BERGH et al., 2021)	130

- F.1 Descriptive plots of post-hoc tests for CoP-area [A], CoP-AP [B], CoP-ML [C] and CoPv [D] versus Standard condition in **Dual cognitive task**. . . 135
- F.2 Descriptive plots of post-hoc tests for CoP-area [A], CoP-AP [B], CoP-ML [C] and CoPv [D] versus Standard condition in **Proprioceptive task**. . . 135

Liste des tableaux

1.1	Classification des fibres nerveuses sensorielles périphériques selon le diamètre, la myélinisation et la vitesse de conduction (adapté de KANDEL, 2013)	3
1.2	Récapitulatif comparatif entre la CMT1A et la PIDC	22
2.1	Seuils de vitesse de marche définissant une marche lente à risque (Adapté de VERGHESE et al., 2013)	37
2.2	Paramètres stabilométriques rapportés dans la littérature selon le type de population	42
2.3	Comparaison des paramètres stabilométriques entre sujets sains et neuropathies démyélinisantes	43
3.1	Données démographiques et anthropométriques de la population totale recrutée	48
3.2	Présentation clinique de la population totale recrutée	49
3.3	Cotation du score MRC-10	50
3.4	Cotation du score d'ataxie	51
4.1	Anthropometric, and Clinical Data for the CIDP and CMT1A Groups. .	68
4.2	Romberg Quotient in CIDP and CMT1A groups	68
4.3	Posturography findings in CIDP and CMT1A in eyes open and eyes closed conditions	70
4.4	Anthropometric and clinical data for CIDP and CMT1A groups	85
4.5	Posturographic Data in CIDP and CMT1A Patients under Various Conditions	87
4.6	Demographic, clinical, and functional characteristics of participants with CIDP and CMT1A	100
4.7	Descriptive statistics of gait and balance parameters : mean and 95% confidence interval for CIDP and CMT1A groups across walking conditions	103
5.1	Synthèse des résultats par projet d'étude	117
E.1	Supplementary data 1 : Electrophysiological characteristics of CIDP and CMT1A patients	131
E.2	Supplementary data 2 : Nerve conduction data	132
F.1	Postural Sway Parameters Acquired at 1000 Hz and Processed with a 10 Hz Low-Pass Filter	133
F.2	Electrophysiological characteristics of patients with CIDP and CMT1A	134

Liste des abréviations

6MWT	Six-Minute Walk Test
AP	Antéro-postérieur
BMI / IMC	Body Mass Index / Indice de masse corporelle
BOS	Base de support
CIDP / PIDC	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique
CERV	Cervical marker
CMAP	Compound Muscle Action Potentials
CMT	Charcot-Marie-Tooth
CMT1A	Charcot-Marie-Tooth de type 1A
CMT2	Charcot-Marie-Tooth de type 2
CoM	Centre de masse
CoP	Centre des pressions
CoPX	Déplacement du centre des pressions sur l'axe X
CoPY	Déplacement du centre des pressions sur l'axe Y
CPP	Comité de protection des personnes
DADS	Distal Acquired Demyelinating Symmetric neuropathy
DT	Dual Task
EFNS/PNS	European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society (Guideline 2021)
ENMG	Électroneuromyogramme
FC	Foot Clearance
FCpic / FCpeak	Foot Clearance pic (hauteur maximale du pied)
IVIg	Immunoglobulines intraveineuses
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment disability scale
LASI	Left anterior superior iliac spine marker
LSHO	Left shoulder marker
ML	Médiolatéral
MRC	Medical Research Council (muscle strength grading scale)
PMP22	Peripheral Myelin Protein 22
PoNe	Protocole Posture Neuropathie
PT	Proprioceptive Task
RASI	Right anterior superior iliac spine marker
RODS	Rasch-built Overall Disability Scale

RMS	Root Mean Square
RQ	Romberg Quotidien
RSHO	Right shoulder marker
SN	Système Nerveux
SNAP	Sensory Nerve Action Potentials
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
TUG	Time Up and Go test
VCN	Vitesse de conduction nerveuse
VCNM	Vitesse de conduction nerveuse motrice
VT	Visual Tracking task
YO	Yeux ouverts
YF	Yeux fermés

Avant-propos

Ce travail de thèse s'inscrit dans une démarche qui vise à mieux comprendre les atteintes posturo-locomotrices liées aux neuropathies périphériques démyélinisantes rares. Nous nous sommes intéressés, en particulier à deux neuropathies démyélinisantes emblématiques : la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A). Ces deux pathologies, l'une acquise (PIDC) et l'autre héréditaire (CMT1A), partagent des manifestations cliniques communes tout en se distinguant par leur mécanisme physiopathologique et leur évolution temporelle. Leur proximité clinique rend la différenciation parfois complexe ce qui peut amener des difficultés de diagnostic. Mais leur évolution temporelle distincte, avec un impact réel sur le plan fonctionnel qui diffère d'une pathologie à l'autre, laisse entrevoir la possible mise en place de mécanismes compensateurs spécifiques à la pathologie sous-jacente.

L'exploration de ces mécanismes compensateurs pourrait permettre d'éclairer le diagnostic fonctionnel mais aussi d'améliorer la prise en charge rééducative.

C'est tout l'enjeu de cette recherche qui a été menée dans le cadre du protocole PoNe (Posture Neuropathie, CHU de Lille, NCT04154540) et qui repose une approche combinant l'analyse de l'équilibre statique, de la modulation sensorielle du contrôle postural et de la marche.

L'objectif principal était d'identifier des marqueurs fonctionnels différenciateurs entre neuropathies héréditaires et acquises, en mettant en lumière les stratégies adaptatives mobilisées par les patients.

Ce travail est construit sur la base de trois approches méthodologiques, que nous appellerons "projet" durant l'ensemble de ce manuscrit. Ces trois projets ont fait l'objet de trois publications.

Le premier projet a exploré l'impact de la privation visuelle sur l'équilibre postural statique des patients et a donné lieu à un article intitulé "***Postural balance and visual dependence in patients with demyelinating neuropathies differ between acquired and hereditary etiologies***", publié dans la *Revue Neurologique* (Elsevier, 2024).

La second projet s'est appuyé sur une exploration plus fine des perturbations sensorielles et cognitives, aboutissant à l'article "***Compensation of postural control in demyelinating neuropathies : better visual integration in CMT1A than in CIDP***", publié dans *Neurodegenerative Diseases* (Karger, 2025).

Enfin, le troisième projet s'est intéressé à l'impact de chaque pathologie sur la marche en condition écologique et aux effets subséquents de la double tâche cognitive, conduisant à

l'article "***Gait parameters alterations under dual-task conditions in patients with acquired and hereditary peripheral neuropathies***" a été soumis dans *European Journal of Neurology* et est actuellement en révision.

Pour présenter ce travail de thèse, nous ferons dans un premier temps un état des lieux sur les neuropathies démyélinisantes et les bases biomécaniques du contrôle postural et locomoteur. Dans un second temps, nous présenterons la méthodologie générale et spécifique des trois projets, dont les résultats seront enfin analysés et discutés au regard des pistes émergentes et des perspectives cliniques et rééducatives.

Chapitre 1 : Les neuropathies périphériques démyélinisantes

1.1 Bases anatomiques et physiologiques du système nerveux périphérique

1.1.1 Structure d'un nerf périphérique

Un nerf périphérique se présente comme un ensemble de fibres nerveuses regroupées en faisceaux, entourées par du tissu conjonctif et accompagnées de vaisseaux sanguins. Ces fibres comprennent des axones, de taille variable, issus de neurones sensoriels ou moteurs. Ces axones sont étroitement associés à des cellules de Schwann. Les cellules de Schwann forment, en s'enroulant de manière concentrique autour des axones de gros calibre, une gaine de myéline. À l'inverse, certains axones sont de plus petit calibre : fibres amyéliniques. Une classification des fibres en fonction de leur diamètre, de leur myélinisation et de leur vitesse de conduction a été proposée (Tableau 1.1). Ainsi, l'ensemble du trajet axonal dans un nerf périphérique est étroitement associé à des cellules de Schwann, myélinisantes ou non et qui jouent un rôle central dans la transmission du message nerveux.

TABLE 1.1 – Classification des fibres nerveuses sensorielles périphériques selon le diamètre, la myélinisation et la vitesse de conduction (adapté de KANDEL, 2013)

	Muscle nerve	Cutaneous nerve	Fiber diameter (μm)	Conduction velocity (m/s)
Myelinated				
Large diameter	I	A α	12–20	72–120
Medium diameter	II	A β	6–12	36–72
Small diameter	III	A δ	1–6	4–36
Unmyelinated	IV	C	0.2–1.5	0.4–2.0

1.1.2 Transmission et rôle de la myéline

La propagation de l'influx nerveux et sa vitesse le long des axones dépend fortement de la présence ou non d'une gaine de myéline. Dans les fibres amyéliniques, l'influx nerveux ou potentiel d'action se propage de manière continue le long de la membrane axonale, en activant

successivement des canaux ioniques tout au long de l'axone. Ce mode de conduction, bien que fiable, est relativement lent car l'onde de dépolarisation doit parcourir progressivement la totalité de la fibre.

À l'inverse, dans les fibres myélinisées, l'axone est segmenté par des gaines de myéline isolantes sur la majeure partie de sa longueur et interrompues à intervalles réguliers par les nœuds de Ranvier (Figure 1.1). La myéline agit comme un isolant, en empêchant les fuites de courant ionique à travers la membrane axonale le long des segments internodaux. Cet isolant permet à l'influx nerveux de se propager très rapidement d'un nœud à l'autre sans déperdition. Au niveau des nœuds de Ranvier, la membrane de l'axone est riche en canaux sodiques voltage-dépendants qui s'ouvrent lors de la dépolarisation et génèrent un nouveau potentiel d'action. Le signal nerveux "saute" ainsi de nœud en nœud : on parle de conduction saltatoire.

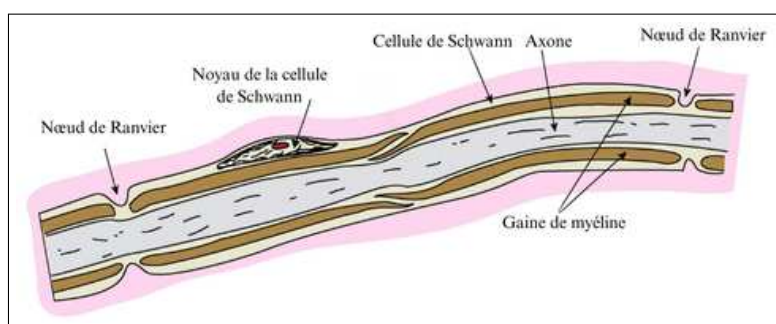


FIGURE 1.1 – Coupe longitudinale de fibres nerveuses myélinisées (adaptation de « Caractérisation d'un tissu à partir d'une image - Le système nerveux périphérique », 2014)

Ce mode de transmission accélère considérablement la vitesse de conduction nerveuse (par un facteur d'environ 10 à 100 par rapport à une fibre non myélinisée de diamètre équivalent) et économise l'énergie du neurone en limitant les entrées ioniques aux seuls nœuds (SALZER, 2015). Outre l'accélération de la conduction nerveuse, la myéline joue également un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité axonale sur le long terme. La gaine de myéline lorsqu'elle est endommagée, comme c'est le cas dans les neuropathies démyélinisantes, entraîne des conséquences à la fois électrophysiologiques et fonctionnelles.

1.1.3 Altérations de la myéline : conséquences électrophysiologiques et fonctionnelles

Une lésion aiguë de la myéline (démyélinisation segmentaire [Figure 1.2]) sur un axone conduit typiquement à un ralentissement marqué de la vitesse de conduction de l'influx nerveux le long de cet axone (KIMURA, 2013). Sur un examen électroneuromyographique, ce

ralentissement se manifeste par une augmentation des latences et une diminution de la vitesse de conduction des potentiels d'action le long du nerf atteint. Si la perte de myéline est focale, l'influx peut même ne plus être en mesure de se propager au-delà de la zone démyélinisée ou fortement dégradé : on parle alors de bloc de conduction. Une perte axonale se traduit par une diminution isolée d'amplitude du potentiel global d'action moteur ou une diminution d'amplitude du potentiel sensitif (PRESTON & SHAPIRO, 2021).

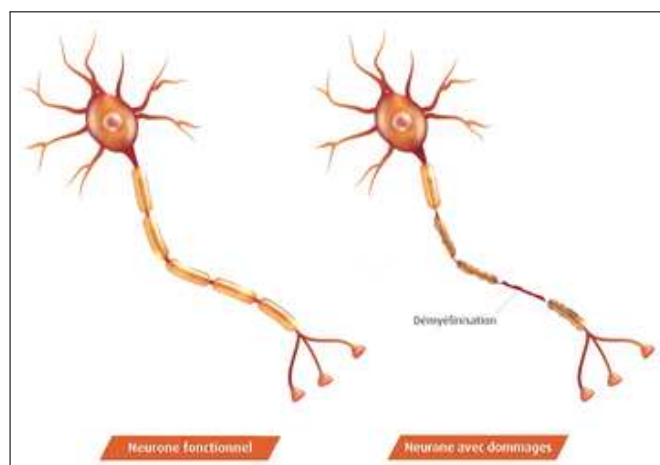


FIGURE 1.2 – Représentation du processus de démyélinisation d'un nerf (FERRER, 2025)

Lorsque l'atteinte myélinique est chronique ou sévère, des dommages secondaires de l'axone peuvent survenir. L'inflammation associée (dans le cas de neuropathies acquises dysimmunitaires) ou les anomalies génétiques de la myéline (dans les neuropathies héréditaires) peuvent entraîner des altérations axonales directes (LEWIS & SUMNER, 1982). L'ensemble de ces mécanismes fait que, dans beaucoup de neuropathies initialement démyélinisantes, on observe avec le temps une dégénérescence axonale secondaire. La dégénérescence axonale secondaire est corrélée aux déficits cliniques moteurs et sensitifs persistants chez les patients (Moss et al., 2021) car les lésions axonales sont irréversibles, ce qui peut expliquer l'installation de séquelles à long terme malgré la remyélinisation partielle ou la compensation fonctionnelle par les fibres intactes.

Pour résumer, la fluidité de la propagation de l'influx nerveux repose sur la gaine de myéline qui enveloppe les axones des fibres nerveuses. Entre chacun des segments myélinisés se situent un nœud, appelé nœud de Ranvier (Figure 1.1). L'influx nerveux ou potentiel d'action voyage de nœud en nœud au travers de la gaine de myéline. Cette gaine de myéline joue un rôle essentiel : c'est elle qui garantit une conduction nerveuse rapide et coordonnée. La gaine de myéline lorsqu'elle est endommagée, comme c'est le cas dans certaines neuropathies démyélinisantes telles que la CMT1A ou la PIDC, entraîne une diminution de la vitesse de transmission. Cette dégradation compromet la réactivité du système moteur face aux stimulations sensorielles, générant un léger retard temporel entre la perception d'une instabilité posturale et l'activation des réponses motrices.

A noter que ce ralentissement de la boucle sensorimotrice entraîne une régulation posturale moins efficace, phénomène encore plus accentué dans les territoires distaux à forte composante proprioceptive (NARDONE et al., 2006).

1.2 Définition et classification des neuropathies périphériques

Les neuropathies périphériques regroupent un ensemble hétérogène d'affections du système nerveux périphérique, se traduisant par une atteinte des nerfs moteurs, sensitifs et/ou autonomes en dehors du cerveau et de la moelle. Elles constituent un problème neurologique fréquent : il est estimé qu'environ 1% de la population générale souffre d'une polyneuropathie chronique, proportion atteignant 7% chez les plus de 65 ans (HANEWINCKEL et al., 2016). Ces affections peuvent toucher un seul tronc nerveux (mononeuropathie), plusieurs nerfs de façon multifocale, ou plus classiquement de façon symétrique et diffuse (polyneuropathie longueur-dépendante). Leur présentation clinique varie selon les fibres atteintes (motrices, sensitives, autonomes), avec typiquement des symptômes mixtes associant engourdissements, faiblesse musculaire et douleurs neuropathiques (HANEWINCKEL et al., 2016).

On retrouve classiquement deux catégories de classification : une classification physiopathologique et une classification étiologique.

1.2.1 Classification physiopathologique : Axonales vs démyélinisantes

Sur le plan physiopathologique, on distingue classiquement deux grands types de neuropathies périphériques en fonction de la structure nerveuse principalement atteinte.

D'une part, les neuropathies démyélinisantes se caractérisent par une atteinte de la gaine de myéline des fibres nerveuses, responsable d'un net ralentissement des vitesses de conduction nerveuse. D'autre part, les neuropathies axonales sont liées à une dégénérescence primaire de l'axone lui-même, entraînant une diminution de l'amplitude des potentiels d'action sans anomalie majeure de la vitesse de conduction (HANEWINCKEL et al., 2016).

L'électroneuromyographie permet ainsi de différencier ces deux mécanismes : les formes démyélinisantes montrent des vitesses de conduction très ralenties (souvent < 75% de la normale) et des blocs de conduction éventuels, tandis que les formes axonales présentent des vitesses relativement préservées mais des signaux de faible amplitude traduisant la perte axonale (CHUNG et al., 2014).

Sur le plan histopathologique, dans les neuropathies démyélinisantes, le processus de démyélinisation est souvent segmentaire et réversible (remyélinisation possible), alors que les neuropathies axonales s'accompagnent d'une dégénérescence irréversible des fibres nerveuses (CASHMAN & HÖKE, 2015).

Il est important de noter que dans la pratique, bon nombre de polyneuropathies, combine à des degrés variés, ces deux processus : une démyélinisation chronique pouvant secondairement léser les axones, et inversement, des atteintes axonales pouvant s'accompagner de remyélinisation segmentaire adaptative. Néanmoins, la distinction entre formes axonales et démyélinisantes reste un marqueur important pour orienter l'étiologie et adapter la prise en charge du patient.

1.2.2 Classification étiologique : Héréditaires vs acquises

Un autre volet majeur de classification repose sur l'origine génétique (héréditaire) ou acquise de la neuropathie. Les neuropathies périphériques héréditaires résultent de mutations génétiques affectant des constituants des nerfs périphériques. Elles comprennent notamment le groupe des neuropathies sensitivo-motrices héréditaires, plus connu sous le nom de maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT). À l'inverse, les neuropathies acquises résultent de processus non héréditaires survenant au cours de la vie. Les causes acquises les plus communes incluent les neuropathies métaboliques, en premier lieu le diabète sucré qui est la cause la plus fréquente de polyneuropathie dans les pays industrialisés (R. A. C. HUGHES, 2002). On retrouve également des étiologies toxiques (alcool chronique, chimiothérapies, toxiques industriels), carencielles (par exemple carence en vitamine B12), infectieuses ou encore dysimmunitaires (syndrome de Guillain-Barré aigu, ou sa forme chronique qu'est la polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique) (SAID, 2007 ; VAN DEN BERGH et al., 2021)

Malgré les progrès des investigations, une proportion non négligeable de polyneuropathies acquises demeure sans cause identifiée, typiquement 20 à 25% des cas, et sont qualifiées d'idiopathiques (HANEWINCKEL et al., 2016). Il convient de souligner que les deux axes de classification (physiopathologique et étiologique) ne sont pas exclusifs mais au contraire se recoupent. Par exemple, une neuropathie périphérique démyélinisante peut être héréditaire, la CMT1A en est une illustration typique, ou au contraire acquise, comme dans la forme chronique inflammatoire (PIDC) ; de même, une polyneuropathie axonale peut résulter d'une mutation génétique (par ex. CMT2) ou de causes acquises (toxicité d'un médicament, diabète, etc.). Cette double classification permet donc de mieux définir chaque entité neuropathique en combinant le mécanisme d'atteinte nerveuse et son contexte d'apparition (génétique, acquise ou métabolique) (PÉREON et al., 2003).

1.2.3 Critères d'évaluation d'une neuropathie

L'évaluation d'une neuropathie périphérique repose sur un ensemble d'outils complémentaires permettant d'objectiver la sévérité de l'atteinte, son évolution et son retentissement fonctionnel (ENGLAND et al., 2009). De manière générale, les critères d'évaluation associent l'examen clinique neurologique, les explorations électrophysiologiques et des échelles standardisées visant à quantifier les déficits moteurs et sensitifs.

Sur le plan clinique, l'examen neurologique recherche une faiblesse musculaire, une amyotrophie, un déficit sensitif (vibratoire, proprioceptif, thermo-algique), ainsi que des anomalies de la marche ou de l'équilibre. Toutefois, la variabilité interindividuelle et la lenteur d'évolution de certaines neuropathies rendent nécessaire le recours à des outils plus sensibles et reproductibles. Dans cette perspective, des tests fonctionnels simples comme le test de marche de 6 minutes (6MWT AGARWALA et SALZMAN, 2020), qui évalue l'endurance à la marche et la capacité d'effort, ou le grip test (ROBERTS et al., 2011), mesurant la force de préhension manuelle, apportent des informations complémentaires sur le retentissement global de la maladie et permettent un suivi longitudinal objectif de la fonction motrice.

Les échelles standardisées permettent d'objectiver l'évolution des déficits et de quantifier l'impact de la neuropathie sur la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne. Parmi les échelles les plus utilisées dans la pratique courante, on retrouve l'Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS GRAHAM, 2006) qui évalue le retentissement fonctionnel des déficits moteurs et sensitifs sur les activités de la vie quotidienne, notée de 0 (absence de limitation) à 12 (handicap sévère). Elle distingue les membres supérieurs (score maximal à 7) et inférieurs (score maximal à 5). Elle est simple d'utilisation et sensible aux variations cliniques (Annexe A) (ALLEN et al., 2021 ; CINTAS et al., 2023 ; RAJABALLY et al., 2024). La Rasch-built Overall

Disability Scale (RODS VAN NES et al., 2011), également largement utilisée (ALLEN et al., 2021 ; CINTAS et al., 2023 ; RAJABALLY et al., 2024 ; SILSBY et al., 2023 ; STINO et al., 2021 ; VAN DEN BERGH et al., 2021), offre une mesure globale du handicap en s'appuyant sur un auto-questionnaire et propose un score global compris entre 0 (handicap maximal) et 48 (absence de limitation). Ce questionnaire permet de couvrir un spectre large de limitations fonctionnelles (Annexe B). Enfin, l'*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment disability score* (INCAT - Annexe C) constitue une autre échelle graduée de 0 (fonction normale) à 8 (atteinte sensitive sévère au niveau de la hanche), qui offre une appréciation globale de l'atteinte sensitif (MERKIES, 2002).

L'intégration conjointe de ces échelles dans l'évaluation clinique fournit une vision plus fine et précise de l'impact des neuropathies sur l'autonomie et la qualité de vie des patients.

Les explorations électrophysiologiques, l'électroneuromyogramme (ENMG) notamment, permettent quant à elles de suivre l'évolution de l'intégrité des nerfs et de la réponse aux thérapeutiques mises en place. Ces explorations ne sont cependant que très peu corrélée à la sévérité de l'atteinte clinique, à l'exception de l'atteinte axonale secondaire souvent associée à des facteurs pronostics défavorables (MATHEY et al., 2015 ; UNCINI et al., 2024). En revanche, des mesures fonctionnelles (force musculaire, vitesse de marche...) peuvent servir de biomarqueurs pour évaluer la progression du handicap au fil du temps (MATHEY et al., 2015 ; SHY, 2004 ; UNCINI et al., 2024).

En résumé, l'intégration d'une approche fonctionnelle aux côtés des considérations anatomopathologiques et étiologiques est cruciale pour une compréhension complète des neuropathies périphériques.

Nous aborderons dans les sections suivantes deux exemples de neuropathies périphériques, l'une héréditaire démyélinisante (CMT1A) et l'autre acquise démyélinisante (PIDC).

1.3 Neuropathie acquise : La Polyradiculonévrite Inflammatoire Démyélinisante Chronique

1.3.1 Définition et classification

La polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique est la neuropathie périphérique auto-immune la plus fréquente (VAN DEN BERGH & RAJABALLY, 2013). Il s'agit d'une atteinte inflammatoire acquise touchant la myéline du nerf périphérique. Elle est considérée comme la forme chronique du syndrome de Guillain-Barré. La prévalence de la PIDC est estimée entre 1 et 9 cas pour 100 000 habitants dans les populations occidentales, elle présente une légère prédominance masculine avec un sexe ratio estimé à 2 :1 (H/F) (FISSE et al., 2020). Elle peut se manifester à tous les âges mais on retrouve tout de même un pic d'incidence entre 40 et 60 ans (MAHDI-ROGERS & HUGHES, 2014; McLEOD et al., 1999).

La PIDC typique se présente classiquement comme une polyneuropathie sensitivo-motrice démyélinisante symétrique, touchant à la fois les segments distaux et proximaux des membres, avec une aréflexie diffuse et évoluant de façon progressive sur une durée supérieure à 8 semaines (VALLAT et al., 2010). Cette forme typique, symétrique et proximo-distale est la plus fréquente des PIDC, elle représente à elle seule plus de 50% des PIDC (DYCK & TRACY, 2018; EFTIMOV & SCHAIK, 2013).

Elle s'oppose à plusieurs formes atypiques, définies par les critères de l'European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society [EFNS/PNS] (VAN DEN BERGH et al., 2021) qui présentent des tableaux cliniques bien distincts (DONEDDU et al., 2019; MATHEY et al., 2015; MENON et al., 2021) :

- Forme multifocale (15%) : le syndrome de Lewis-Sumner; Atteinte asymétrique, multifocale qui prédomine aux membres supérieurs.
- Démyélinisation distale acquise symétrique (DADS) (10%) : prédominance distale et sensitive
- PIDC focale (2%) : limitée à un plexus ou un tronc nerveux
- PIDC motrice pure (<10%) : atteinte exclusivement motrice, symétrique, proximale et distale
- PIDC sensitive pure (10-30%) : atteinte exclusivement sensitive, symétrique, proximale et distale

1.3.2 Critères diagnostiques

Le diagnostic de la PIDC se fait sur un ensemble de critères cliniques, électrophysiologiques et de supports paracliniques (VAN DEN BERGH et al., 2021). Il s'agit d'un diagnostic reposant sur l'addition d'indices en faveur d'un processus démyélinisant périphérique d'origine immunitaire et d'une durée d'évolution minimale de 2 mois (VAN DEN BERGH & RAJABALLY, 2013).

Il faut noter qu'il n'existe pas de test de certitude diagnostique permettant de poser sans ambiguïté le diagnostic de la PIDC (alors que dans la CMT1A, le résultat de la biologie moléculaire, montrera une duplication de PMP22 et sera sans équivoque sur le diagnostic). La confirmation diagnostique repose sur la clinique, confortée par des critères neurophysiologiques de démyélinisation à l'ENMG. Selon les recommandations EFNS/PNS des critères d'évaluation sont définis avec des degrés de certitude variable : possible, probable, définie (VAN DEN BERGH et al., 2010) puis révisés en deux niveaux, PIDC et PIDC possible (VAN DEN BERGH et al., 2021) (Annexe D.1). Il est nécessaire d'obtenir des anomalies de conduction nerveuse caractéristiques d'une démyélinisation dans au moins deux nerfs moteurs différents (Annexe D.2). Ces anomalies comprennent typiquement un ralentissement marqué des VCN, des allongements des latences distales, la présence de blocs de conduction et/ou une dispersion temporelle des potentiels moteurs (DYCK & TRACY, 2018 ; VAN DEN BERGH et al., 2021). En pratique, il existe parfois des patients cliniquement évocateurs qui ne remplissent pas tous les critères électro-diagnostiques stricts. Dans ce cas, la présence de critères de support comme la démonstration d'une réponse favorable aux traitements peuvent permettre de retenir le diagnostic (VAN DEN BERGH et al., 2021).

Parmi les autres critères de soutien, on retrouve principalement la ponction lombaire, l'IRM de plexus et la biopsie nerveuse. Dans les formes chroniques de longue date, la biopsie nerveuse permet d'observer fréquemment des structures en «bulbe d'oignon», résultant d'un processus répété de démyélinisation-remyélinisation et créant un enroulement décompacté de cellules de Schwann autour de l'axone (DYCK & TRACY, 2018). Ces signes ne sont pas spécifiques à la PIDC mais renforcent le diagnostic s'ils sont associés à la clinique. Dans une démarche de diagnostic différentielle, il faut souligner l'importance d'exclure certaines neuropathies dysimmunitaires (neuropathies associées à une gammapathie monoclonale de type MGUS, neuropathie du POEMS syndrome), métaboliques (diabète) ou héréditaires (CMT) peuvent mimer une PIDC.

1.3.3 Physiopathologie de la PIDC

La physiopathologie de la PIDC est complexe et n'est pas entièrement élucidée, mais le caractère auto-immun inflammatoire de l'atteinte est bien établi (VAN DEN BERGH

& RAJABALLY, 2013). Des études de pathologie nerveuse et d'immunologie suggèrent l'intervention conjointe de mécanismes immunitaires à médiation cellulaire et humorale. Sur le plan histologique, on retrouve dans les nerfs atteints des infiltrats inflammatoires endoneuraux comprenant des lymphocytes et des macrophages, ces derniers étant directement impliqués dans la destruction (phagocytose) de la myéline périphérique (DYCK & TRACY, 2018). Ce processus aboutit à une démyélinisation segmentaire multifocale, avec ralentissement de la conduction nerveuse et dégénérescence axonale secondaire. Les macrophages activés, en pénétrant sous la gaine de myéline, détachent et détruisent les lamelles de myéline, expliquant les blocs de conduction et la dispersion temporelle observés à l'ENMG.

Dans la plupart des PIDC typiques, aucune anomalie immunitaire unique n'est identifiée ; la maladie serait plutôt le résultat d'un déséquilibre immunitaire poly-factoriel aboutissant à l'inflammation et à la démyélinisation chronique du système nerveux périphérique (SNP) (processus probablement déclenché chez des individus prédisposés par des facteurs environnementaux ou post-infectieux encore mal déterminés). Cette nature multifactorielle explique en partie l'hétérogénéité de présentation clinique et de réponse au traitement chez les patients PIDC (DALAKAS & MEDSCAPE, 2011).

1.3.4 Présentation clinique

La PIDC débute classiquement de façon insidieuse et subaiguë. Les premiers symptômes, souvent discrets, peuvent consister en des paresthésies distales (fourmillements des pieds et des mains), une sensation de faiblesse musculaire inhabituelle à l'effort, ou un déséquilibre à la marche. Contrairement au syndrome de Guillain-Barré aigu où le déficit s'installe en quelques jours, la PIDC s'aggrave progressivement sur plusieurs semaines ou mois (au minimum 2 mois d'évolution pour définir la chronicité) (VALLAT et al., 2010).

Comme indiqué précédemment, la présentation clinique classique est celle d'une polyradiculoneuropathie sensitivomotrice symétrique touchant initialement les membres inférieurs puis s'étendant aux membres supérieurs, avec un déficit moteur à la fois distal (pied tombant, steppage) et proximal (difficulté à monter les escaliers, à se lever de la chaise). Ce déficit moteur est généralement prédominant par rapport à l'atteinte sensitive, ce qui se manifeste par une faiblesse musculaire des ceintures et des muscles distaux des quatre membres.

D'un point de vue sensitif, on observe un trouble de la sensibilité proprioceptive et vibratoire (atteinte des fibres de gros calibre myélinisées) souvent plus marqué que les troubles thermo-algiques (fibres de petits calibres). Les plaintes classiques des patients se retrouvent au niveau de l'instabilité posturale et de l'instabilité à la marche. Des douleurs neuropathiques

de type brûlures ou crampes peuvent survenir, mais elles sont en général modérées et moins constantes que dans d'autres polyneuropathies (par exemple la neuropathie diabétique ou amyloïde).

Le mode évolutif de la PIDC peut varier d'un patient à l'autre, oscillant entre deux grands schémas. Environ la moitié des patients présentent une évolution chronique progressive lente, avec aggravation continue des déficits sur des mois ou des années en l'absence de traitement (R. HUGHES, 2010; STINO et al., 2021; VALLAT et al., 2010). L'autre moitié suit un cours rémittent par poussées, caractérisé par des phases d'aggravation (poussées subaiguës similaires à des épisodes de rechute) entrecoupées de phases de plateau ou d'amélioration partielle spontanée. Ce mode récurrent peut rendre le diagnostic plus difficile, avec un diagnostic initial de Guillain-Barré.

Si aucun traitement n'est instauré, la plupart des patients accumulent un handicap moteur et sensitif, pouvant conduire à une incapacité à se déplacer sans aide. Néanmoins, à la différence des neuropathies démyélinisantes héréditaires, la PIDC est potentiellement réversible. Les traitements immunomodulateurs permettent, chez une majorité de patients, soit de stabiliser la maladie, soit d'obtenir une amélioration fonctionnelle de celle-ci.

1.3.5 Prise en charge thérapeutique

La PIDC est considérée comme une neuropathie inflammatoire «traitable», car divers traitements immunomodulateurs peuvent ralentir, stopper ou parfois renverser la progression des déficits (BUNSCHOTEN et al., 2019; CINTAS et al., 2023; FISSE et al., 2020; STINO et al., 2021). Trois approches de première ligne sont couramment utilisés : les immunoglobulines polyvalentes, les corticostéroïdes et la plasmaphérèse (échanges plasmatiques). Ces options thérapeutiques ont toutes pour objectif de moduler la réponse immune responsable de la démyélinisation et environ 70-80% des patients atteints de PIDC typique répondent favorablement à au moins l'une de ces interventions (avec une amélioration clinique objective).

Les immunoglobulines intraveineuses (IVIg) constituent les traitements de première instance en raison de leur rapidité d'action (CINTAS et al., 2023; DYCK & TRACY, 2018; VAN DEN BERGH et al., 2021). Administrées à forte dose (2g/kg répartis sur 2 à 5 jours), elles permettent souvent une amélioration en quelques semaines. Ce délai d'action court est précieux, notamment chez les patients très handicapés au moment du diagnostic et pour lesquels une récupération précoce est recherchée. Toutefois, leur effet est transitoire, nécessitant des perfusions régulières pour maintenir les bénéfices (tous les 4 à 6 semaines). L'administration sous-cutanée, devenue une option de plus en plus utilisée, permet une autonomie thérapeutique avec une efficacité équivalente et une meilleure tolérance. Bien que le traitement par IVIg reste

un traitement de première intention, il reste très coûteux et soumis à des pénuries régulières (issus des dons de plasma). Les corticostéroïdes, utilisés par voie orale ou intraveineuse, agissent en réduisant l'inflammation nerveuse. Ils sont efficaces chez une part importante des patients, mais leur utilisation au long cours expose à des effets indésirables invalidants (prise de poids, diabète, ostéoporose, syndrome de cushing lié à l'imprégnation chronique...), ce qui en limite parfois l'usage prolongé (VAN DEN BERGH & RAJABALLY, 2013).

La plasmaphérèse, enfin, consiste à filtrer les auto-anticorps du plasma. Son effet peut être rapide, mais il reste généralement de courte durée. Ce traitement est surtout indiqué en cas de réponse insuffisante aux autres options, ou dans les formes sévères, mais sa mise en œuvre est contraignante (hospitalisation en réanimation ou néphrologie) et moins adaptée au long terme.

La prise en charge au long cours de la PIDC nécessite un suivi régulier et une adaptation thérapeutique personnalisée. Très souvent, un traitement d'entretien prolongé est requis sur plusieurs années. Il convient de réévaluer régulièrement l'état clinique et l'ENMG du patient pour ajuster la fréquence ou la dose des traitements (IVIg ou corticoïdes) de manière à maintenir l'amélioration tout en minimisant les risques. Il faut éviter le sous-dosage (source de rechutes et d'aggravation du handicap) mais aussi le surdosage thérapeutique inutile (exposition à des effets secondaires sans bénéfice additionnel et coût important).

1.4 Neuropathie héréditaire : La maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A

1.4.1 Définition générale

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est la neuropathie périphérique héréditaire la plus fréquente (SZIGETI & LUPSKI, 2009), elle représente une prévalence variable estimée de 9,7 à 82,3 pour 100 000 habitants (BARRETO et al., 2016). La CMT est une neuropathie sensitivomotrice à différents modes de transmission (autosomique dominante, autosomique récessive et liée à l’X), et classée selon la vitesse de conduction nerveuse motrice en 3 types : démyélinisants, axonaux ou intermédiaires. Les formes CMT1 sont démyélinisantes quand les formes CMT2 sont axonales. Il existe actuellement plus de 120 gènes identifiés responsables de la CMT (Figure 1.3) (JUNEJA et al., 2019 ; PAREYSON & MARCHESI, 2009).

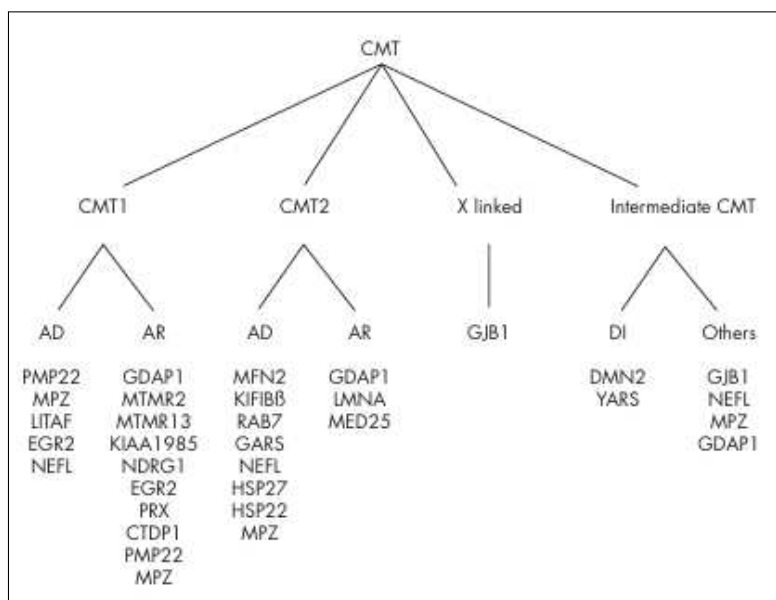


FIGURE 1.3 – Gènes responsables de la CMT (adapté de (REILLY, 2007))

La CMT1A est la forme la plus commune de CMT démyélinisante autosomique dominante (BOERKOEL et al., 2002 ; KRAMARZ & ROSSOR, 2022). Elle représente à elle seule 40-50% des cas de CMT et environ 70-90 % des CMT de type 1 (BOERKOEL et al., 2002 ; KRAMARZ & ROSSOR, 2022 ; PAREYSON & MARCHESI, 2009). Sa prévalence est estimée entre 1 à 5 pour 100 000 habitants dans les pays occidentaux (PAREYSON & MARCHESI, 2009). Sur le plan génétique, la CMT1A résulte d’une duplication d’environ 1,5 Mb sur le chromosome 17p11.2, englobant le gène PMP22 codant la protéine périphérique de la myéline 22 (LUPSKI et al., 1991). Cette anomalie génétique conduit à une surexpression de PMP22 à l’origine de la pathologie. Cliniquement, l’affection débute généralement dans l’enfance ou l’adolescence, le

plus souvent avant l'âge de 20 ans (BIROUK, 1997 ; THOMAS, 1997). La CMT1A se caractérise par une évolution lentement progressive, n'altérant pas l'espérance de vie et compatible avec une longue autonomie fonctionnelle dans bien des cas.

1.4.2 Physiopathologie de la CMT1A

La physiopathologie de CMT1A est dominée par une démyélinisation chronique liée à la surexpression de PMP22 dans le système nerveux périphérique. La duplication du gène PMP22 entraîne un excès d'expression de la protéine PMP22 dans les cellules de Schwann, perturbant la formation et le maintien de la gaine de myéline (HERTZOG & JACOB, 2023). Cette protéine est essentielle à la structure du nerf myélinisé, et son surdosage induit une instabilité de la myéline : il en résulte une démyélinisation progressive des fibres nerveuses périphériques, avec des épisodes répétés de démyélinisation et remyélinisation anormale.

Secondairement, cette atteinte chronique de la myéline conduit à une souffrance axonale : une perte axonale « secondaire » est fréquemment observée au cours de l'évolution, contribuant aux déficits irréversibles (LEE et al., 2014).

Les altérations myéliniques et axonales peuvent se manifester précocement : elles induisent dès le jeune âge un ralentissement diffus de la conduction nerveuse, détectable dès l'enfance (LUPSKI et al., 1991 ; THOMAS, 1997). En effet, il a été montré que la diminution des vitesses de conduction est pleinement établie et mesurable cliniquement dès l'âge d'environ 2 ans (GARCÍA et al., 1998). Cependant une grande hétérogénéité reste présente et les débuts sont parfois plus tardifs, rendant le diagnostic plus difficile (DAVION et al., 2022).

Les études neuropathologiques montrent classiquement des signes de démyélinisation et remyélinisation chronique (formation de "*bulbes d'oignon*" autour des axones), témoignant des tentatives de réparation par les cellules de Schwann malgré l'expression aberrante de PMP22 (NODERA, 2004). L'ensemble de ces mécanismes, démyélinisation génétique primaire et dégénérescence axonale secondaire, expliquent le phénotype sensitivo-moteur lentement progressif de la CMT1A.

1.4.3 Données électrophysiologiques

L'ENMG dans la CMT1A révèle un profil typique de neuropathie démyélinisante diffuse. Le signe principal est un ralentissement uniforme des vitesses de conduction nerveuse motrice sur l'ensemble des nerfs examinés (TOMASELLI et al., 2024). Typiquement, la vitesse de conduction motrice (VCNM) du nerf médian est très abaissée, souvent de l'ordre de 15 à 30 m/s (normale $\approx$ 50-60 m/s), et reste presque toujours inférieure à $\approx$ 38 m/s chez l'adulte (KAKU

et al., 1993 ; KRAMPITZ et al., 1998). Ce ralentissement est homogène entre les différents nerfs et segments, reflétant une démyélinisation diffuse et non des lésions focalisées (GARCÍA et al., 1998).

Outre le ralentissement des vitesses, on observe généralement une réduction marquée de l'amplitude des potentiels d'action sensitifs distaux. En raison de la démyélinisation et d'une atteinte axonale secondaire, les potentiels d'action des nerfs sensoriels distaux, par exemple au niveau des jambes, sont souvent très diminués voir abolis, particulièrement aux membres inférieurs (BIROUK, 1997 ; VERHAMME et al., 2004). Cela traduit la perte des fibres sensibles de large diamètre, fréquente dans la CMT1A évoluée.

Un point important est l'absence classique de bloc de conduction sur les ENMG des patients CMT1A par rapport à ce qui est observé dans la PIDC en lien avec la démyélinisation focale (KANG et al., 2013). Cependant, il existe des pièges diagnostics avec des CMT qui se présentent avec des blocs de conduction, ce qui concourt à l'errance diagnostique (MACHADO et al., 2023 ; SCELSA, 2010).

1.4.4 Présentation clinique



FIGURE 1.4 – Apparence typique en forme de «bouteille de champagne inversée» d'un membre inférieur d'un patient CMT1A (adapté de REILLY, 2007). Déformations du pied de différentes sévérités, avec voûtes plantaires et orteils en marteau (adapté de PAREYSON et MARCHESI, 2009)

La CMT1A se manifeste cliniquement par une atteinte sensitivomotrice distale, symétrique et lentement progressive. Comme vu précédemment, les premiers symptômes surviennent souvent dans l'enfance : l'enfant peut présenter un retard de marche puis une démarche instable avec steppage, des chutes fréquentes ou une difficulté à courir, en raison d'une faiblesse des muscles péroniers et des fléchisseurs dorsaux du pied (van PAASSEN et al., 2014).

Classiquement, on observe une amyotrophie bilatérale des jambes touchant particulièrement les muscles distaux (loges antéro-latérales de la jambe), ce qui confère l'aspect de jambes en «bouteille de champagne inversée» par contraste entre tiers proximal de la jambe relativement préservé et les pieds amyotrophiés (SHY, 2004) (Figure 1.4). Les membres supérieurs sont moins précocement atteints, mais une faiblesse des muscles intrinsèques des mains peut apparaître avec l'âge, entraînant une diminution de la dextérité digitale (VIDELER et al., 2008). Le déficit moteur est symétrique et prédomine en distal : extension du pied et des orteils (entraînant un pied tombant), éversion du pied, et plus tard extension des doigts.

Outre la faiblesse musculaire, des déformations musculo-squelettiques peuvent se développer à cause des déséquilibres musculaires chroniques (Figure 1.4). Le pied creux varus est particulièrement évocateur : il est retrouvé chez jusqu'à 60-90% des patients CMT1A (BIENFAIT et al., 2006), souvent dès l'adolescence, avec des orteils en griffe associés. Cette

déformation résulte de la prédominance des muscles fléchisseurs plantaires et inverseurs (relativement épargnés) sur les muscles extenseurs et éverseurs affaiblis.

Sur le plan sensitif, les symptômes sont souvent moins marqués et plus subtiles (HARDING & THOMAS, 1980). Les patients peuvent noter des engourdissements ou picotements des pieds et des mains, mais la plainte sensitive est souvent modeste et peut passer inaperçue dans l'enfance (SZIGETI & LUPSKI, 2009). L'examen retrouve toutefois un déficit sensitif distal objectif, touchant en particulier la sensibilité proprioceptive et vibratoire (fibres $A\beta$) au niveau des pieds. La diminution de la sensibilité profonde des membres inférieurs contribue aux troubles de l'équilibre statique et dynamique observés dans la CMT1A (SHY et al., 2005). En revanche, la sensibilité thermo-algésique (fibres faiblement myélinisées et amyéliniques de petit calibre $A\delta$ et C) est peu affectée, et la douleur neuropathique n'est pas un symptôme majeur dans la plupart des cas - même si des douleurs musculo-squelettiques ou crampes peuvent exister et qu'une étude a rapporté que jusqu'à 55-70% des patients CMT1A décrivent des douleurs chroniques modérées (RIBIERE et al., 2012).

L'évolution clinique de CMT1A est lentement progressive sur des années ou décennies. La progression insidieuse permet souvent aux patients de mettre en place des compensations efficaces, si bien que la maladie peut être pendant longtemps non détectée avec une marche peu perturbée. Beaucoup de patients conservent une autonomie de marche complète à l'âge adulte et certains gardent une mobilité sans aide jusqu'à un âge avancé, en particulier dans les formes peu sévères (SHY, 2004). Il existe néanmoins une variabilité interindividuelle importante : même au sein d'une même famille, on peut observer des degrés de handicap différents à âge égal, reflétant l'influence de facteurs modificateurs génétiques ou environnementaux (S. M. KIM et al., 2015).

En résumé, la présentation clinique typique associe une atteinte sensitivo-motrice distale (longueur-dépendante) symétrique avec déformation en pieds creux et aréflexie achilléenne et une progression lente avec aggravation graduelle des symptômes.

1.4.5 Retentissement fonctionnel

Le handicap fonctionnel induit par la CMT1A est très variable et dépend de l'âge du patient, de son activité et des stratégies d'adaptation mises en place. Dans l'enfance, malgré le déficit neurologique objectivable, de nombreux patients restent bien compensés avec une vie quasi normale hormis quelques limitations (par ex. difficulté à pratiquer du sport de haut niveau, grimper à la corde. . .). À l'âge adulte, certains patients conservent un statut fonctionnel quasi autonome, tandis que d'autres peuvent nécessiter des aides à la marche

(orthèses de cheville, cannes) voire, dans des cas plus sévères ou tardifs, un fauteuil roulant pour les longues distances.

Par ailleurs, le handicap perçu par le patient n'est pas toujours corrélé à la sévérité des anomalies électrophysiologiques. En effet, on constate une discordance fréquente entre le degré de démyélinisation (ralentissement des vitesses) et l'atteinte fonctionnelle clinique. Il s'agit principalement du degré de perte axonale qui conditionne le déficit fonctionnel : les réductions d'amplitude des CMAP¹ (témoignant de la dégénérescence axonale) corréleront significativement avec la faiblesse musculaire et le handicap moteur, alors que les vitesses de conduction (ralenties de façon uniforme chez tous les patients) ne corréleront pas avec la gravité clinique (Y. H. KIM et al., 2012).

En pratique, le **retentissement fonctionnel** de la CMT1A se traduit surtout par une gêne à la marche (steppage, fatigabilité à la marche prolongée, difficultés sur terrains irréguliers), des troubles de l'équilibre avec risque accru de chutes, et une diminution de la dextérité manuelle fine. Les **risques de chute et d'instabilité posturale** sont bien documentés : plus de 86% des patients atteints de CMT rapportent des chutes ou «quasi-chutes» régulières dans la vie quotidienne, principalement attribuée à une faiblesse de la cheville ou du genou entraînant des trébuchements (RAMDHARRY et al., 2018).

Le handicap fonctionnel peut également s'exprimer par une fatigue marquée à l'effort : environ 60% des patients adultes CMT1A se plaignent d'une fatigue importante (van PAASSEN et al., 2014), liée à la fois à l'effort accru nécessaire pour compenser la faiblesse musculaire et à la dégradation axonale.

En résumé, le retentissement de la CMT1A varie d'un sujet à l'autre, allant d'une gêne minime à un handicap moteur important. Il dépend de la sévérité intrinsèque de la neuropathie, de l'âge et du mode de vie du patient, mais aussi de sa capacité d'adaptation et de compensation au fil du temps.

1. Le potentiel d'action musculaire composé (CMAP) constitue un paramètre essentiel dans l'exploration du système neuromusculaire. Il correspond à la réponse électrique globale produite par un ensemble de fibres musculaires lorsqu'un nerf périphérique est stimulé.

1.5 CMT1A et PIDC : défis du diagnostic différentiel

1.5.1 Similitudes cliniques et pièges diagnostiques

La neuropathie héréditaire de type CMT1A (due à la duplication PMP22) est classiquement considérée comme une maladie démyélinisante chronique d'apparition précoce et familiale. Or des cas sporadiques (sans antécédents familiaux identifiés) peuvent mimer cliniquement une PIDC (ALLEN, 2020; CAMPAGNOLO et al., 2020; HAUW et al., 2021). Les deux entités partagent des signes cliniques communs (Tableau 1.2), rendant le diagnostic différentiel délicat. Les études récentes mettent en évidence les limites actuelles du diagnostic (ALLEN, 2020; CAMPAGNOLO et al., 2020), même dans les centres experts (HAUW et al., 2021) : en l'absence d'histoire familiale, l'apparition à l'âge adulte et une progression insidieuse de la faiblesse peuvent masquer une étiologie génétique.

Parmis les difficultés diagnostiques, citons :

- **Absence d'antécédents familiaux** : Le manque de données familiales connues oriente souvent vers un diagnostic de neuropathie acquise, ce qui retarde la recherche génétique. Hauw et ses collaborateurs (2021) ont montré que sur un panel de 1104 patients diagnostiqués PIDC, 3,2% ont été finalement reconnus CMT après bilan génétique (HAUW et al., 2021).
- **Signes cliniques et électrophysiologiques similaires** : La CMT1A et la PIDC peuvent partager des présentations cliniques similaires ; une faiblesse motrice, des paresthésies distales, un ralentissement des VCNM. Les blocs sont plus évocateurs de PIDC mais peuvent être retrouvés dans les CMT (MACHADO et al., 2023 ; SCELISA, 2010).
- **Mauvaise interprétation de la réponse au traitement** : La perception subjective d'une amélioration clinique est souvent considérée à tort comme une réponse positive aux traitements immunomodulateurs et faussement évocateur d'une maladie auto-immune. Campagnolo et al. ont rapporté que 4 des 9 patients dans leur cohorte génétique traitée initialement comme PIDC avaient bénéficié d'une réponse partielle aux immunothérapies (CAMPAGNOLO et al., 2020).

TABLE 1.2 – Récapitulatif comparatif entre la CMT1A et la PIDC

Caractéristiques	CMT1A	
Nature / étiologie	Neuropathie héréditaire démyélinisante (duplication PMP22)	Neuropathie acquise inflammatoire
Antécédents familiaux	Présents sauf cas sporadiques	Absents
Âge de début typique	Enfance ou adolescence	Âge adulte (souvent > 40 ans)
Mode d'installation	Progression lente et insidieuse sur des années	Début subaigu (quelques semaines/rémissions)
Faiblesse motrice	Distale prédominante, symétrique (muscles péroniers, pied tombant). Atrophie des jambes. Faiblesse proximale minime sauf formes sévères	Distale et proximale , souvent asymétrique. Faiblesse plus généralisée
Atteinte sensitive	Polyneuropathie distale en « chaussettes » et « gants ». Signes souvent peu marqués . Ataxie sensorielle rare	Atteinte des grosses fibres sensitive prédominante. Atteinte d'emblée (paresthésies). Atteinte proximale
Réflexes ostéotendineux	Abolis ou diminués (aréflexie achilléenne constante)	Abolis ou diminués (aréflexie achilléenne)
Déformations orthopédiques	Fréquentes : pieds creux, orteils en griffes, scoliose (forme infantile)	Absentes
Électrophysiologie (ENMG)	Démélinisation diffuse et homogène : ralentissements uniformes, pas de bloc de conduction ni dispersion marquée. Atteinte symétrique	Démélinisation segmentaire : ralentissements temporels, ralentissements multifocaux
Liquide céphalo-rachidien	Protéinorachie normale (pas de dissociation albumino-cytologique)	Hyperprotéinorachie iso ou hétérogène (des cas)
Traitement & évolution	Aucun traitement curatif. Aucun effet des immunothérapies. Évolution lente sur des décennies	Immunomodulateurs efficaces (corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses, plasmaphérèses). Stabilisateurs de la fonction motrice possibles

Globalement, ces difficultés diagnostiques aboutissent à une proportion importante de CMT1A confondus avec des PIDC. Il a été souligné que plus de la moitié des patients étiquetés «PIDC» aux Etats-Unis n'étaient possiblement pas atteint de PIDC (ALLEN, 2020) et recevaient donc des traitements coûteux pour rien. Le surdiagnostic de la PIDC entraîne donc des conséquences cliniques et économiques majeures :

- **Surtraitement et coût** : En France, le traitement par immunoglobuline est estimé à 130€ par kilo de poids de corps toutes les 3 à 6 semaines (IVIg à 2g/Kg). Dans leur étude, Hauw et ses collaborateurs ont estimé que le coût total des 35 patients, mal diagnostiqués (sur 1104) était d'environ 4,6 M€ (HAUW et al., 2021). Ce coût était largement supérieur au 2,7 M€ nécessaire pour tester génétiquement les 1104 patients.
- **Errance et retard de prise en charge adaptée** : un diagnostic tardif retarde inévitablement la prise en charge fonctionnelle (rééducation, orthèses. . .) et engendre des dégradations parfois irréversibles ainsi qu'un conseil génétique familial retardé.

1.5.2 Vers des marqueurs fonctionnels différentiels

Face aux limites du diagnostic classique, des marqueurs basés sur l'état fonctionnel des patients semblent prometteurs. Une observation clé est que les patients CMT1A présentent souvent une dissociation électro-clinique : malgré des vitesses de conduction très ralenties, leur déficience fonctionnelle réelle est modérée. Par exemple, il a été montré que, chez 167 patients CMT1A, la gravité de la faiblesse motrice corrèle avec l'amplitude des potentiels moteurs mais pas avec la vitesse de conduction (Y. H. KIM et al., 2012). Autrement dit, le ralentissement des VCN des patients atteints de CMT1A ne reflète pas proportionnellement la gêne fonctionnelle quotidienne. En pratique, ces patients semblent avoir une marche relativement normale malgré des ENMG altérés. Cet adage clinique n'a pourtant jamais été prouvé. Inversement, dans une PIDC mal contrôlée, on observe généralement un handicap moteur plus sévère en rapport avec l'inflammation active (MATHEY et al., 2015 ; VAN DEN BERGH et al., 2021). Cette dissociation suggère que l'analyse de biomarqueurs fonctionnels, tels que le contrôle postural et la marche, pourraient constituer des biomarqueurs différentiels et permettraient d'aider à distinguer les deux pathologies.

En conclusion, la confusion diagnostique entre CMT1A sporadique et PIDC reste fréquente et coûteuse (ALLEN, 2020 ; HAUW et al., 2021). Outre la recherche génétique systématique (duplication PMP22), l'émergence de critères fonctionnels, évaluant l'équilibre et la marche, ouvre une nouvelle voix pour :

- Améliorer la précision diagnostique et la compréhension des mécanismes adaptatifs mis en place sur le long terme.
- Améliorer la prise en charge de ces patients.

Le chapitre suivant se focalisera sur l'analyse posturale, abordé sous ses dimensions statique et dynamique. Ces deux approches méthodologiques permettant de mettre en évidence de nouveaux biomarqueurs différentiels entre neuropathies héréditaires et inflammatoires.

Chapitre 2 : L'équilibre postural statique et dynamique dans les neuropathies démyélinisantes

Le système nerveux périphérique constitue un maillon fondamental du contrôle postural. Il agit comme une interface dynamique entre les récepteurs sensoriels en périphérie (cutanés, proprioceptifs ou vestibulaires) et les centres de traitement du système nerveux central (SNC). Ce rôle d'interface s'appuie sur une double circulation de l'information : d'un côté, les fibres afférentes sensibles amènent les signaux vers la moelle épinière ; de l'autre, les fibres efférentes motrices envoient la réponse vers les muscles, notamment ceux impliqués dans le maintien de la posture. Dès lors, on comprend que les neuropathies périphériques puissent altérer les mécanismes posturaux en perturbant la circulation de l'information nerveuse.

Dans ce chapitre, nous détaillerons dans un premier temps les bases sensorielles et biomécaniques du contrôle postural, en distinguant les mécanismes statiques et dynamiques. Nous nous intéresserons ensuite aux perturbations spécifiques induites par les neuropathies périphériques démyélinisantes, qu'il s'agisse de l'équilibre ou de la marche, avant de préciser les hypothèses et objectifs qui guideront notre travail.

2.1 L'équilibre postural statique

2.1.1 Intégration multisensorielle impliquée dans la régulation posturale

Le maintien de la posture statique résulte d'une intégration harmonieuse de 3 niveaux d'informations : visuelles, proprioceptives et vestibulaires (ASSLÄNDER & PETERKA, 2014). Chacun de ces canaux sensoriels apporte une information différente mais complémentaire qui permet au SNC de construire une représentation interne de la position du corps dans son environnement. En position debout, le SNC « rééquilibre » en continu ces trois afférences pour maintenir le centre de masse (CoM) du corps projeté dans la base de support (BoS) (PETERKA, 2002). En pratique, si l'une des sources sensorielles est déficitaire ou fournit une information erronée, les deux autres systèmes doivent se reparamétrer (réévaluation du poids de chaque signal) pour compenser la défaillance (ASSLÄNDER & PETERKA, 2014). Ces adaptations, bien qu'efficaces à court terme, peuvent s'accompagner d'une dépendance accrue à une modalité

sensorielle moins adaptée à certaines situations.

Rôle de la vision

Parmi les sources d'information spatiale, la vision occupe une place de choix. Grâce à des repères externes (ligne d'horizon, objets fixes), elle permet d'ancrer le corps et de le situer dans l'environnement. Son rôle devient particulièrement évident lorsqu'on la supprime : en condition yeux fermés, les oscillations posturales augmentent de façon nette, même chez des sujets jeunes et en bonne santé (EDWARDS, 1946).

En temps normal, la vision agit comme une référence statique fiable. Mais en situation pathologique, notamment en cas de perte proprioceptive, elle peut devenir le pilier principal du contrôle postural. Cette sur-sollicitation visuelle est une stratégie adaptative, certes, mais elle peut aussi devenir contre-productive : lorsque les repères visuels deviennent instables, par exemple lors de la marche dans un environnement mouvant ou complexe, l'équilibre devient plus fragile (PAULUS et al., 1984). Ce phénomène de dépendance visuelle posturale est fréquemment observé chez les patients atteints de neuropathies périphériques (GEURTS et al., 1992).

Rôle de la proprioception

La proprioception regroupe l'ensemble des informations internes relatives à la position des segments corporels, à la tension musculaire et aux interactions du corps avec le sol. Ces informations internes proviennent des récepteurs musculaires, tendineux, articulaires et cutanés, et sont indispensables à l'ajustement fin de la posture, notamment dans les plans antéro-postérieur et médio-latéral (RIEMANN & LEPHART, 2002).

Parmi ces récepteurs, les fuseaux neuromusculaires (fibres sensorielles de type Ia/II), sensibles à l'étirement des muscles, informent sur la longueur du muscle et la vitesse d'étirement. Les organes tendineux de Golgi (fibres Ib) captent les variations de tension exercées par les muscles sur les tendons. L'ensemble de ces afférences proprioceptives renseigne le SNC sur l'état mécanique du corps dans l'environnement. En parallèle, l'activité des motoneurones γ module la sensibilité des fuseaux neuromusculaires, permettant un ajustement dynamique du gain proprioceptif en fonction des exigences posturales et motrices (Figure 2.1).

Pour compléter cette cartographie sensorielle, les récepteurs cutanés de la voûte plantaire jouent également un rôle fondamental. En contact direct avec la surface du support, ils renseignent sur la répartition des pressions sous les pieds, les inclinaisons du support et les

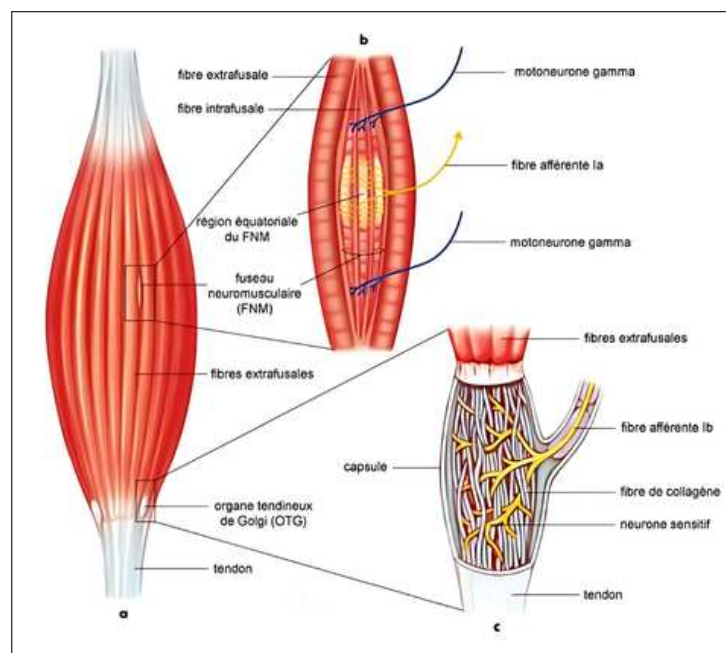


FIGURE 2.1 – Représentation schématique du complexe musculo-tendineux (a) dans lequel sont localisés les fuseaux neuromusculaires (b) et les organes tendineux de Golgi (c) (REMAUD, 2007)

plus infimes variations de la charge corporelle (KAVOUNOUDIAS et al., 1998). Leur sensibilité leur permet de capter les micro-déplacements du corps et ainsi de contribuer activement aux ajustements posturaux. Lorsqu'ils sont désactivés, expérimentalement (anesthésie locale ou par vibration) ou dans un contexte de pathologie sous-jacente (neuropathie sensitive), on observe une augmentation marquée des oscillations posturales, ainsi qu'un changement des stratégies d'équilibre employées (MEYER et al., 2004).

Chez le sujet sain, la proprioception plantaire et celle de la cheville sont essentielles pour ajuster le tonus musculaire de façon automatique pendant la station debout. En revanche, dans les neuropathies périphériques, cette modalité sensorielle est fréquemment altérée (van DEURSEN & SIMONEAU, 1999). La perception du mouvement ou de la position des pieds devient incertaine, ce qui peut provoquer une instabilité discrète, parfois invisible à l'œil nu mais perceptible par les analyses instrumentales (plateforme de force). Face à cette perte, le système nerveux peut tenter de compenser, souvent en s'appuyant davantage sur la vision. Ce basculement sensoriel, bien qu'efficace dans des conditions stables, atteint vite ses limites dans des environnements dynamiques ou lorsque le support devient incertain, comme sur un sol mou ou incliné (KAVOUNOUDIAS et al., 1999).

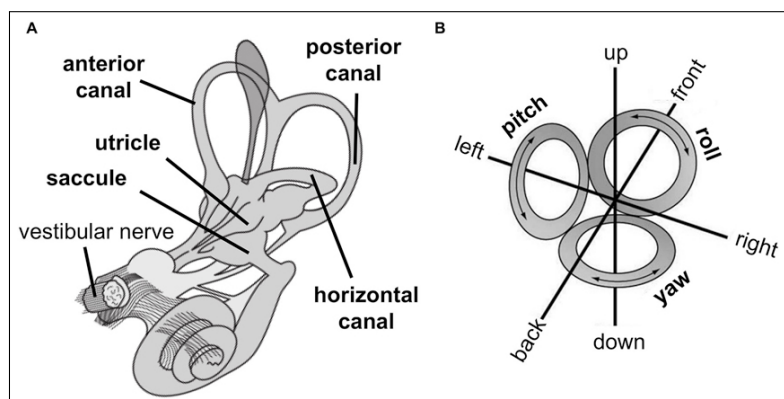


FIGURE 2.2 – Schéma du système vestibulaire de l'oreille interne (Adapté de PFEIFFER et al., 2014).

(A) Les canaux semi-circulaires (antérieur, postérieur et horizontal) détectent les accélérations angulaires, tandis que l'utricule et le saccule perçoivent les accélérations linéaires et les variations de position par rapport à la gravité. (B) Le système vestibulaire code également les mouvements dans l'espace selon différents axes (translations et rotations), ce qui lui permet d'ajuster rapidement la posture lors des perturbations.

Rôle du système vestibulaire

Le système vestibulaire est installé dans l'oreille interne. Il est composé des canaux semi-circulaires, sensibles aux accélérations angulaires et d'organes otolithiques (utricule et saccule) qui détectent les accélérations linéaires et les variations de position par rapport à la gravité (Figure 2.2).

À la différence de la vision ou de la proprioception, le système vestibulaire ne dépend pas du contact au sol. Il fournit une information interne stable, disponible même en l'absence de repères visuels ou de sensations plantaires fiables. C'est ce qui en fait un système de secours extrêmement précieux, notamment dans les contextes où les autres entrées sensorielles sont perturbées (PFEIFFER et al., 2014).

Il est caractérisé par une importante vitesse de réactivité ; face à un déséquilibre, des réponses posturales rapides sont déclenchées avec des latences inférieures à 70 ms. Ce temps de réponse rapide contribue à limiter les chutes ou les désalignements posturaux involontaires (ALI et al., 2003 ; LUPO & BARNETT-COWAN, 2017).

Lorsque le système vestibulaire est lui-même compromis, les signes cliniques sont souvent francs : troubles de la stabilité à la marche, désorientation lors des mouvements rapides de la tête, sensations de vertige ou d'instabilité (ANWAR et al., 2024). Mais dans le contexte plus spécifique des neuropathies périphériques, son implication est parfois plus subtile. Ce n'est pas tant le système vestibulaire qui est directement altéré, mais plutôt la charge qui lui est transférée en cas de défaillance proprioceptive (ASSLÄNDER & PETERKA, 2014). Dans ces

conditions, il devient un canal de compensation sur-sollicité, et ses limites apparaissent surtout lorsqu'il doit prendre le relais d'une proprioception insuffisante, sans toujours disposer des ressources nécessaires pour maintenir l'équilibre à lui seul.

2.1.2 L'équilibre postural statique : principes biomécaniques et adaptatifs

Principes biomécaniques

Le maintien de la position statique repose sur une régulation musculaire continue, discrète mais omniprésente, qui vise à maintenir le centre de masse (CoM) à l'intérieur de la base de support (polygone de sustentation), évitant ainsi tout basculement. Le base de support (BoS) désigne l'ensemble des positions du CoM dans lesquelles un individu peut se maintenir sans avoir à modifier ses appuis (Figure 2.3). Plus cette surface est large, plus le sujet dispose d'une marge d'adaptation importante. Sa taille dépend à la fois des capacités motrices propres à chaque individu et des contraintes environnementales (surface de support, visibilité, fatigue. . .), ce qui en fait un indicateur clinique pertinent pour évaluer le risque de chute (HORAK, 2006; STURNIEKS et al., 2008).

Cette recherche de stabilité du corps peut être schématisée par la gestion du centre de pression (CoP) sous les pieds. Le CoP est le point d'application de la résultante des forces de réaction au sol et traduit les actions neuromusculaires servant à maintenir l'équilibre (maintenir le CoM dans la BoS). Le sujet, pour contrer l'action de son poids, doit exercer une action musculaire qui prédomine sur les extenseurs aux membres inférieurs et sur les muscles du tronc et du cou dont la résultante est les forces de réaction au sol.

En pratique, le CoP reflète les mécanismes moteurs qui assurent l'équilibre : il s'ajuste en modulant les forces plantaires pour ramener le CoM vers la zone stable (HOF et al., 2005). Ainsi pour un individu immobile, le CoP oscille autour du CoM pour compenser les petits déséquilibres et éviter de tomber hors des limites de la BoS. Contrairement à ce que l'on pourrait croire, l'équilibre statique ne correspond pas à une immobilité parfaite. Même lorsqu'il semble parfaitement immobile, le corps humain oscille légèrement autour de son axe. Ces oscillations posturales ("*sway*" en anglais) traduisent l'activité continue des mécanismes neuromusculaires de régulation. Elles contribuent paradoxalement à affiner la perception sensorielle, en stimulant les afférences proprioceptives et vestibulaires (CARPENTER et al., 2010).

La régulation de ces oscillations repose sur l'activation de stratégies posturales adaptées à l'intensité du déséquilibre.

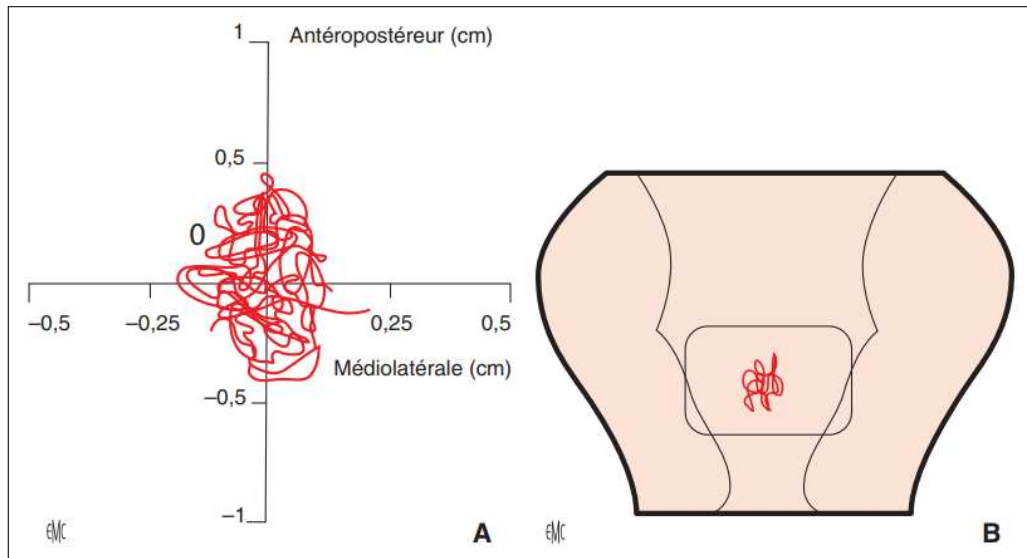


FIGURE 2.3 – Déplacements du centre des pressions (A) et représentation de la base de support (B) (BONNET et al., 2016)

Stratégies posturales

En position debout, la posture humaine est souvent modélisée par un pendule inversé (Figure 2.4), balançant au niveau des chevilles. Dans cette configuration, lorsque les perturbations sont minimales, le corps utilise préférentiellement la stratégie de cheville. Le corps oscille autour de l'articulation de la cheville. Cette réponse, fine et rapide, implique principalement les muscles fléchisseurs et extenseurs du pied, qui agissent localement pour ajuster la posture sans engager l'ensemble du tronc.

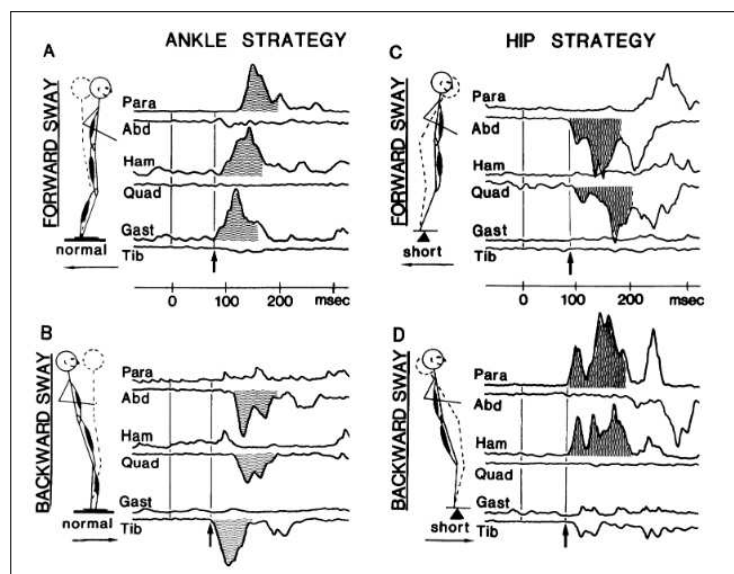


FIGURE 2.4 – Stratégies posturales en pendule inversé. Décrites et adaptées de HORAK et NASHNER, 1986

Patrons de réponse musculaire aux perturbations de bascule vers l'avant (haut) et vers l'arrière (bas) : (A et B) : sur surface normale, stratégie de cheville ; (C et D) : sur surface réduite, stratégie de hanche. Para-a, muscles paraspinaux lombaires ; Abd, droit de l'abdomen ; Ham, ischio-jambiers ; Quad, droit fémoral ; Gast, gastrocnémien médial ; Tib, tibial antérieur.

Lorsque le déséquilibre devient plus important une stratégie de hanche prend le relais. L'appellation du double pendule inversé, impliquant en plus le tronc, est parfois utilisée pour schématiser cette stratégie. Les muscles des hanches et du tronc interviennent pour moduler un déséquilibre (GATEV et al., 1999 ; HORAK & NASHNER, 1986) qui est ensuite compensé par le bas du corps (proximal vers distal).

Pour finir, si le déséquilibre est trop important et ne peut être régulé par l'une ou l'autre des stratégies, notamment lorsque la limite de stabilité est franchie, la stratégie de pas est déclenchée. Dans ce cas, un pas en avant, en arrière ou sur le côté permet d'élargir la BoS en écartant le pied de sa position initiale (pour replacer le CoM dans la BoS et éviter la chute).

Méthodes d'évaluation et paramètres stabilométriques

Les plateformes de force constituent la méthode de référence pour mesurer le déplacement du CoP avec une grande précision. L'évaluation de l'équilibre statique ne se limite pas à une condition unique. Elle s'effectue généralement sous différentes conditions expérimentales afin d'isoler les contributions sensorielles spécifiques au maintien de la posture et d'identifier d'éventuelles stratégies de compensation (BHATT et al., 2022 ; MANCINI & HORAK, 2010 ; MUSTAPA et al., 2016 ; VEREECK et al., 2008) :

- Yeux ouverts vs yeux fermés : cette condition permet d'évaluer le poids de la vision dans la régulation posturale. La fermeture des yeux accentue les oscillations si le système visuel est fortement sollicité.
- Support stable vs instable (mousse) : en diminuant la fiabilité des afférences plantaires, cette condition met en lumière le rôle de la proprioception et la capacité du sujet à s'adapter.
- Variations de posture (pieds joints, semi-tandem, unipodale) : ces configurations modulent la difficulté de la tâche posturale, en variant la taille de la BoS et permettent d'identifier les seuils de déséquilibre.

L'un des tests les plus classiques en clinique consiste à comparer les performances yeux ouverts versus yeux fermés (Test de Romberg (KHASNIS & GOKULA, 2003)). Cette configuration permet d'estimer la dépendance visuelle du sujet : une augmentation marquée des oscillations en condition yeux fermés traduit généralement une forte dépendance à l'information visuelle pour stabiliser la posture.

Les plateformes de force permettent de quantifier objectivement l'équilibre statique, en enregistrant et analysant les déplacements du CoP. Un bon contrôle postural se manifeste ainsi par la capacité à mobiliser rapidement le CoP en réponse aux déséquilibres (D. WINTER, 1995).

Ces enregistrements fournissent plusieurs paramètres stabilométriques qui permettent d'évaluer la qualité du contrôle postural (MANCINI & HORAK, 2010 ; RUHE et al., 2010) :

- La surface de déplacement du CoP (en mm²) est sans doute le paramètre le plus cliniquement pertinent. Une surface restreinte traduit généralement un contrôle postural plus efficace, tandis qu'une surface étendue suggère des ajustements plus fréquents et moins maîtrisés. Ceci est toutefois à moduler car dans certaines pathologies comme la maladie de Parkinson, la rigidification des segments du corps aboutit à des capacités d'oscillations du CoP moins importantes et à un risque de chute accru.
- La longueur totale du trajet du CoP (en mm) renseigne sur la somme des ajustements. Des valeurs élevées indiquent que le sujet doit fournir davantage d'efforts pour rester stable, ce qui peut refléter une stratégie de contrôle moins économique ou moins bien adaptée.
- La vitesse de déplacement du CoP (en mm/s) constitue un indicateur particulièrement sensible des micro-ajustements. Une vitesse plus élevée traduit une activité régulatrice plus intense, suggérant une instabilité posturale accrue nécessitant des corrections fréquentes ou soutenues pour maintenir l'équilibre.
- Quotient de Romberg : On calcul typiquement le ratio de la performance posturale (surface ou vitesse) les yeux fermés sur la performance les yeux ouverts. En cas d'ataxie

proprioceptive, ce quotient augmente, indiquant une dépendance visuelle majorée.

Ces mesures objectives présentent à la fois un intérêt diagnostique mais également de suivi. Elles peuvent aider au diagnostic différentiel (ataxie cérébelleuse ajoutée à une ataxie proprioceptive [de la ROCA-MORALES et al., 2018 ; ILG et al., 2024]), elles permettent de suivre l'évolution de la maladie et l'efficacité des interventions (rééducatives ou médicamenteuses) (BARBUTO et al., 2023) mais également de détecter précocement des dégradations de l'équilibre (LAI et al., 2025). Ces mesures quantitatives complètent les échelles cliniques (TUG, test de marche de 6 minutes (6MWT). . .) et sont corrélées au risque de chute et à la qualité de vie (MANCINI & HORAK, 2010 ; NELSON-WONG et al., 2012 ; van DEURSEN & SIMONEAU, 1999). Ceci justifie leur usage dans le suivi des neuropathies.

2.2 L'équilibre postural dynamique : la locomotion

2.2.1 Biomécanique de la locomotion

La marche humaine représente une activité motrice complexe. Elle est caractérisée par une séquence rythmique de mouvements corporels permettant la progression du corps dans l'espace tout en maintenant la stabilité posturale. Elle résulte d'une coordination précise entre le SNC, le SNP et l'appareil locomoteur (WHITTLE, 2014).

La locomotion se décompose en un enchaînement de cycles de marche (Figure 2.5 définit par Perry (1992) (PERRY, 1992). Le cycle de marche est défini comme la période entre deux contacts successifs du même pied avec le sol. Conventionnellement, il débute lorsque le talon d'un pied touche le sol et se termine lorsque ce même pied reprend contact avec le sol. Un cycle de marche comprend deux phases distinctes : une phase d'appui et une phase oscillante. La phase d'appui, durant laquelle le pied est en contact avec le sol, représente environ 60% d'un cycle de marche chez un sujet sain. Elle débute au premier contact du talon avec le sol jusqu'au décollage du pied. Lorsque le pied est décollé, c'est la phase oscillante qui débute. Elle représente 40% d'un cycle de marche et se termine au prochain contact du talon au sol. En fonction de la vitesse de marche, ces valeurs peuvent varier, la durée de la phase d'oscillation (appui monopodal) restant un marqueur assez constante en durée si on ralentit la marche.

A l'intérieur de ces deux phases, la marche comporte 3 périodes de double appui, c'est-à-dire période à laquelle les deux pieds touchent simultanément le sol. Ces doubles appuis assurent une transition stable d'un pas au suivant, surtout à vitesse lente. Leur durée totale représente environ 20% du cycle à vitesse de marche normale, et diminue à mesure que la vitesse augmente. Ces périodes de doubles appuis disparaissent en course, remplacés par des phases de «vol» (*floating* en anglais). Entre chaque intervalle de double appui, chaque pas comporte une période d'appui simple (appui unipodal) durant laquelle un seul pied supporte le poids du corps.

La phase d'appui est marquée par plusieurs étapes clés et intéressantes à détailler pour la compréhension de l'impact de la neuropathie démyélinisante sur la marche des patients. On retrouve l'attaque du talon qui marque le début de l'appui (contact initial du talon au sol). S'ensuit le chargement, période où le pied est posé complètement au sol et où le membre controlatéral commence à se soulever. L'appui intermédiaire ou milieu d'appui durant lequel le tibia bascule en avant du pied jusqu'au décollement du talon. La phase d'appui se termine par la propulsion, les orteils se soulèvent (*toe-off*) et le pied quitte le sol pour initier la phase oscillante.

La phase oscillante se subdivise en un début, un milieu et une fin d'oscillation. Le début

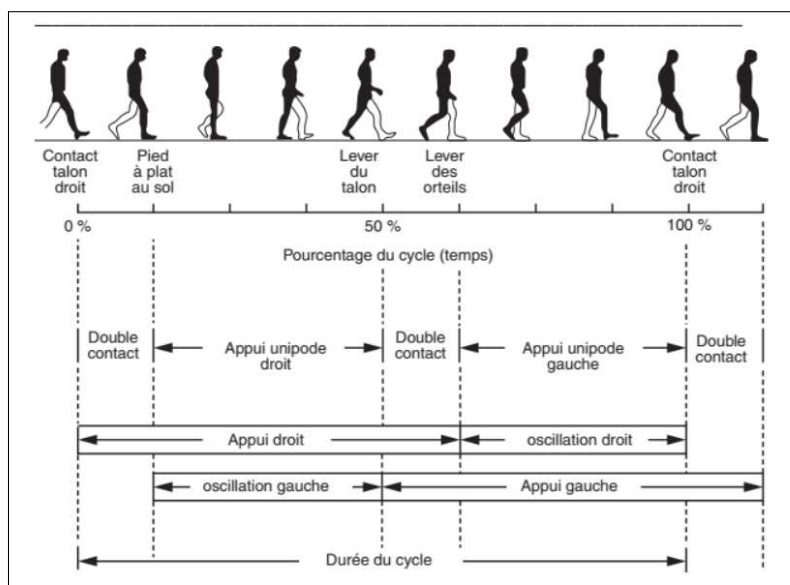


FIGURE 2.5 – Représentation d'un cycle de marche, adapté de PERRY, 1992.

d'oscillation débute immédiatement après le *toe-off* et jusqu'à ce que le tibia rejoigne la verticale. Cette verticale marque le milieu de l'oscillation. La fin d'oscillation intervient lorsque le talon entre en contact avec le sol. Ce décomposé permet d'analyser en détail le déroulement temporel du pas (PERRY, 1992).

L'enchaînement de ces phases d'appui, d'oscillation et de double appui constitue les fondements de la marche humaine.

2.2.2 Contribution des systèmes sensoriels à la marche

La marche représente un exercice d'équilibre dynamique particulièrement exigeant (D. WINTER, 1995). A chaque pas, le corps doit basculer d'un appui à l'autre sans tomber, ce qui requiert un contrôle postural précis. On décrit souvent la marche comme une succession de déséquilibres contrôlés où chaque phase d'oscillation projette le CoM en avant de la base de support et où la phase d'appui suivante rattrape ce déséquilibre par un appui au sol. Ces ajustements constants, réflexes et volontaires sont pilotés par le SNC.

Comme pour l'équilibre statique, la locomotion implique plusieurs systèmes sensoriels ; le système vestibulaire, le système visuel et système proprioceptif (D. WINTER, 1995). Ces différents systèmes fonctionnent de manière coordonnée pour moduler en permanence le tonus postural et l'alignement des segments corporels afin de stabiliser la progression du corps dans son environnement. L'équilibre dynamique peut être défini comme la capacité à contrôler le CoM du corps pour qu'il reste en sécurité par rapport à la base de support en mouvement (HOF

et al., 2005). Ce processus s'opère en grande partie de manière inconsciente et automatique chez le sujet sain grâce à des mécanismes neuromusculaires intégrés.

Pendant les phases de double appui, l'équilibre postural est plus facile car les deux pieds élargissent temporairement la BoS. En revanche, lors de la phase d'appui unipodal, le CoM se déplace en avant et en dehors de la base de support, rendant l'appui instable. De cette instabilité naît le mouvement humain (HOF et al., 2005). Cette mécanique de la marche humaine est parfois assimilée à un pendule inversé où le corps bascule au-dessus du pied tel une tige sur un pivot (KUO, 2007). Le SNC anticipe ces déséquilibres par des ajustements posturaux (MASSION, 1992) avec par exemple une activation des muscles stabilisateurs du tronc et des membres inférieurs en amont d'un appui unipodal et ce, afin de minimiser l'oscillation posturale.

Ce contrôle fin de l'équilibre aboutit, chez le sujet sain, à une trajectoire de marche régulière, où le CoM décrit un mouvement sinusoïdal maîtrisé sans sortir des limites de stabilité (D. WINTER, 1995). Cependant, la moindre déficience dans ce système d'équilibre (atteinte vestibulaire, diminution de la proprioception, faiblesse musculaire. . .) peut compromettre la locomotion en rendant le sujet plus instable et en rendant la marche moins automatique. Les sujets avec des atteintes sensorielles doivent mobiliser davantage d'attention et de corrections musculaires pour éviter la chute lors de la marche (WOOLLACOTT & SHUMWAY-COOK, 2002).

En conclusion, la marche normale est le fruit d'un équilibre dynamique finement contrôlé : le corps oscille et avance en permanence, mais le système neuromusculaire maintient la stabilité à chaque instant grâce à une coordination automatique efficace.

2.2.3 Paramètres spatio-temporels, cinématiques et cinétiques de la marche

L'analyse de la marche s'appuie sur la mesure de divers paramètres quantitatifs qui caractérisent la performance et la qualité du mouvement. On distingue principalement trois catégories de paramètres :

- Les paramètres spatio-temporels qui décrivent la cadence et la géométrie du pas dans le temps et dans l'espace. Ce sont ces paramètres qui occupent une place centrale dans nos travaux.
- Les paramètres cinématiques, relatifs aux angles et aux trajectoires articulaires
- Les paramètres cinétiques qui concernent les forces et moments mécaniques mis en jeu pendant la marche.

Parmi les paramètres spatio-temporels les plus courants figurent la vitesse de marche, la cadence et la longueur de pas. La vitesse (exprimée en m/s) est un indicateur d'informations

pronostiques et fonctionnelles de la locomotion. C'est une mesure rapide et fiable de la capacité fonctionnelle (GURALNIK et al., 2000). Dans les populations âgées, elle est régulièrement associée à une mortalité accrue (CHEN et al., 2012 ; DUMURGIER et al., 2009). Un adulte sain marche typiquement à ~1,2-1,4 m/s sur terrain plat (BOHANNON, 1997 ; BOHANNON & WILLIAMS ANDREWS, 2011), mais cette vitesse peut varier largement selon l'âge, l'entraînement ou les conditions. La vitesse de marche est souvent utilisée comme un prédicteur du risque cognitivo-moteur chez le sujet âgé, un seuil inférieur à 0,8 m/s étant généralement retenu (STUDENSKI et al., 2011 ; VERGHESE et al., 2013) (Tableau 2.1).

TABLE 2.1 – Seuils de vitesse de marche définissant une marche lente à risque
(Adapté de VERGHESE et al., 2013)

Tranche d'âge (ans)	Hommes	Femmes
70–74	0,81	0,78
75–79	0,79	0,71
80–84	0,74	0,66
85 ou plus	0,66	0,58

Les vitesses de marche sont exprimées en m/s.

La longueur de pas correspond à la distance entre le contact d'un pied et celui opposé. La longueur de foulée désigne la distance parcourue sur un cycle de marche complet, c'est-à-dire la distance couverte par le pas du côté droit et le pas du côté gauche. Chez un adulte sain, la longueur de foulée se situe typiquement entre 1,3 et 1,6 m, selon la taille, le sexe et l'âge (OBERG et al., 1993 ; PERRY, 2010).

Un autre paramètre, la cadence, qui désigne le nombre de pas par minute, permet d'avoir un aperçu de l'état général de la marche des sujets. Ces paramètres spatio-temporels de base : vitesse, cadence et longueur de pas, sont des marqueurs globaux de la performance de marche et sont souvent utilisés en clinique pour évaluer les capacités de locomotion et l'évolutivité sur le plan clinique (OBERG et al., 1993). D'autres paramètres spatio-temporels découlent de la durée relative des phases du cycle. On peut mesurer la durée d'appui, la durée d'oscillation, la durée du double appui.

Ces paramètres liés à la durée permettent des comparaisons avec les paramètres classiquement retrouvés chez le sujet sain ; une phase d'appui à 60% et une phase d'oscillation à 40% (PERRY, 2010). Ces durées varient en fonction de la vitesse de marche, une marche lente aura tendance à s'accompagner d'un double appui plus prolongé. Tandis qu'une marche rapide réduira ce temps de double appui.

La répartition temporelle des appuis offre également des informations sur la symétrie de la marche et notamment le paramètre de variabilité d'un pas à l'autre. Même lors d'une marche

non pathologique, il existe de légères variabilités dans la longueur de pas ou la durée de cycle. Cependant une variabilité excessive peut être un indicateur d'une marche pathologique et d'un trouble du contrôle locomoteur. Une augmentation de la variabilité d'un pas à l'autre est considérée comme un indice d'instabilité et a été associée à un risque accru de chutes chez les personnes atteints de neuropathie (Bozovic et al., 2020). L'étude de Bozovic et al. (2020) a mis en évidence une variabilité de longueur du pas supérieure chez les sujets atteints de neuropathie démyélinisante comparé à des sujets sains.

Les paramètres cinématiques renvoient à la description du mouvement articulaire au cours d'un cycle. Ils sont obtenus par analyse du mouvement (souvent via des caméras ou capteurs mesurant les angles des articulations au cours du temps). Parmi ces paramètres, on peut citer par exemple l'angle maximal de flexion du genou durant l'oscillation, l'amplitude de dorsiflexion de la cheville à l'attaque du talon, ou encore l'inclinaison du bassin en phase d'appui.

Ces données cinématiques permettent de tracer les cycles articulaires typiques : en marche normale, la cheville réalise environ 10-15° de dorsiflexion à la fin de l'appui, puis ~20° de flexion plantaire lors de la poussée, avant de se relever à ~0° pendant l'oscillation pour garantir le dégagement du pied. Le genou fléchit d'environ 60° à la phase oscillante pour raccourcir le membre et éviter que les orteils ne butent au sol, puis se tend à nouveau à ~0° durant l'attaque du talon (KADABA et al., 1990 ; D. A. WINTER, 2009).

Toute déviation par rapport à ces schémas peut indiquer une anomalie : par exemple, une dorsiflexion de cheville insuffisante en oscillation (incapacité à relever suffisamment le pied) entraîne un foot drop (chute du pied) qui peut causer des trébuchements. Ce défaut de cinématique se rencontre dans certaines neuropathies provoquant une faiblesse des muscles releveurs du pied. En compensation, le sujet adopte souvent une marche en «steppage», levant exagérément le genou pour compenser le foot drop et éviter de traîner le pied (NORI & STRETANSKI, 2025 ; WOJCIECHOWSKI et al., 2017). Ainsi, l'analyse cinématique renseigne sur la qualité du mouvement et les stratégies compensatoires mises en place en cas de déficit.

Les paramètres cinétiques correspondent aux forces et moments de force produits lors de la marche, généralement mesurés à l'aide de plateformes de force et calculés par analyse dynamique inverse. Ils renseignent notamment sur la force de réaction du sol et sur la puissance articulaire, en particulier au niveau de la cheville où la poussée terminale joue un rôle essentiel dans la propulsion (D. A. WINTER, 2009).

En résumé, l'analyse quantifiée de la marche s'intéresse à un ensemble de paramètres complémentaires : les mesures spatio-temporelles fournissent une vue d'ensemble de la performance et de la stabilité du pas (vitesse, cadence, régularité...), tandis que les mesures cinématiques et cinétiques apportent des informations plus fines sur l'exécution du mouvement et les forces impliquées.

L'interprétation conjointe de ces paramètres permet d'identifier les anomalies de la marche et d'en comprendre les causes sous-jacentes (par exemple distinguer si un ralentissement de la marche provient d'une limitation d'amplitude articulaire, d'un déficit de force musculaire, d'un problème d'équilibre...). Cette approche représente un élément central dans l'évaluation de la locomotion.

2.3 Impact des neuropathies périphériques démyélinisantes

2.3.1 Impact sur l'équilibre statique

L'équilibre statique résulte d'un subtil équilibre entre les signaux sensoriels ascendants, la régulation centrale et les réponses motrices posturales. Dans le contexte des neuropathies périphériques démyélinisantes, cet équilibre est souvent compromis, en raison de la désorganisation de la conduction nerveuse affectant prioritairement les fibres proprioceptives de gros calibre. Les atteintes de la CMT1A (neuropathie héréditaire) ou de la PIDC (neuropathie acquise) partagent cette caractéristique pathophysiologique, entraînant des altérations mesurables via la posturographie statique.

En posturographie statique, les patients atteints de neuropathie périphérique présentent typiquement des oscillations du CoP plus amples et plus rapides. Ainsi, la surface de stabilogramme (aire du CoP) mesurée chez des patients neuropathiques est significativement accrue comparée à celle de sujets sains (LENCIONI et al., 2014 ; SILSBY et al., 2023)

Chez les patients atteints de CMT1A en particulier, plusieurs études objectivent une atteinte posturale modérée (NARDONE et al., 2006 ; TOZZA et al., 2016). L'instabilité existe bel et bien, les patients CMT1A se révèlent significativement moins stables que des témoins appariés lors du maintien de la station debout mais elle demeure en partie compensée par rapport à d'autres neuropathies plus sévères. En condition d'appui bipodal statique, les patients CMT1A présentent typiquement une aire de CoP proche de celle des sujets sains du même âge (TOZZA et al., 2016).

Tozza et al. (2016) montrent ainsi, sur 21 patients CMT1A comparés à 24 contrôles, que l'aire de sway n'est pas significativement différente entre les deux groupes (valeurs médianes ~92 vs 84 mm² yeux ouverts, $p = 0,61$). En revanche, la longueur du trajet du CoP et la vitesse moyenne de déplacement du CoP sont significativement augmentées chez les patients CMT1A, révélant une plus grande instabilité dynamique. La vitesse stabilométrique atteint en moyenne ~21 mm/s chez les patients CMT1A (yeux ouverts), contre ~15 mm/s chez les sujets sains (TOZZA et al., 2016). Cette différence était particulièrement marquée dans les situations les plus exigeantes (yeux fermés et/ou positions de pieds difficiles), avec des vitesses pouvant être doublées par rapport aux témoins (≈ 30 mm/s vs 16 mm/s) (SILSBY et al., 2023 ; TOZZA et al., 2016). Une étude récente a par exemple identifié qu'une vitesse de déplacement du CoP avoisinant 1 cm/s constitue un seuil critique associé à la présence d'une neuropathie métabolique (sensibilité 68 %, spécificité 86 %), les patients atteints de neuropathies périphériques dépassant fréquemment ce niveau tandis que les témoins demeurent en dessous (LAI et al., 2025). Ces récents constats pourraient être retrouvés chez les CMT1A

et les PIDC qui partagent des mécanismes communs aux neuropathies métaboliques.

Les valeurs normales chez le sujet sain sont donc seulement légèrement dépassées ou équivalentes dans les CMT1A peu sévères, ce qui reflète l'utilisation de mécanismes compensatoires et une atteinte sensorimotrice incomplète (LENCIONI et al., 2014; NARDONE et al., 2006; TOZZA et al., 2016).

Les patients atteints de PIDC présentent des troubles de l'équilibre résultant à la fois d'un déficit sensitif (proprioceptif) important et d'une faiblesse musculaire proximale et distale. En position debout statique, on observe une augmentation significative de l'amplitude des oscillations du corps (Figure 2.6) ainsi qu'une élévation de la vitesse du balancement par rapport aux sujets sains du même âge (RINALDUZZI et al., 2016). La vitesse moyenne du mouvement postural (mesurée au niveau de la tête et des hanches) est significativement plus élevée chez les patients PIDC que chez les témoins appariés, que ce soit les yeux ouverts ou fermés. De même, l'amplitude des oscillations antéro-postérieures et médio-latérales est augmentée chez les PIDC, traduisant une plus grande difficulté à contrôler le CoP dans les deux axes (RINALDUZZI et al., 2016).

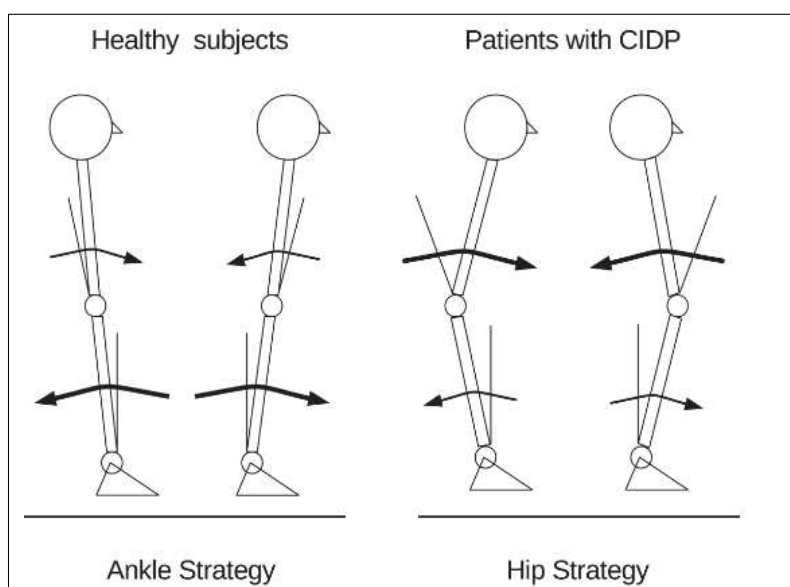


FIGURE 2.6 – Stratégies de hanche adoptées par les PIDC, adapté de RINALDUZZI et al., 2016

Table 2.2 – Paramètres stabilométriques rapportés dans la littérature selon le type de po

Référence	Type - Age	N	Longueur [mm]	Aire [mm ²]	Vit
Becker et al., 2025	Sains (21.9 ± 2.7 ans)	173	250 ± 116 (YO) / 337 ± 151 (YF)	125 ± 82 (YO) / 175 ± 125 (YF)	
Lai et al., 2025	Sains (70.9 ± 10.9 ans)	111	218.8 ± 97.5 (YO)	119 ± 99 (YO)	7.3 (°)
Lai et al., 2025	NP (72.9 ± 8.9 ans)	111	359.8 ± 159.3 (YO)	201 ± 163 (YO)	
Lipowicz et al., 2023	Sains (20.6 ± 1.5 ans)	102	335.5 ± 76.3 (YO) / 387.5 ± 93.5 (YF)	95.5 ± 64.1 (YO) / 120 ± 86.1 (YF)	5.6 ± 1.3 (°)
SilSBV et al., 2023	PIDC (65.7 ± 2.7 ans)	16	548.0 ± 43.8 (YO) / 861.0 ± 140.4 (YF)	12.7 ± 2.8 (YO) / 40.1 ± 14.6 (YF)	
SilSBV et al., 2022	PIDC (65.1 ± 3.2 ans)	20	1191 ± 104 (YF)	136 ± 9.1 (YF)	
SilSBV et al., 2022	Sains (61 ± 3.5 ans)	18	724 ± 26 (YF)	11.8 ± 0.9 (YF)	
Palazzo et al., 2021	Sains (68.6 ± 4.7 ans)	20	110.7 ± 15.2 (YO) / 129.9 ± 15.9 (YF)	—	4.2 ± 5.1 (°)
Barrista et al., 2018	CMT (6-17 ans)	29	—	626.9 [184.9; 949.1] (YO) / 647.1 [284.0; 861.3] (YF)	
Barrista et al., 2018	Sains (6-17 ans)	24	—	173.2 [98.9; 320.5] (YO) / 213.2 [142.1; 365.5] (YF)	
Patit et al., 2018	Sains (40-70 ans)	348	521.6 [377.2; 702.3] (YO)	46.3 [21.5; 92.5] (YO)	
Gomes Paiva et al., 2017	NP (58.1 ± 17 ans)	38	—	485.6 ± 382.7 (YO) / 1017.2 ± 950.8 (YF)	
Gomes Paiva et al., 2017	Sains (57.6 ± 12.3 ans)	11	—	186 ± 66 (YO) / 395 ± 344 (YF)	
Tozza et al., 2016	CMT1A (38.8 ± 16.9 ans)	21	—	92.3 [48.6; 266.3] (YO) / 83.8 [34.7; 594.8] (YF)	21.43 [15.7; 32] (°)
Tozza et al., 2016	Sains (43.0 ± 20.8 ans)	24	—	84 [46; 124.5] (YO) / 65.5 [36.7; 81] (YF)	
Cavalihero et al., 2009	Sains (77.8 ± 3.9 ans)	12	364 ± 163 (YO) / 647 ± 469 (YF)	173 ± 93 (YO) / 305 ± 250 (YF)	15 [12; 18] (°)
Maciaszek et al., 2006	Sains (22.2 ans)	22	193.8 ± 44.7 (YO)	329.7 ± 184.0 (YO) / 474.9 ± 371.9 (YF)	
Maciaszek et al., 2006	Sains (70.5 ans)	23	282.2 ± 79.5 (YO)	655.1 ± 509.9 (YO) / 1892.5 ± 1845.7 (YF)	
Larond et al., 2004	Sains (67.9 ± 4.3 ans)	7	—	135.8 ± 46.3 (YO)	AP 7.9 ± 1.7 (°)
Prieto et al., 1996	Sains (68.0 ± 1.3 ans)	20	—	191 ± 125 (YO) / 207 ± 152 (YF)	12.2 ± 4.5 (°)

Moyenne ± écart-type; médiane [Q1; Q3]; YO, yeux ouverts; YF, yeux fermés; Hz, Hertz; ND, non-disponible; NP, Neuropathie périphérique

D'un point de vue quantitatif, la longueur totale du trajet du CoP (*sway path*) peut dépasser de plus de la moitié celle observée chez des contrôles sains : dans la PIDC, une étude récente a rapporté un parcours moyen du CoP d'environ 548 ± 46.3 mm chez les patients contre 282 ± 79.5 mm chez des sujets âgés sains (MACIASZEK et al., 2006 ; SILSBY et al., 2023).

De même, les oscillations du CoP des patients PIDC dépassent nettement les valeurs normales : des études en plateforme de force ont montré des écarts pouvant atteindre plusieurs fois ceux mesurés chez des sujets sains. Ainsi, on estime que l'aire de stabilogramme d'un patient PIDC ataxique peut excéder de 200-300 % celle d'un individu sain, et la vitesse moyenne du CoP doubler ou tripler par rapport à la normale, en particulier lorsque la vision est supprimée (Tableau 2.2).

Pour résumer, la PIDC induit un syndrome postural ataxique caractérisé par des oscillations amplifiées dans toutes les directions (antéro-postérieur [AP] et médiolatéral [ML]) et une forte dépendance à la vision pour le maintien de l'équilibre.

Il convient enfin de noter que les valeurs quantitatives rapportées varient d'une étude à l'autre en raison des différences de protocoles expérimentaux. La position des pieds (joints versus écartés), la condition sensorielle (yeux ouverts/fermés), la nature du support (sol ferme vs instable), la durée d'enregistrement (par ex. 30 s vs 60 s) et également la fréquence d'échantillonnage influencent notablement l'amplitude des données mesurées. Bien que ces paramètres semblent pertinents, ils restent très difficilement comparables entre les études, une proposition de récapitulatif est présentée dans le tableau ci-dessous (Tableau 2.3).

TABLE 2.3 – Comparaison des paramètres stabilométriques entre sujets sains et neuropathies démyélinisantes

Paramètres	Sujets sains	Neuropathies démyélinisantes	Références
Aire CoP (mm ²)	80-160 mm ²	500-800 mm ²	BAPTISTA et al., 2018 ; CAVALHEIRO et al., 2009 ; MACIASZEK et al., 2006 ; SILSBY et al., 2022, 2023
Longueur trajet CoP (mm)	300-750 mm	800-1 200 mm	CAVALHEIRO et al., 2009 ; MACIASZEK et al., 2006 ; PALAZZO et al., 2021 ; PATTI et al., 2018 ; SILSBY et al., 2022, 2023
Vitesse CoP (mm/s)	10-20 mm/s	25-30 mm/s	LAFOND et al., 2004 ; PRIETO et al., 1996 ; TOZZA et al., 2016

2.3.2 Impact sur la marche

Les neuropathies démyélinisantes périphériques, en particulier la CMT1A et la PIDC induisent des altérations caractéristiques de la marche. Ces pathologies entraînent des difficultés locomotrices souvent marquées, car la marche dépend étroitement de l'intégrité des nerfs périphériques qui commandent les muscles des jambes et transmettent les informations sensibles des pieds.

Impact sur les paramètres spatio-temporels

Comme discuté précédemment, les neuropathies périphériques démyélinisantes (CMT1A, PIDC) entraînent typiquement une faiblesse distale et un déficit proprioceptif, altérant la locomotion.

En marche simple en ligne droite sur terrain plat, ces patients présentent des vitesses de marche ralenties et des pas raccourcis. Chez des adultes atteints de CMT1A, la vitesse de marche moyenne confortable est autour de 0,92-1,05 m/s, contre ~1,14-1,16 m/s chez des témoins sains ($p < 0,05$) (MENOTTI et al., 2011 ; PARK et al., 2023). Cette lenteur s'explique principalement par une diminution de la longueur du pas (p. ex. 0,56 m contre 0,61 m dans une étude récente, $p < 0,05$), alors que la cadence est souvent similaire à celle des contrôles (PARK et al., 2023). De même, dans la PIDC, la marche est également significativement plus lente par rapport à des sujets sains, avec des pas nettement plus courts (0,51m contre 0.64m) et un temps de double appui prolongé (Bozovic et al., 2020).

Les neuropathies démyélinisantes s'accompagnent également d'une plus grande variabilité inter-cycles, traduisant une stabilité dynamique amoindrie. En particulier, la variabilité de la longueur du pas et du temps de balancement est augmentée dans la PIDC par rapport aux sujets sains (Bozovic et al., 2020). Cette variabilité révèle une instabilité élevée et un risque de chute accru.

Impact sur la cinématique de la marche

Sur le plan cinématique de la marche, CMT1A et PIDC se caractérisent par une faiblesse musculaire distale créant un pied tombant (dorsiflexion excessive au contact initial) et une diminution de la force propulsive de la cheville. Les neuropathies démyélinisantes compensent ces déficits par une flexion de hanche et de genou excessive connue sous le terme de "steppage" (Don et al., 2007). Les patterns cinématiques classiques de la marche en steppage montrent des modifications caractéristiques : une diminution de la flexion plantaire durant la propulsion, une augmentation de la flexion de hanche et de genou pendant la phase oscillante pour compenser

la faiblesse du releveur du pied, une réduction de l'extension de hanche en fin d'appui limitant la propulsion, et un contact initial souvent réalisé par l'avant-pied ou le pied à plat plutôt que par le talon (PARK et al., 2023).

Le déficit proprioceptif inhérent aux neuropathies démyélinisantes compromet significativement le contrôle postural pendant la marche (van der LINDEN et al., 2010). L'atteinte proprioceptive se manifeste par une difficulté à percevoir la position des segments corporels, une altération du feedback sensoriel concernant le contact au sol, et une diminution de la perception des forces de réaction. Ces déficits sensoriels entraînent d'importantes conséquences sur l'équilibre dynamique, avec une augmentation de l'instabilité médio-latérale, un élargissement de la base de support se traduisant par une augmentation de la largeur du pas, des oscillations accrues du centre de masse, et une difficulté manifeste dans l'exécution des ajustements posturaux anticipatoires (KORKUSUZ et al., 2024). Face à ces déficits, les patients développent des stratégies compensatoires avec notamment une dépendance accrue aux informations visuelles, une marche prudente et délibérée, une réduction des mouvements du tronc pour minimiser les perturbations posturales, et fréquemment le recours à des aides techniques comme les cannes ou les orthèses afin améliorer la stabilité et combler le déficit musculaire.

Tâches de marche complexes

Sous des conditions plus exigeantes, les déficits de marche liés aux neuropathies sont amplifiés. Les patients CMT1A marchent plus lentement que les contrôles à vitesse confortable et ont du mal à augmenter fortement leur vitesse maximale (MENOTTI et al., 2011). Lors de l'évaluation sous double tâche (motrice, cognitive ou mixte), les patients PIDC restent significativement plus lents et moins stables que les contrôles dans toutes les conditions expérimentales (BOZOVIC et al., 2020). Par analogie, il a été rapporté, chez les sujets diabétiques avec neuropathie périphérique, que la marche en double tâche entraîne une diminution marquée de la vitesse et de la cadence par rapport aux sujets sans neuropathie (OMANA et al., 2021).

Les évaluations en double tâche présentent un intérêt clinique majeur, car elles révèlent souvent des déficits subtils non détectables en simple tâche et offre une meilleure prédiction du risque de chute et des limitations fonctionnelles dans les activités quotidiennes (MONTERO-ODASSO et al., 2012).

2.4 Hypothèse et objectifs

Les neuropathies démyélinisantes, qu'elles soient acquises (PIDC) ou héréditaires (CMT1A), altèrent le contrôle moteur et sensoriel, affectant à la fois la posture et la locomotion. Pourtant, la nature de ces altérations, ainsi que les stratégies adaptatives mises en œuvre par les patients, diffèrent selon l'étiologie de la neuropathie. En effet, les PIDC présentent souvent une symptomatologie plus hétérogène et évolutive, avec des périodes de dégradation et de récupération partielle, tandis que les CMT1A évoluent de façon plus progressive, continue, imposant des réorganisations motrices à long terme. Ces distinctions pourraient conduire à des profils fonctionnels différents, tant sur le plan postural que locomoteur.

Nous formulons l'hypothèse que, malgré un niveau de handicap clinique globalement comparable, les patients atteints de PIDC et de CMT1A présenteraient des différences significatives dans la façon dont ils stabilisent leur posture et organisent leur marche. Ces différences ne seraient pas uniquement liées à la gravité des déficits, mais relèveraient de mécanismes compensatoires spécifiques, modulés par la nature et la temporalité de l'atteinte neurologique. La posturographie et l'analyse de la marche agiraient comme des révélateurs de ces différences et formeraient des biomarqueurs pertinents.

Trois objectifs principaux ont été définis dans ce travail :

- **Décrire et comparer** les performances posturales et locomotrices des patients atteints de CMT1A et de PIDC, à l'aide de paramètres quantifiés issus de la posturographie et de l'analyse de la marche.
- **Identifier les mécanismes compensatoires** potentiels à travers l'analyse fine des stratégies de contrôle, en particulier lors de tâches impliquant des contraintes sensorielles ou cognitives accrues.
- **Fournir des éléments de réflexion pour la rééducation**, en mettant en évidence les spécificités propres à chaque pathologie, susceptibles d'orienter la prise en charge vers des interventions plus ciblées.

Ces analyses visent ainsi à dépasser la simple description des déficits, pour mieux comprendre comment les patients s'adaptent à leur neuropathie et dans quelle mesure ces adaptations peuvent être soutenues ou optimisées par des approches thérapeutiques différenciées.

Chapitre 3 : Matériels et Méthodes

3.1 Recrutement et Population

3.1.1 Population et critères d'éligibilité

Les patients recrutés et les données analysées dans cette recherche sont issus de l'étude PoNe (Posture Neuropathie), une recherche interventionnelle de catégorie 2 promue par le CHU de Lille (NCT04154540). Elle est conduite au sein du centre de référence des maladies neuromusculaires du CHU de Lille, en collaboration avec le service de neurologie et de neurophysiologie clinique. Les patients ont été recrutés de manière prospective dans le cadre de leur prise en charge habituelle, en consultation ou en hospitalisation. Du fait de la rareté des étiologies, nous avons fait le choix d'inclure l'ensemble des patients de la file active répondant aux **critères d'éligibilité** suivants, sans distinction entre le sexe ou l'âge :

- Âge supérieur à 18 ans
- Diagnostic confirmé de CMT1A par duplication du gène PMP22 ou de PIDC typique selon les critères EFNS/PNS (VAN DEN BERGH et al., 2021).
- Capacité à marcher 10 mètres sans aide technique (score ONLS ≤ 2). Les orthèses ne sont pas considérées comme une aide technique, à condition qu'elles puissent être retirées lors des évaluations.

Les critères de non-inclusion comprenaient :

- Des antécédents neurologiques autres que la neuropathie pouvant interférer avec la compréhension des consignes (notamment épilepsie, AVC, démence)
- Les atteintes musculosquelettiques majeures susceptibles de perturber l'équilibre (déformation des pieds principalement)
- Les situations de vulnérabilité (tutelle, curatelle)

Les groupes PIDC et CMT1A étaient appariés a posteriori sur l'âge, le sexe et la sévérité fonctionnelle globale. Le recrutement était initialement fixé à 52 patients, nous avons cependant obtenu une augmentation de l'effectif à 100 patients afin de faciliter l'appariement. Tous les patients atteints de PIDC recevaient un traitement stable par immunoglobulines intraveineuses, les enregistrements étant réalisés systématiquement en fin de cycle thérapeutique, le jour de la perfusion. Cette standardisation visait à limiter l'impact de potentielles fluctuations cliniques liées au traitement. Tous les participants inclus ont donné leur consentement libre et éclairé,

conformément aux exigences du comité de protection des personnes (CPP Île-de-France XI, référence 18.039).

Nous avons recruté 81 patients au total dont trente-cinq patients atteints de CMT1A (âge médian : 51 ans [47.5-58.5]) et quarante-six patients atteints de PIDC (âge médian : 65 ans [54.0-71.5]). Les données démographiques et anthropométriques sont présentées dans le Tableau 3.1. La représentation graphique (Figure 3.1) montre une distribution d'âge relativement inhomogène dans chaque groupe, légèrement plus étalée dans la population PIDC, avec quelques sujets âgés au-delà de 75 ans.

TABLE 3.1 – Données démographiques et anthropométriques de la population totale recrutée

	CMT1A (N = 35)	PIDC (N = 46)
	Médiane [Q1 - Q3]	Médiane [Q1 - Q3]
Âge (années)	51 [47.5-58.5]	65 [54.0-71.5]
Sexe ratio (H/F)	13/22	28/18
Poids (kg)	68 [58.0-76.5]	79 [69.25-89.0]
Taille (cm)	165 [160-170.5]	170 [165-180.0]
IMC (kg/m ²)	24.03 [22.35-28.69]	26.17 [24.27-30.68]

Le sexe-ratio était inversé entre les groupes, avec une prédominance féminine dans le groupe CMT1A (13 hommes / 22 femmes), et masculine dans le groupe PIDC (28 hommes / 18 femmes). Comme indiqué dans le chapitre précédent, il n'est pas rare d'observer cette distribution dans les neuropathies acquises et héréditaires.

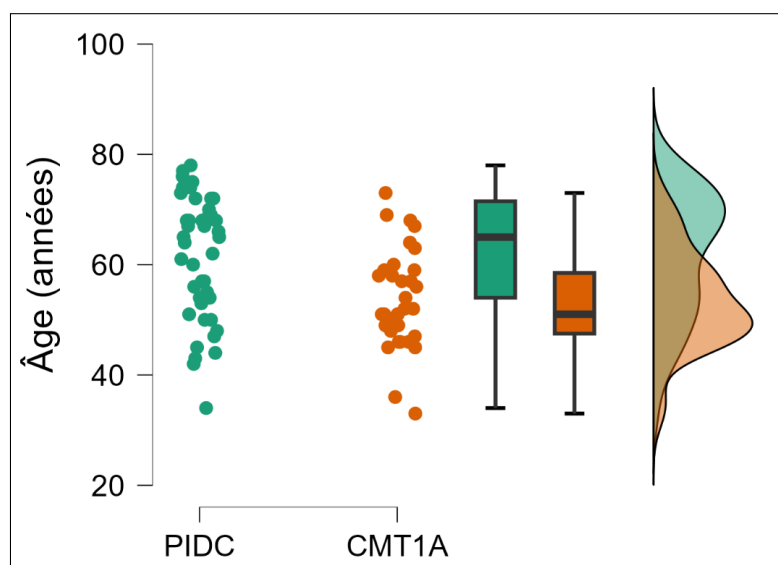


FIGURE 3.1 – Distribution de l'âge dans les groupes PIDC et CMT1A

3.1.2 Scores cliniques

Concernant les autres paramètres anthropométriques, les patients PIDC présentaient un poids médian supérieur (79 kg [69.25-89.0]) à celui des patients CMT1A (68 kg [58.0-76.5]), ainsi qu'une taille légèrement plus élevée (170 cm [165-180.0] contre 165 cm [160-170.5]), ce qui se traduisait par un indice de masse corporelle (IMC) globalement plus élevé dans le groupe PIDC (26.17 [24.27-30.68] versus 24.03 [22.35-28.69]). Cette différence anthropométrique, bien qu'attendue car en lien directe avec la différence de sexe ratio, a été prise en compte dans les projets qui seront présentés.

Une évaluation clinique à l'inclusion a été réalisée pour l'ensemble des sujets (Annexe C). Cette évaluation clinique des participants a permis, pour les études à venir, de s'assurer d'une comparabilité globale des deux groupes en termes de sévérité fonctionnelle et de déficit sensitivo-moteur (Tableau 3.2).

TABLE 3.2 – Présentation clinique de la population totale recrutée

Variable	CMT1A (N = 35)	PIDC (N = 46)
MRC-10 MI		
Tibial sous score (/10)	7.00 [6.00-8.00]	8.00 [7.00-10.00]
Triceps sural sous score (/10)	10.00 [8.00-10.00]	10.00 [8.00-10.00]
Total (/40)	36.00 [33.00-38.00]	38.00 [32.00-40.00]
Force tibial antérieur		
Gauche (kg)	4.95 [3.93-6.80]	5.55 [4.55-6.43]
Droite (kg)	5.40 [3.95-6.88]	5.80 [5.05-7.93]
INCAT		
Piqûre (/4)	2.00 [1.00-3.00]	2.00 [1.00-2.00]
Vibration (/4)	2.00 [1.00-3.00]	2.00 [1.00-3.00]
Total (/8)	3.00 [2.00-6.00]	4.00 [2.00-5.00]
Score d'Ataxie		
Total (/3)	1.00 [1.00-1.00]	1.00 [1.00-2.00]
ONLS		
ONLS sup (/5)	1.00 [0.00-2.00]	1.00 [1.00-2.00]
ONLS inf (/7)	2.00 [1.00-2.00]	1.50 [1.00-2.00]
ONLS total (/12)	3.00 [2.00-4.00]	3.00 [1.25-4.00]
RODS (/48)	39.00 [35.25-41.75]	38.00 [31.50-44.50]

L'analyse du testing musculaire a été réalisée à partir du score Medical Research Council [MRC-10 (COMPSTON, 2010)], qui cote le déficit musculaire bilatéral selon une échelle allant de 5 (pas de déficit) à 0 (pas de contraction) (Tableau 3.3) sur les principaux groupes musculaires. Seuls les groupes musculaires sollicités lors de la marche et l'équilibre, et souvent déficitaires dans les neuropathies, ont été analysés dans cette étude, à savoir :

- Les groupes musculaires proximaux : ilio-psoas (responsable de la flexion de hanche) et ischio-jambiers
- Les groupes musculaires distaux : tibial antérieur (fléchisseur dorsal de cheville) et triceps sural (extenseur de cheville)

Le score présenté ici est calculé sur un total de 40 points. Les scores médians totaux s'établissaient à 36 [33-38] pour les patients CMT1A et à 38 [32-40] pour les patients PIDC. Une tendance à une atteinte plus marquée des releveurs chez les CMT1A (score tibial : 7 [6-8] contre 8 [7-10] pour les PIDC) est à noter. La force musculaire isométrique du tibial antérieur, exprimée en kilogramme, a également été évaluée lors de l'inclusion.

TABLE 3.3 – Cotation du score MRC-10

Score	Degré de force musculaire
0	Pas de contraction visible
1	Contraction visible mais pas de mouvement
2	Mouvement actif mais pas contre la gravité
3	Mouvement actif contre la gravité
4	Mouvement actif contre la gravité mais de faible résistance
5	Mouvement actif contre gravité et résistance

Les fonctions sensibles ont été évaluées à l'aide du score Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment [INCAT (MERKIES, 2002)], qui combine une appréciation de la sensibilité au tact (piqûre) et de la sensibilité vibratoire, chacune cotée sur 4, pour un total maximal de 8. Les deux groupes présentaient des médianes proches (CMT1A : 3.00 [2-6], PIDC : 4.00 [2-5]), sans différence clinique notable.

Le score d'ataxie, inspiré de la cotation de Mariette dans le test de Romberg, variait de 0 (aucun trouble) à 3 (ataxie sévère) (KHASNIS & GOKULA, 2003 ; MARIETTE et al., 1997). Le test de Romberg consiste à maintenir une position de référence : bras le long du corps et les pieds joints. Durant cette épreuve la participant maintient la position durant 30 secondes les yeux ouverts puis 30 secondes les yeux fermés (Tableau 3.4).

Enfin, la limitation fonctionnelle a été quantifiée à l'aide de deux échelles validées : le score RODS (Rasch-built Overall Disability Scale (VAN NES et al., 2011) (Annexe B) et le

TABLE 3.4 – Cotation du score d'ataxie

Score	Niveau des oscillations
0	Normal – Absence d'ataxie
1	Oscillations légères
2	Oscillations prononcées
3	Impossible

score Overall Neuropathy Limitations Scale [ONLS (GRAHAM, 2006)] (Annexe A). Pour rappel, le score ONLS combine une cotation des membres supérieurs (/5) et inférieurs (/7), pour un total sur 12, où un score plus élevé reflète une plus grande limitation. Le score RODS est quant à lui un questionnaire auto-administré sur des activités de la vie quotidienne allant de 0 à 48, où 48 reflète une absence totale de limitation.

3.2 Plan expérimental et dispositifs

3.2.1 Plan expérimental

L'objectif principal était de comparer les performances posturales et locomotrices entre deux populations de patients atteints de neuropathies démyélinisantes périphériques d'étiologies différentes, acquise (PIDC) versus héréditaire (CMT1A), à niveau fonctionnel équivalent. L'hypothèse centrale reposait sur l'idée que les patients atteints de neuropathie chronique héréditaire développent au fil du temps des mécanismes compensateurs leur permettant de mieux maintenir leur équilibre et leur marche malgré une atteinte neurologique comparable.

L'ensemble de l'expérimentation repose sur une **approche comparative croisée**, articulée autour de trois axes méthodologiques complémentaires : **i) l'analyse de l'équilibre postural statique à partir d'enregistrements stabilométriques sur plate-forme de force (Projet 1), ii) l'exploration du contrôle postural en condition de perturbation sensorielle et cognitive (Projet 2), iii) l'évaluation des paramètres de la marche en simple et double tâche (Projet 3)**. Au-delà des trois axes développés dans ce travail de thèse, d'autres évaluations ont été menées mais n'ont pas pu être intégrées ici en raison des limites temporelles à la réalisation de ce travail doctoral. Ces recherches seront poursuivies par la suite et feront l'objet de publications ultérieures. Pour l'ensemble des projets présentés ici, une séance unique d'acquisition de 45 minutes, standardisée et réalisée dans des conditions homogènes entre les groupes a été réalisée.

L'ensemble des participants a été évalué selon un protocole fixe, intégrant successivement une phase de posturographie statique (yeux ouverts et yeux fermés, pieds joints, bras le long du corps, mimant l'épreuve clinique de Romberg), avec et sans perturbations sensorielles, ainsi qu'une série d'épreuves de marche sur 7 mètres en condition libre puis sous double tâche (question simple ou tâche réflexive). Plusieurs épreuves complémentaires ont été également réalisées sur plateforme :

- Épreuve du demi-tour
- *Functional Reach Test*
- Évaluation de l'initiation du pas

3.2.2 Dispositifs

Les tests ont été menés dans le laboratoire d'analyse du mouvement du CHU de Lille, équipé pour l'analyse tridimensionnelle du mouvement et de la posture. Deux systèmes complémentaires ont été utilisés de manière synchronisée : une plateforme de force et un système de capture optoélectronique.

Le contrôle postural a été évalué à l'aide d'une plateforme de force AMTI® (modèle OR6-5-1), permettant de mesurer les forces de réaction au sol dans les trois plans (vertical, antéro-postérieur, médio-latéral). Ces données ont été utilisées pour calculer la position et la dynamique du CoP au cours du temps. Les signaux étaient acquis à une fréquence de 1000 Hz.

Pour l'analyse de la marche, un système VICON® (Oxford Metrics Ltd.) comprenant 8 caméras infrarouges (100 Hz) a été employé. Des marqueurs réfléchissants ont été fixés sur des repères anatomiques précis selon un schéma simplifié bilatéral (Figure 3.2) : malléoles externes, têtes des premiers métatarsiens, talon, épines iliaques antéro-supérieures, sacrum, acromion droit et gauche, C7 et des marqueurs du bras droit (coude, poignet et index).

L'ensemble des mesures était effectué pieds nus, sans orthèse ni aide technique, sous supervision constante pour assurer la sécurité des participants.

3.2.3 Posturographie statique

Chaque patient réalisait une série d'épreuve pseudo-randomisée entre les différentes tâches proposées. Un temps de récupération entre chaque épreuve était instauré en fonction du besoin du patient avec un minimum fixé à 30 secondes. Afin de limiter les effets d'apprentissage, chaque épreuve n'était réalisée qu'une seule fois, sauf en cas d'interruption due à une chute ou à une perte d'équilibre majeure. Un deuxième essai était alors réalisé. Si un échec était de nouveau constaté, l'essai était comptabilisé comme une chute.

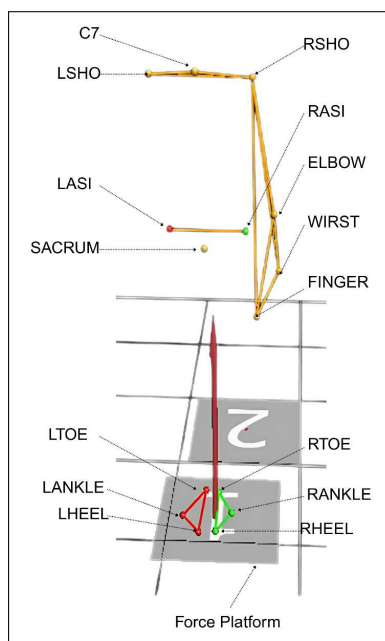


FIGURE 3.2 – Représentation schématique du dispositif expérimental d'analyse de la posture et de la marche.

Les marqueurs réfléchissants sont placés sur des repères anatomiques standardisés : C7, épaules (LSHO, RSHO), bassin (LASI, RASI, sacrum), membres supérieurs (ELBOW, WRIST, FINGER) et membres inférieurs (LTOE, RTOE, LANKLE, RANKLE, LHEEL, RHEEL). Les déplacements de ces marqueurs sont enregistrés par un système de capture du mouvement en association avec une plateforme de force.

Une position dite "naturelle" était utilisée comme référence posturale : le sujet se tenait debout, les bras relâchés le long du corps, le regard dirigé vers l'avant et les pieds écartés selon sa posture spontanée habituelle (Position naturelle).

Test de Romberg

Pour la réalisation de cette épreuve, qui vise à mimer l'épreuve de Romberg en clinique, le patient était amené à réaliser plusieurs tests sous différentes conditions :

- Les yeux ouverts (YO)
- Les yeux fermés (YF)

Ces deux conditions étaient effectuées dans deux postures différentes :

- En position de référence "spontanée", sans contraintes de positionnement des pieds
- En position pieds joints : talons en contact, pointes de pied le plus proche possible, reproduisant la configuration clinique du test de Romberg.

Chaque essai durait 60 secondes, précédé de quelques secondes de stabilisation. Les bras restaient le long du corps et le patient recevait pour seule consigne de "rester le plus immobile possible".

Une chute était considérée comme telle dès lors que l'examineur devait intervenir physiquement pour rattraper ou stabiliser le patient afin d'éviter une chute effective, ou lorsque l'épreuve devait être interrompue avant son terme en raison d'une perte d'équilibre manifeste. Tout essai au cours duquel le patient ne parvenait pas à maintenir la position de départ était également classé comme chute.

Perturbations

Trois modalités de perturbation ont été introduites dans des essais distincts, tous réalisés en position "naturelle".

Perturbation cognitive : Le patient devait, tout en maintenant sa posture les yeux ouverts, répondre à voix haute à une série de soustraction de 7 en 7 à partir de 100. Chaque erreur était comptabilisée.

Perturbation proprioceptive : Une vibration tendineuse (80 Hz) était appliquée de manière bilatérale sur les tendons d'Achille à l'aide de deux vibrateurs portatifs (VB115 ; Vibrasens, Technoconcept) (Figure 3.3).

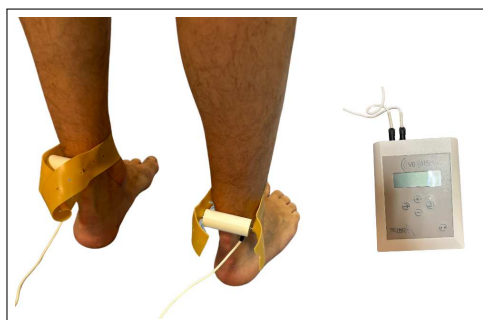


FIGURE 3.3 – Système de vibreur portatif installés sur les tendons d'Achille
Vibrasens VB115 Technoconcept, fréquence 80 Hz

Perturbation visuelle : La tâche était réalisée debout sur la plateforme de force, dans la même posture que les tâches précédentes. Un écran (55 cm de largeur) était placé face au participant, à 1,5 mètre de distance et à hauteur du regard (environ 160 cm). Cette tâche est adaptée de la tâche visuelle proposée par Bonnet et al. (2015) chez les sujets parkinsoniens (BONNET et al., 2015) pour une population neuropathique fragile (Figure 3.4).

Trois sous-conditions visuelles étaient proposées, présentées dans un ordre pseudo-aléatoire, chacune durant 32 secondes :

- Une fixation simple (VT-f) : une croix blanche statique s'affichait au centre de l'écran, que le participant devait fixer sans bouger la tête

- Une poursuite dite "continue" (VT-c) : la croix se déplaçait latéralement de gauche à droite de l'écran à une fréquence de 0,125 Hz, obligeant le patient à suivre de manière continue la croix blanche.
- Une poursuite dite "discontinue" (VT-d) : la croix apparaissait alternativement à gauche et à droite de manière discontinue à une fréquence plus rapide (0,25 Hz), obligeant les sujets à réaliser des saccades régulières et impliquant un déplacement oculomoteur plus brusque et une exigence posturale plus importante.

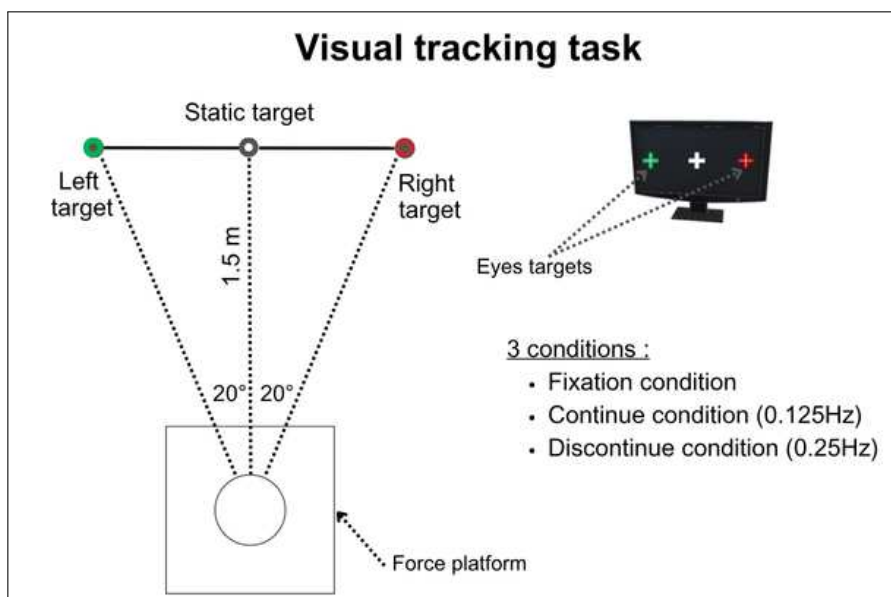


FIGURE 3.4 – Schéma descriptif de la tâche visuelle (perturbations visuelles)

Dans tous les cas, la consigne était de suivre la croix "le plus rapidement possible dès son apparition", tout en maintenant une posture stable. Aucun mouvement volontaire de la tête n'était demandé, mais une stabilisation naturelle de celle-ci était tolérée. Chaque condition était précédée d'un rappel des consignes et d'un temps de préparation statique (10 secondes). Aucun retour sur la performance n'était fourni pendant l'épreuve. Ces conditions visaient à simuler des stimulations visuelles dynamiques proches de la réalité quotidienne, en intégrant le rôle du système visuel dans la régulation posturale.

3.2.4 Analyse de la marche

La marche était analysée sur une piste droite de 10 mètres dans l'axe des caméras VICON®. Les patients marchaient pieds nus, à allure spontanée, en ligne droite. Trois conditions distinctes étaient testées dans cet ordre :

1. **Marche libre** : le patient marchait sans consigne particulière autre que d'aller "à son rythme jusqu'au bout de la piste".

2. **Double tâche simple** : tout en marchant, le patient devait répondre à des questions standardisées simples, de type "Quelle est votre date de naissance?", "Donnez-moi votre adresse postale?", "Quels sont les prénoms de vos enfants?".
3. **Double tâche réflexive et émotive** : tout en marchant, le patient devait répondre à des questions introspectives : les questions nécessitaient un traitement attentionnel plus important et pouvaient avoir un aspect émotif, de type "Quel est l'impact de la maladie sur votre quotidien?", "Quelles sont les choses que vous pouviez faire, que vous ne pouvez plus faire actuellement en raison de la maladie?"

Chaque condition comportait deux allers-retours sur la piste. Les trajectoires enregistrées excluaient les demi-tours afin de ne conserver que les cycles de marche stabilisés. Les consignes étaient données oralement et répétées si nécessaire, sans interaction physique avec l'expérimentateur.

3.3 Variables analysées

3.3.1 Analyse de l'équilibre statique

L'analyse du contrôle postural reposait sur le traitement des données issues de la plateforme de force AMTI®, enregistrées à 1000 Hz, et des trajectoires des marqueurs corporels extraits du système VICON® (Figure 3.5). Le traitement des signaux a été effectué sous MATLAB® à l'aide d'un script interne spécifiquement développé pour cette étude.

Centre de pression

Les coordonnées du CoP (CoPX et CoPY) étaient extraites et analysées afin de calculer les paramètres suivants (Figure 3.5) :

- **Surface du CoP** (mm²) : l'aire de l'ellipse de confiance à 90 % a été estimée par une régression linéaire (méthode des moindres carrés) sur les coordonnées brutes. Les écarts-types sur les deux axes (long et court) étaient doublés pour obtenir les demi-axes de l'ellipse (a, b), et la surface finale calculée comme $\pi \times a \times b$.
- **Longueur totale** du trajet du CoP (mm) : obtenue par intégration pas à pas des déplacements élémentaires dans le plan horizontal, puis sommés sur l'ensemble de la durée de l'enregistrement.

$$\text{Longueur totale} = \sum_{i=1}^{n-1} \sqrt{(CoPX_{i+1} - CoPX_i)^2 + (CoPY_{i+1} - CoPY_i)^2}$$

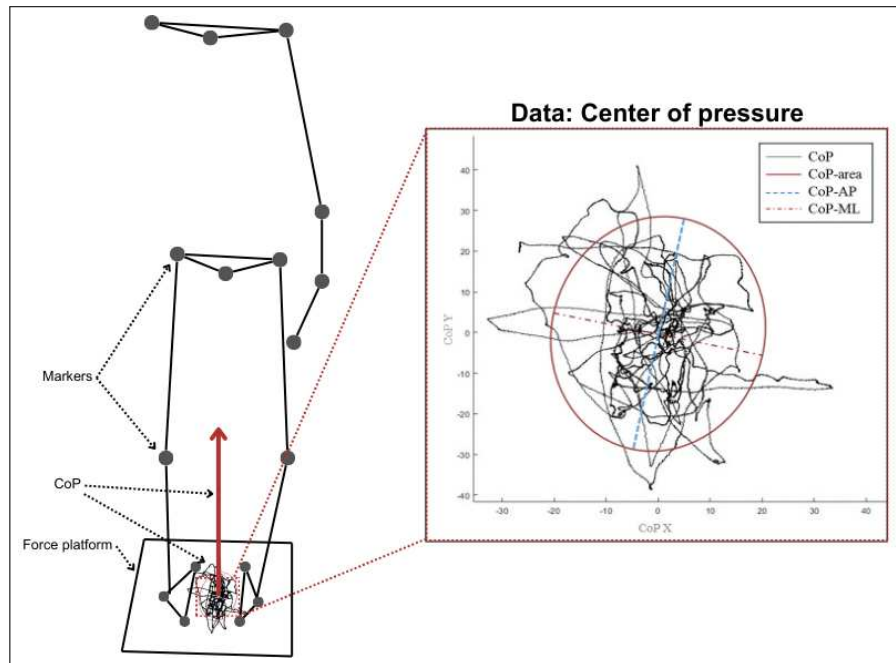


FIGURE 3.5 – Représentation du CoP et de ses variables d'intérêt

- **Vitesse Moyenne** (mm/s) : calculée par la longueur totale divisée par la durée effective de l'enregistrement.
- **Déviatio**n antéro-postérieure et médio-latérale (mm) : mesurées comme la distance entre le 2^{ème} et 98^{ème} percentiles des distributions du CoPX et CoPY respectivement.

Suivi du tronc et du bassin

Les vitesses moyennes du marqueur cervical (CERV) et du centre du bassin (barycentre de SACR, LASI, RASI) ont été estimées à partir des dérivées temporelles des coordonnées respectives, puis combinées dans le plan horizontal.

Des ellipses ont également été calculées autour des trajectoires du bassin (aireBAS) et du tronc (aireCERV), selon la même méthode que pour le CoP.

Distances anatomiques et stabilité posturale

Plusieurs indices de stabilité ont été extraits :

- Distance entre le CoP et les malléoles : estimée en projetant la position moyenne des malléoles dans le plan sagittal et en la comparant au barycentre du CoP.
- Distance entre le bassin et le tronc, et entre le CoP et le tronc : évaluées comme différences des moyennes respectives sur l'axe X.

- Angle sacrum-C7 dans le plan sagittal : mesuré à partir des points SACR, CERV et d'un point projeté verticalement et exprimé en degrés. La variation angulaire maximale-minimale était également calculée pour évaluer la variabilité antéro-postérieure du tronc pendant l'épreuve.

3.3.2 Analyse de la marche

L'analyse de la marche a été réalisée à partir de fichiers C3D traités via MATLAB®, en utilisant des scripts internes développés spécifiquement pour l'étude. Les trajectoires des marqueurs ont été acquises à 100 Hz à l'aide d'un système optoélectronique VICON®. L'analyse portait sur deux cycles complets de marche par jambe et par essais (4 cycles droit et 4 cycles gauche au total), sélectionnés manuellement à partir des signaux verticaux (axe Z) des marqueurs calcaneés (RHEE, LHEE) et des orteils (RTOE, LTOE).

Paramètres spatio-temporels

Les variables suivantes ont été calculées pour chaque cycle :

- **Longueur de pas** (m) : déplacement horizontal (axe X) entre deux impacts talon successifs sur une même jambe.
- **Durée du cycle** (s) : nombre d'images entre deux impacts talon.
- **Vitesse de marche** (m/s) : rapport entre la longueur de pas (distance entre deux RHEE ou LHEE successifs sur l'axe X) et la durée du cycle (en frames, convertie en secondes via la fréquence d'acquisition).
- **Cadence** (pas/minute) : déterminée à partir du nombre total de pas (2 par cycle) divisé par le temps cumulé des cycles.

Phases de marche

Les temps d'appui (*stance*) et d'oscillation (*swing*) ont été extraits par détection du contact du talon (minima de RHEE ou LHEE) puis le décollage de l'orteil (événement *toe off*). Le temps de double appui (*double support time*) a été obtenu en identifiant la période entre le contact du pied d'analyse avec le sol et le *toe off* controlatéral.

Élévation du pied (foot clearance)

L'élévation du pied a été mesurée pour chaque cycle à partir des trajectoires verticales des talons et orteils, en calculant la différence entre la hauteur maximale et le point le plus bas du

cycle. Une foot clearance au pic de vitesse (FC_{pic}) a également été déterminée au moment où la vitesse RMS de l'orteil était maximale, fournissant une estimation plus dynamique de la capacité à dégager le pied du sol.

Les vitesses RMS¹ ont été calculées à partir de la composante vectorielle des vitesses instantanées (dérivées des coordonnées en X et Z), moyennées par fenêtres glissantes de 10 points.

D'autres paramètres, comme la hauteur maximale du talon, la hauteur maximale du pied (minimum entre la position du talon et de l'orteil) et le premier pic de hauteur des orteils (T1), ont été calculés. Ces paramètres sont détaillés sur la Figure 3.6.

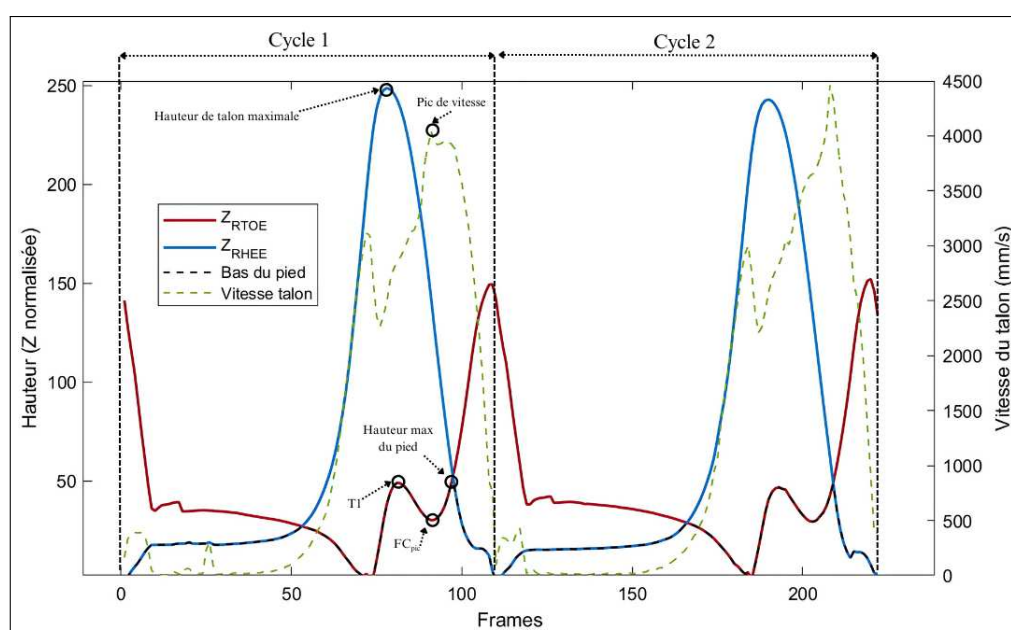


FIGURE 3.6 – Descriptifs des paramètres de clearance du pied durant les cycles de marche.

Z_{RTOE} : position Z de l'orteil droit ; Z_{RHEE} : position Z du talon droit ; T1 : premier pic de hauteur des orteils ; FC_{pic} : hauteur des orteils au pic de vitesse du talon.

Largeur de pas et symétrie

La largeur de pas a été calculée à partir de la distance latérale (axe Y) entre les marqueurs LHEE et RHEE, au moment du contact talon de chaque jambe. Ces mesures ont été moyennées pour obtenir une estimation globale. En complément, un indice de symétrie a été déterminé à

1. RMS (Root Mean Square) : la vitesse RMS correspond à la racine carrée de la moyenne des carrés des vitesses instantanées. Elle fournit une estimation de l'amplitude moyenne d'un signal de vitesse, indépendamment de son signe, et est couramment utilisée comme indicateur global de la variabilité ou de l'intensité du déplacement.

partir de la distance latérale (axe Y) entre les malléoles internes (RANKY - LANKY) et de façon plus ciblée sur les talons durant la période globale de double appui.

3.4 Traitement des données et analyses statistiques

Afin de limiter l'influence de l'âge sur les comparaisons entre groupes, un appariement a été réalisé en amont des analyses d'équilibre et de marche. Cette procédure visait à constituer deux sous-échantillons comparables, en sélectionnant des patients du groupe CMT1A et du groupe PIDC présentant des âges similaires (Figure 3.7).

L'appariement a été effectué sous R, en appliquant la méthode du plus proche voisin (*nearest neighbor*). Dans notre échantillon, la différence maximale autorisée était de $\pm 5,5$ ans (un demi écart type de l'âge) entre deux individus pour qu'ils puissent être appariés. Ce seuil a permis de maximiser le nombre d'individus inclus. Lorsque cela était possible et en fonction des analyses souhaitées, la variable de sexe était également prise en compte dans l'appariement. Les analyses statistiques ont systématiquement intégré les covariables susceptibles d'influencer la performance posturale ou locomotrice (en particulier la taille).

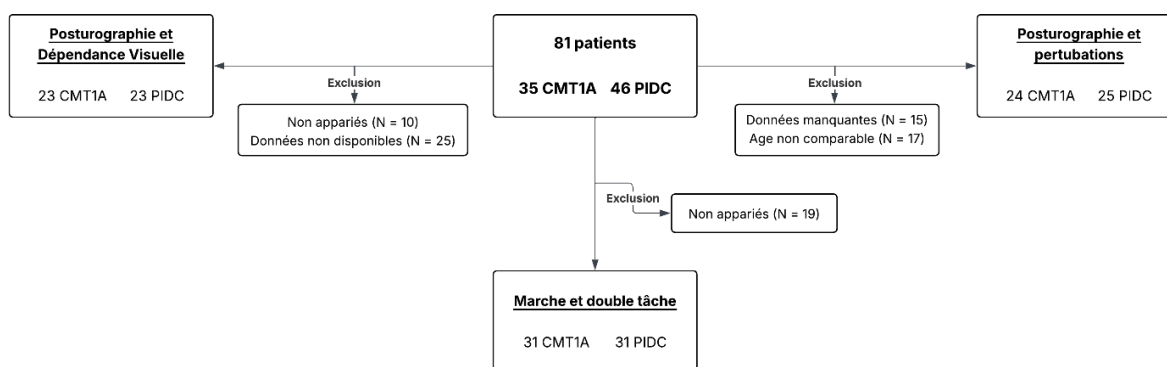


FIGURE 3.7 – Flowchart des répartitions des patients en fonction des thématiques abordées

Les analyses statistiques des différents projets ont été conduites à l'aide des logiciels SPSS v.26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), R v.4.3.3 (R Foundation for Statistical Computing) et JASP v0.19.1.0. Les comparaisons entre les groupes PIDC et CMT1A ont été réalisées en fonction de la nature des variables et de la distribution des données.

Les données quantitatives ont d'abord été testées pour leur normalité à l'aide du test de Shapiro-Wilk. En cas de distribution non gaussienne, des transformations appropriées (log ou racine carrée) ont été appliquées pour répondre aux conditions d'analyse des modèles mixtes. Les comparaisons des variables cliniques et démographiques ont été réalisées à l'aide de tests

non paramétriques (Mann-Whitney) pour les données continues et de tests du χ^2 pour les variables qualitatives.

Les analyses complémentaires telles que l'effet du groupe (PIDC vs CMT1A), l'effet de la condition testée ou encore les interactions entre les conditions et les groupes sont détaillées directement au sein des chapitres suivants. Bien que l'ensemble des paramètres aient été analysés, seuls les paramètres ayant montré un haut niveau d'intérêt ont été présentés dans les projets suivants.

Chapitre 4 : Résultats

4.1 Projet 1 - Postural balance and visual dependence in patients with demyelinating neuropathies differ between acquired and hereditary etiologies

Loïc DUPONT^a, Luc DEFEBVRE^a, Jean-Baptiste DAVION^{a,b}, Arnaud DELVAL^a, Céline TARD^{a,b}

^a Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, UMR-S1172 - LilNCog - Lille Neuroscience & Cognition, F-59000 Lille, France

^b Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France, France

Statut de l'article : Accepté et publié dans *Revue Neurologique*, octobre 2024.

DOI : [10.1016/j.neurol.2024.10.002](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2024.10.002)

4.1.1 Abstract

Background : Demyelinating polyneuropathies affect posture and can be either hereditary, as in Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A), or autoimmune, as in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). Clinical differentiation between these two neuropathies can be challenging and lacks of biomarkers. No comparative analysis of their balance profiles has been conducted.

Methods : The postural balance of 23 patients with CIDP and 23 patients with CMT1A, matched for age and sex, were recorded using a force platform under various conditions. The effects of visual dependence were examined based on center of pressure velocity, 90% confidence ellipse area and Romberg Quotient which represents the ratio between posturography with eyes closed and eyes open.

Results : With eyes open, both groups exhibited similar area and velocity. However, they increased their postural sway when visual input was eliminated. Nevertheless, the increase in postural sway was less pronounced in CMT1A patients than in patients with CIDP.

Conclusion : Patients with CMT1A appear to have developed compensatory mechanisms over time resulting in reduced visual dependence and potentially decrease reliance on proprioceptive afferents for postural balance. Further studies are necessary to explore other compensatory mechanisms that could be targeted by rehabilitation for patients with CIDP.

KEY WORDS : Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy ; Charcot-Marie-Tooth-1A ; Hereditary ; balance impairment.

4.1.2 Introduction

Among demyelinating neuropathies, some are acquired while others have a hereditary nature. One of the rare forms of acquired autoimmune neuropathies is chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), which, in its typical form, manifests as a symmetrical motor/sensory disorder with both proximal and distal muscle weakness. Impairment of proprioception and balance disturbances are common clinical features in patients with CIDP (FINDLING et al., 2018).

Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), and more specifically, CMT type 1A, is the most common rare hereditary neuropathy (BARRETO et al., 2016; PATZKÓ & SHY, 2011). In its classic form, CMT1A is characterized by symmetrical and progressive distal muscle weakness, loss of sensation, and musculoskeletal deformities in the feet (PAREYSON & MARCHESI, 2009). Poor balance and postural instability are also often clinically observed in individuals with CMT1A (LENCIONI et al., 2015; RAMDHARRY et al., 2018).

While the classification between hereditary and acquired neuropathy is often straightforward, errors in diagnosis can occur in the presence of atypical characteristics or sporadic neuropathy (CAMPAGNOLO et al., 2020; GORSON & GOOCH, 2015), even in expert centers (HAUW et al., 2021). Subjective clinical observation of the postural balance of patients with rare demyelinating neuropathy can help guide the diagnosis. Based on the experience of neurologists, patients with hereditary neuropathy seem to have less impairment (patient is said to be “less impaired than its electrodiagnostic -EDX-”), and for instance for its balance usually evaluated with the Romberg maneuver (worsening of the proprioceptive ataxia when eyes closed). However, this better balance in CMT patients (than in CIDP) has never been evaluated systematically. It is supposed related to the chronic (neuro-developmental) pathophysiology of CMT and may give us some clues both for a better diagnosis classification and also for rehabilitation of CIDP patients by proposing compensatory mechanisms.

A quantitative assessment of postural balance is possible through the analysis of static postural sway (posturography), examining the trajectory of the center of pressure (CoP) (FITZPATRICK & McCLOSKEY, 1994). The CoP is the barycenter of the vertical reaction forces distributed over the entire foot-floor contact surface moves unconsciously when the subject attempts to maintain a position, resulting in a trajectory, an area, and a swaying velocity (HUFSCMIDT et al., 1980). Postural balance integrates visual, proprioceptive, and vestibular systems in a dynamic way, with different steps from afferences, perception and correction of disequilibrium.

The primary objective of the study was to determine if patients with CIDP exhibited a more severe proprioceptive ataxia (evaluated with a quantitative Romberg Quotient -RQ-)

than patients with CMT1A. The secondary objective was to explore the strategy of postural balance and the visual dependency in these two neuropathy groups.

4.1.3 Materials and Methods

This is a single-center (regional, reference center for neuromuscular diseases at the University Hospital of Lille) prospective comparative study.

Patients selection

Due to the rarity of these neuromuscular pathologies, all patients followed in the center's active registry who provided consent were recruited, and age-sex matching was performed post hoc. This prospective study lasted one year.

Twenty-three patients with CMT1A (13 females ; age : 57.0 [50.5 - 68.0]) and 23 patients with CIDP (9 females ; age : 51.0 [49.0 - 57.0]) participated in the study. All patients had a confirmed diagnosis of neuropathy with clinical lower limbs symptoms ; respectively, they met the criteria of the European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline (VAN DEN BERGH et al., 2021) for typical CIDP (CIDP group) and had a positive genetic analysis for the duplication of the PMP22 gene (CMT1A group). Patients with neurological history other than neuropathy (such as epilepsy, stroke, dementia) or significant musculoskeletal conditions that could impact balance were not included (severe claw foot deformities, equinus foot, or severe valgus knee). Due to the risk of falls and safety, patients who were unable to maintain the Romberg test were not included in this study. All included CIDP patients were stable under intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy, and the assessments were conducted at the end of the treatment cycle, on the day of administration. Regarding the CIDP group, data on disease duration and nerve conduction velocity (NCV) evaluations were collected. For the CMT1A patients, EDX data were missing due to examinations being conducted during childhood and the early abolition of sensory potentials (and also abolished motor potentials in lower limbs). The precise NCV data are presented in the supplementary material (Annexe Table E.1 and Table E.2).

Clinical Assessments

The forty-six subjects underwent a clinical assessment, including :

- Romberg test (KHASNIS & GOKULA, 2003) : Mariette's score to evaluate ataxia ranging from 0, normal, to 3, severe ataxia. A score of 1 corresponds to mild oscillations, 2 to moderate oscillations, and 3 to severe oscillations.
- Muscle testing (MRC (DEJONGHE et al., 2004 ; O'BRIEN, 2023)) : score ranging from 0, no contraction, to 5, normal contraction for lower limb muscles : hip flexors, knee flexors, ankle flexors and extensors.
- Clinical evaluation of sensory modalities of the lower limb (INCAT (MERKIES, 2002)) score ranging from 0, normal, to 8, abnormal at the hip.
- Global disability scale (RODS (VAN NES et al., 2011)) ranging from 0, total limitation, to 48, no limitation.
- Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS (GRAHAM, 2006)) ranging from 0, no limitation, to 12, severe disability : obtained by summing between ONLS score for the upper limb (/5) and the lower limb (/7).

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the independent local ethics committee (CPP Ile-de-France 11, Reference 18,039, registration number : 2017-A02861-52, NCT04154540), and all subjects provided written consent.

Experimental Setup & Data Analysis

The patients were instructed to stand for 60 seconds on a force platform, with feet parallel and together, looking straight ahead with arms by their sides, miming the clinical Romberg test. Two conditions were performed : eyes opened and eyes closed. All tests were conducted in the same order and without shoes. The variations in the Center of Pressure (CoP) position were recorded for 60 seconds using a force platform (the ORG-5 model from AMTI®, Watertown, MA, USA), and the output data were sampled at 1000 Hz.

The data for mean velocity (Velocity in mm.s⁻¹), the area of the 90% confidence ellipse (Area in mm²), anteroposterior and mediolateral sway (in mm) were then calculated using an in-house MATLAB® script (The MathWorks, Natick, MA, USA).

To investigate the mechanisms of postural control, we chose a criterion closely related to the clinical qualification of proprioceptive ataxia : the posturographic Romberg Quotient (RQ-area), which is a ratio between 90% confidence ellipse area with eyes open and 90% confidence ellipse area with eyes closed. The same ratio was used for velocity (RQ-velocity).

Falls

A fall was considered when the assessor had to catch or touch the participant to prevent an actual fall or for any attempts interrupted before the end of the test. If the patient doesn't maintain the starting position, trial is also considered as a fall.

Statistical Analysis

The data analysis was conducted using SPSS v.26.0 (SPSS Statistics, Armonk, NY : IBM Corp) and R Statistical Software (version 4.3.3 ; R Foundation for Statistical Computing). Non-parametric statistics were favored following the normality analysis. A Mann-Whitney test was employed to compare anthropometrics, clinical data and RQ (area and velocity), between the CIDP and CMT1A groups. To compare area, sway and velocity of the CIDP and CMT1A groups, a mixed-effects model was used. Due to the non-parametric nature of the data, a logarithmic transformation was applied to meet the analysis conditions required by the mixed-effects model. For post-hoc comparisons between the two groups and the two conditions, Tukey tests were conducted to identify significant differences between group. A significance threshold of 0.05 was applied to all analyses. The effect of the interaction between condition and groups was examined using the Hedges G effect size calculation. Effect sizes were categorized as large if 0.8 or over, moderate if 0.5 to 0.79 and small if 0.49 or less. For categorical variables (sex ratio and falls), a chi-square test was used, as appropriate.

4.1.4 Results

Anthropometrics and clinical examination data were similar between groups, namely sensory-motor scores didn't differ between groups (Table 4.1). For the CIDP patients, the median [Q1 - Q3] disease duration was 6.5 [5 - 11] years. In CIDP group, 10 exhibited conduction blocks in the nerve conduction velocity tests, and 10 patients showed secondary axonal loss. In CMT1A group, median nerve evaluation show secondary sensory axonal loss more significant than in CIDP, and the motor conduction velocity of the median nerve was reduced in CMT1A patients. No differences were observed in motor amplitude of the median nerve between the two groups.

TABLE 4.1 – Anthropometric, and Clinical Data for the CIDP and CMT1A Groups.

	CIDP (N=23)	CMT1A (N=23)	
	Median [Q1-Q3]	Median [Q1-Q3]	p-value
Anthropometric Data			
Age (years)	57.0 [50.5 - 68.0]	51.0 [49.0 - 57.0]	0.080
Sexe (F/M)	10/13	14/9	0.248
BMI (kg/m ²)	26.0 [23.1 - 30.5]	25.0 [23.2 - 28.5]	0.510
Clinical Data			
MRC score (/40)	37.5 [31.5 - 40.0]	36.5 [34.0 - 38]	0.731
MRC tibial score (/10)	8.0 [6.3 - 10.0]	8.0 [6.0 - 8.0]	0.271
INCAT Sensitive Score (/8)	2.0 [1.3 - 4.0]	3.5 [2.0 - 6.0]	0.248
Ataxia (/3)	1.0 [1.0 - 2.0]	1.0 [1.0 - 1.0]	0.093
ONLS - Lower limbs (/7)	1.0 [1.0 - 2.0]	2.0 [1.0 - 2.0]	0.199
ONLS - upper limb (/5)	1.0 [0.0 - 2.0]	1.0 [0.0 - 2.0]	0.411
ONLS - Total (/12)	2 [1.0 - 4.0]	2.5 [2.0 - 3.0]	0.881
R-ODS (/48)	39.0 [33.5 - 44.5]	38.0 [35.0 - 40.8]	0.586

MRC, Medical Research Council scale ; INCAT, sensitive score ; ONLS, Overall Neuropathy Limitations Scale ; R-ODS, Rasch-built Overall Disability Scale. Medians [Q1-Q3] shown ; p-values by Mann-Whitney test.

RQ-Area and RQ-velocity show higher ratios in CIDP compared to CMT1A (Figure 4.1), with moderate ($g=0.70$) and large effects ($g=0.83$) respectively for these two ratios (Table 4.2).

In the open eyes condition (Table 4.3), analyzed variables didn't differ between both groups. Without vision (Figure 4.2-B), area was higher for the CIDP group (1082.0 mm² [846.5 - 2453.0]) compared to the CMT1A group (840.0 mm² [537.5 - 1101.5]). Velocity didn't show any difference between groups (Table 4.3). However, mediolateral sways were greater in the CIDP group ($p=0.020$) without difference for anteroposterior between the two groups ($p=0.091$).

TABLE 4.2 – Romberg Quotient in CIDP and CMT1A groups

	CIDP Median [Q1-Q3]	CMT1A Median [Q1-Q3]	p-value	Hedge's g
RQ-Area	2.42 [1.46 - 3.23]	1.75 [1.16 - 2.07]	0.040*	0.696
RQ-Velocity	1.11 [1.06 - 1.20]	1.05 [1.02 - 1.09]	0.011*	0.825

*Median values with interquartile ranges (Q1-Q3) for continuous variables. RQ = Romberg Quotient. *P-values < 0.05, evaluated by Mann-Whitney test, indicate a significant group effect (CIDP vs. CMT1A).*

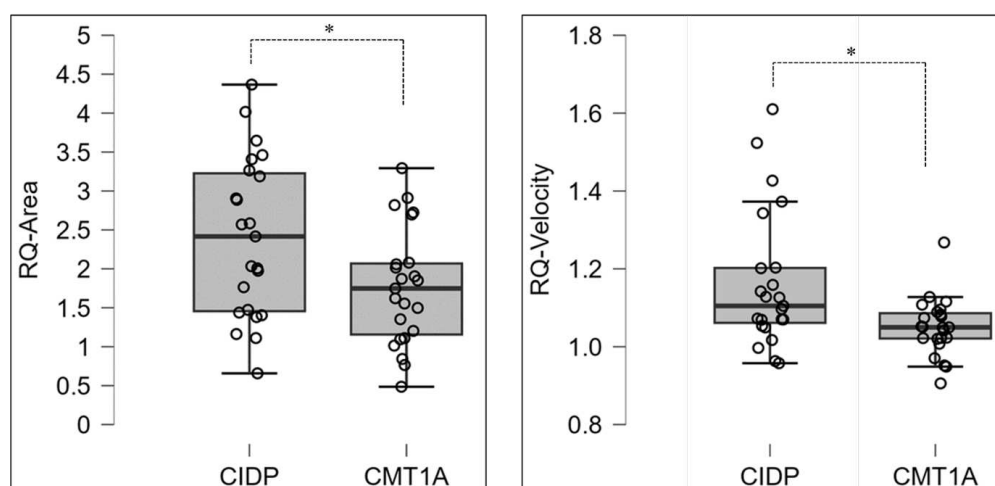


FIGURE 4.1 – Descriptive box plots of Romberg Quotient for Area and Velocity.

*RQ show higher ratios in CIDP compared to CMT1A. RQ = Romberg Quotient. *P-values < 0.05, evaluated by Mann-Whitney test.*

TABLE 4.3 – Posturography findings in CIDP and CMT1A in eyes open and eyes closed						
	CIDP		CMT1A			
	Eyes open (n=23) Median [Q1-Q3]	Eyes closed (n=23) Median [Q1-Q3]	<i>p</i> -value	Eyes open (n=23) Median [Q1-Q3]	Eyes closed (n=23) Median [Q1-Q3]	<i>p</i> -value
Area (mm ²)	642.0 [412.5-642.0]	1082.0 [846.5-2453.0]	<.0001*	449.0 [361.5-727.5]	840.0 [537.5-1101.5]	0.0002*
Anteroposterior (mm)	31.3 [24.0-39.8]	41.1 [32.2-58.9]	<.0001*	22.7 [18.6-33.6]	33.5 [28.7-37.9]	0.0003*
Mediolateral (mm)	26.3 [20.4-38.1]	41.4 [36.3-58.6]	<.0001*	27.1 [22.9-32.2]	36.5 [27.3-41.9]	0.0004*
Velocity (mm/s)	121.0 [105.1-146.3]	142.9 [128.0-160.6]	<.0001*	134.3 [121.7-161.1]	136.6 [125.6-172.9]	0.0005*

Median values with interquartile ranges (Q1-Q3) for continuous variables. * P-values < 0.05, evaluated by mixed-effects model a

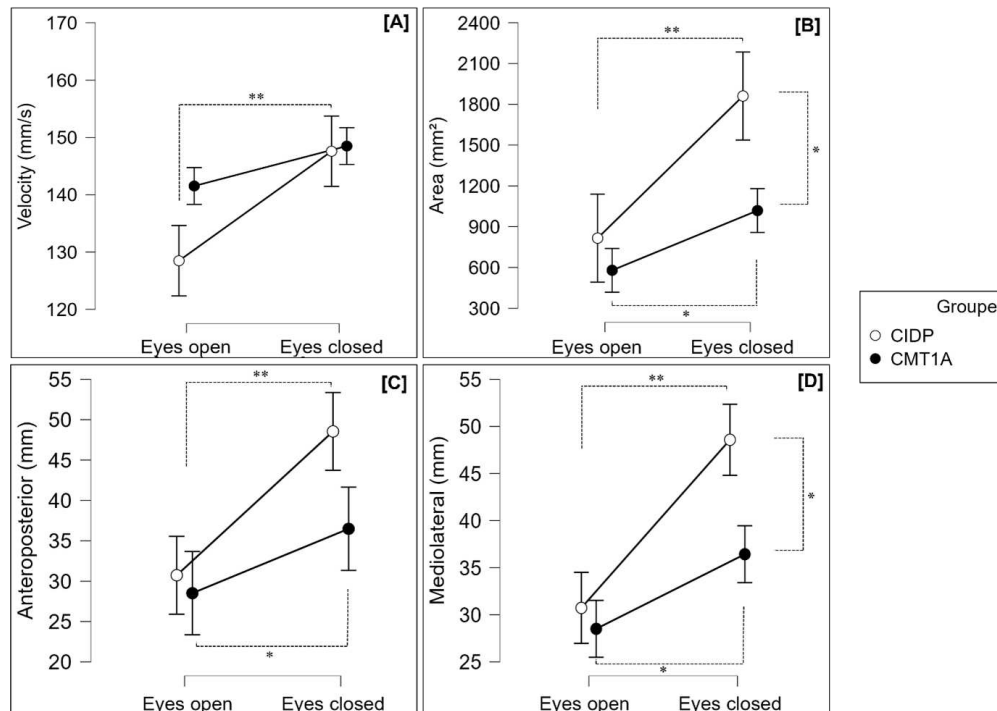


FIGURE 4.2 – Descriptive plots of Velocity [A], Area [B], Anteroposterior sway [C] and Mediolateral sway [D] in open and closed eyes conditions.

[A] Velocity was increased in the CIDP group under eyes-open condition compared to eyes-closed condition, but doesn't differ for the CMT1A group and between two groups. [B] Area was increased in both groups under eyes-closed condition compared to eyes-open condition. In the eyes-closed condition, the area was higher in CIDP patients than in CMT1A patients. [C] Anteroposterior sways were increased in both groups under eyes-open condition compared to eyes-closed condition; under eyes-closed condition, there was no difference observed between the two groups. [D] Mediolateral sways were increased in both groups under eyes-open condition compared to eyes-closed condition; under eyes-closed condition, mediolateral sway was greater in CIDP patients than in CMT1A patients. *P-values ≤ 0.05, ** p-values ≤ 0.0001, evaluated by mixed-effects model and Tukey post-hoc test.

In both populations, the absence of vision increased Area and sways group (Figure 4.2). Velocity of the CoP displacement increased in CIDP group but didn't differ in CMT1A group (Figure 4.2-A). No falls occurred in any of the groups/conditions.

4.1.5 Discussion

Posturographic Romberg Quotient

In this study, we demonstrated the reality of the classical clinical clue of a worse balance in CIDP than in CMT1A despite a similar sensory-motor impairment by studying posturography in 46 patients (23 CIDP and 23 CMT1A). We noticed that the Posturographic Romberg Quotient revealed a distinction between the two groups, whereas the Mariette clinical score didn't show any significant differences.

RQ-Area and RQ-velocity were higher in the CIDP than in the CMT1A group (Figure 4.1). Without vision, a moderate effect size was observed favoring a more significant deterioration in CIDP compared to CMT1A for RQ-Area and a large effect size for RQ-Velocity. Even though the Romberg ratio was higher in the CIDP group, we noticed that all patients were able to maintain postural balance eyes open during one minute.

As demonstrated by the RQ, this worsening is more important for CIDP patients than for CMT1A patients, with respective median RQ values of 2.42 and 1.75. Comparison with the literature reveals RQ values around 1.2 for healthy control groups (for subjects with an average age of 61 years (SILSBY et al., 2022)). The RQ results for our groups are consistent with values reported in other literary articles, with RQ values of 2.3 for CIDP groups (SILSBY et al., 2022) and 1.37 for overall CMT groups (ALVES DE BAPTISTA et al., 2018).

Velocity of CoP

Without vision, CoP Velocity increased in the CIDP group but not in CMT1A group (Figure 4.2-A). However, with and without vision, no difference was observed between the two groups. The CoP velocity is known to be correlated with loss of plantar flexor muscle volume (KOUZAKI & MASANI, 2012), or with an increase in the co-contraction strategy of agonist and antagonist muscles of the leg (BENJUYA et al., 2004; CARPENTER et al., 1999; Ho & BENDRUPS, 2002; NELSON-WONG et al., 2012). However, the MRC of lower limb muscles didn't differ between groups (e.g. MRC tibial score) and doesn't seem to explain the increase of velocity in CIDP group compared to CMT1A group.

Area and sways parameters

To maintain the postural balance, the subject has to integrate its peripheral proprioceptive afferences i.e. to adapt its posture according to the disequilibrium. In neuropathies, the afferences are impaired and the velocity of CoP' displacement reflects the severity of the proprioception loss. The area of the posturography is the result of mediolateral and anteroposterior sways and reflects the quality of efferences. Anteroposterior sways are mainly driven by ankles oscillations whereas mediolateral ones by hips (BONNET & LEPEUT, 2011). Concerning the mechanisms involved in the postural balance, our study showed that area and postural sways were similar in the 2 groups with open eyes condition.

In the eyes closed condition (Figure 4.2), all evaluated parameters (area, anteroposterior and mediolateral sways) deteriorated in both groups. The area differed between groups, related to the high differences in mediolateral sway, which was higher in the CIDP group. The poor regulation of hip control mechanisms in the CIDP group in the eyes closed condition could be

related to the higher fear of falling in this group (to be further evaluated) or also to a more pronounced proximal sensory-motor deficiency in the CIDP group (known by clinicians even if no MRC differences between groups was observed in our study). The impact of fear of falling is well-documented not only in the general population but also in population in diabetic neuropathy (ELLMERS et al., 2020; C. KELLY et al., 2013; YOUNG & MARK WILLIAMS, 2015). Anteroposterior sways are same between groups and a moderate Hedge's g effect size ($g = 0.6137$) wasn't enough to conclude that anteroposterior sways are more pronounced in the CIDP group. This results on sways and area parameters, along with the decrease in mediolateral sway, reflects a "block strategy" with fewer ankles and hips oscillations (CARPENTER et al., 1999; HO & BENDRUPS, 2002; D. A. WINTER et al., 1998).

Our results suggest that CMT1A patients experienced more severe secondary axonal loss compared to CIDP patients (usually with no responses in EDX in lower limbs or more pronounced than CIDP for the median nerve) but a postural control at least as good as the CIDP group in the open eyes condition. However, sensory functions, as assessed by clinical examination and the INCAT score, didn't show differences. Arthrokinesthesia and pallesthesia were similar between the two groups. It's likely a development of compensatory mechanisms. It seems that patients with CMT1A depended less on proprioceptive feedback to maintain their balance than the CIDP group. Visuo-dependence was present in CMT1A patients, but visual deprivation destabilized them less compared to CIDP patients as observed with the RQ. There are likely compensatory mechanisms, such as the development of hyper-rigidity strategies in the trunk or other mechanisms resulting probably from the long duration of the disease and the unconscious comprehension by the patient that it's more cautious for their balance to neglect these proprioceptive afferences. Further studies are needed and currently underway to deepen the understanding of the mechanisms involved. Another study on additional adaptation mechanisms will complement these initial findings and try to study the impact of vestibular afferences. It's known that some vestibulopathy also are possible in CMT1A patients and probably the quality of these afferences is not better in the CMT1A patients than in the CIDP patients. The better postural response is probably much in the postural fixation and we should further study the trunk.

Limitations

The main limitation of this pilot study is the small sample size. CIDP and CMT1A are rare diseases, and the monocentric recruitment method didn't allow for the recruitment of a large number of patients, but allowed harmonization of the records. Even though we observed group differences, our sample didn't allow confirming a cut-off to discriminate the two populations. Nevertheless, we observed that no CMT1A patient had a RQ >3.5 (Figure 4.1)

and further studies could be proposed to validate the sensitivity and specificity of this cut-off as a diagnostic biomarker (to distinguish CIDP and CMT patients with complex clinical or EDX presentations). We also have to address that almost CIDP patients were treated and stable on IVIg treatment; maybe RQ could also be evaluated according to the disease evolution and treatment response. EDX examinations are not regularly performed in CMT1A patients due to the absence of responses (mainly sensory) and the diagnosis often being made during childhood, which does not allow for an optimal comparison of NCS data. Even though the posturographic evaluation is informative, in clinical practice, RQ-Area and RQ-Velocity are not readily available and require access to a technical plateau, which can be challenging in routine care.

4.1.6 Conclusion

In conclusion, this original study highlights the value of a quantitative and simple approach to assess postural balance in the evaluation and comparison of hereditary and acquired neuropathies. Furthermore, posturography parameters appear to be different between the two groups, whereas traditional clinical data showed no differences. More extensive investigations will be necessary to confirm these preliminary results and provide additional evidence.

4.1.7 Résumé des principaux résultats

Dans ce premier projet mené au sein du protocole PoNe, nous avons comparé le contrôle postural statique de patients atteints de deux neuropathies démyélinisantes distinctes : la PIDC, de nature acquise, et la CMT1A, d'origine génétique. Malgré des niveaux comparables de déficits moteurs et sensitifs aux évaluations cliniques (scores ONLS, RODS, MRC), les profils posturaux se sont révélés différenciés selon l'étiologie.

En condition standard, les deux groupes ont présenté une stabilité comparable. Cependant, lors de la suppression de la vision (yeux fermés), une accentuation significative des oscillations posturales a été observée chez les patients PIDC, se traduisant par un quotient de Romberg plus élevé (RQ-Area et RQ-Velocity), indicateur d'une plus grande dépendance visuelle pour le maintien de l'équilibre. À l'inverse, les patients CMT1A, bien que présentant des altérations sensorielles plus marquées à l'électroneuromyogramme, ont montré une meilleure capacité à maintenir leur équilibre sans repère visuel. Cette dissociation entre l'atteinte périphérique et la performance posturale suggère l'émergence de mécanismes compensateurs à long terme chez les sujets atteints de neuropathie héréditaire.

Plus précisément, les patients atteints de PIDC se distinguaient par une augmentation marquée du sway médio-latéral en condition yeux fermés, ce qui pourrait refléter une instabilité des stratégies de contrôle proximal. La vitesse du CoP s'est également accrue dans ce groupe, bien que ce paramètre n'ait pas permis de discriminer les étiologies à lui seul. L'ensemble de ces résultats renforce l'idée que les patients atteints de PIDC sont plus vulnérables aux perturbations proprioceptives visuelles et utilisent de manière plus rigide et inefficace les entrées sensorielles restantes.

Si cette première exploration a permis de mettre en lumière une meilleure tolérance à la privation visuelle chez les patients atteints de CMT1A, elle ne rend compte que partiellement de la complexité des ajustements posturaux rencontrés en contexte réel. En effet, la station debout immobile, même instrumentée, ne reproduit pas les sollicitations multisensorielles dynamiques du quotidien. Ainsi, pour poursuivre l'investigation des mécanismes d'adaptation et tester la robustesse de ces stratégies, nous avons élargi notre protocole à des conditions expérimentales ciblant de façon isolées et combinées les afférences proprioceptives, visuelles et cognitives.

Ce deuxième projet s'est donc attaché à analyser les effets de perturbations sensorielles telles que la vibration tendineuse, les tâches cognitives et la poursuite visuelle dynamique, afin de mieux cerner les profils de compensation selon l'étiologie neuropathique. Cette méthodologie nous permet de dépasser l'évaluation de la simple dépendance visuelle pour interroger, de manière fonctionnelle, la flexibilité du système postural face à des sollicitations environnementales complexes.

4.2 Projet 2 - Compensation of postural control in demyelinating neuropathies : better visual integration in CMT1A than in CIDP

Loïc DUPONT^a, Arnaud DELVAL^a, Luc DEFEBVRE^a, Jean-Baptiste
DAVION^{a,c},
Cédric T. BONNET^b, Céline TARD^{a,c}

^a Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, UMR-S1172 - LilNCog - Lille Neuroscience & Cognition, F-59000
Lille, France

^b Univ. Lille, CNRS, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, F-59000
Lille, France

^c Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France, France

Statut de l'article : Accepté et publié dans *Neurodegenerative Diseases*, juillet 2025.

DOI : [10.1159/000547256](https://doi.org/10.1159/000547256)

4.2.1 Abstract

Introduction : Demyelinating neuropathies, such as Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) and Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A), significantly impair postural control. While both conditions affect sensory integration, differences in compensatory mechanisms remain poorly understood. This study aims to explore how visual, proprioceptive, and cognitive perturbations influence postural stability in CIDP and CMT1A patients.

Methods : A single-center, prospective study was conducted with 25 CIDP and 24 CMT1A patients. Posturographic recordings were used to assess postural stability under standard conditions and during visual tracking, proprioceptive perturbation (Achilles tendon vibration), and cognitive dual-tasking (backward counting). Center of Pressure (CoP) parameters, including area, velocity, and body sway, were analyzed to evaluate postural control.

Results : CMT1A patients demonstrated improved postural stability during visual tracking tasks, suggesting better visual integration and long-term compensatory adaptations. In contrast, CIDP patients showed greater postural instability and reliance on static visual cues. Both groups experienced increased postural sway during proprioceptive and cognitive perturbations, with no significant differences between them in dual-tasking performance.

Conclusion : The study highlights distinct postural control mechanisms in CIDP and CMT1A patients. CMT1A patients exhibit better adaptation to visual disturbances while CIDP patients struggle with visual integration and rely more on static visual cues. This difference reflects the progressive nature of CMT1A, which may facilitate better development of compensatory strategies over time. These findings underscore the need for personalized rehabilitation approaches, focusing on visual integration for CIDP patients and reinforcing compensatory mechanisms in CMT1A patients to enhance balance and reduce fall risk.

Keywords : Postural control, demyelinating neuropathy, CIDP, CMT1A, sensory integration, visual tracking, proprioception, cognitive dual-tasking, rehabilitation, compensatory mechanism.

4.2.2 Introduction

Demyelinating neuropathies significantly impact postural balance, with varying etiologies influencing the severity and nature of balance impairments (BONNET & LEPEUT, 2011). Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A) is the most common hereditary demyelinating neuropathy, with an estimated prevalence of 1 in 2,500 individuals (BARRETO et al., 2016; PATZKÓ & SHY, 2011). It typically presents with slowly progressive, distal muscle weakness,

sensory loss, frequent musculoskeletal deformities (PAREYSON & MARCHESI, 2009). The onset often occurs in childhood or adolescence, although later presentations are possible. Diagnosis is confirmed through electrodiagnostic testing and genetic analysis, with PMP22 gene duplication being present in approximately 70-80% of cases (LUPSKI et al., 1991).

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is an autoimmune neuropathy characterized by symmetrical motor and sensory dysfunction, which includes proximal and distal muscle weakness often associated with proprioceptive impairment and balance disturbances (FINDLING et al., 2018). Prevalence of CIDP is estimated between 1 and 8.9 cases per 100,000 (RAJABALLY et al., 2009). CIDP typically affects men more frequently, with a sex ratio of 2 :1 in favor of males, and the average age of onset is between 40 and 60 years (MAHDI-ROGERS & HUGHES, 2014; RAJABALLY et al., 2009). The diagnosis of CIDP requires a combination of clinical, electrodiagnostic, and supportive information (VAN DEN BERGH et al., 2021).

Clinical differentiation between these two types of neuropathies is challenging, especially in the presence of atypical symptoms or no parents or siblings affected (CAMPAGNOLO et al., 2020; GORSON & GOOCH, 2015; HAUW et al., 2021). Based on the experience of neurologists, patients with CMT1A are often observed to be less severely affected in terms of postural balance than would be expected given the degree of nerve damage (as measured by Electrodiagnostic Testing). This clinical observation suggests that CMT1A patients may demonstrate better postural balance compared to patients with CIDP, despite similar levels of nerve damage. This dissociation between nerve damage and postural balance has been previously reported in the literature (Nardone et al., 2000). However, no direct comparison between these two groups has been made to support this observation.

In a previous study of our group, we demonstrated this observation (DUPONT et al., 2024), which was confirmed by posturographic recordings. Despite similar levels of sensory-motor impairment, CMT1A patients had a lower Romberg quotient, suggesting a more effective integration of sensory modalities for postural control. As CMT1A is a hereditary disease, these findings support the hypothesis that long-term compensatory mechanisms develop in CMT1A patients. However, the specific nature and underlying mechanisms of these compensations remain unknown.

Balance control is a complex process involving the integration of visual, vestibular, and proprioceptive inputs to maintain postural stability. A key measure in assessing this process is the Center of Pressure (CoP), which is the point of application of the resultant vertical reaction force exerted by the support surface on the feet, such as a force platform. It represents the constant adjustments that the body makes to maintain balance. In postural assessments, CoP parameters such as displacement, area, and velocity are commonly analyzed to evaluate postural

stability. It is well-documented that patients with neuropathies exhibit impaired balance and increased postural sway due to sensory deficits (FINDLING et al., 2018; LENCIONI et al., 2014; RAMDHARRY et al., 2018; SILSBY et al., 2023). In a previous study, we demonstrated that patients with CIDP exhibit a more pronounced increase in postural sway when visual input is eliminated compared to patients with CMT1A (DUPONT et al., 2024). This indicates a greater reliance on visuo-dependency for maintaining balance in CIDP patients. However, patients with CMT1A also had a worsening with eyes closed but less severe. Then, it seems interesting to better understand how visual afferences can modify postural control in these two types of neuropathies.

Studies have shown that postural control in neuropathic patients is particularly affected during visual tasks, such as saccadic eye movements. Visual tracking tasks can assess how well patients integrate visual information to stabilize their posture when presented with moving visual stimuli, reflecting real-world conditions where static visual environments are rare (BONNET et al., 2015). Visual tracking tasks determine the interaction between static and dynamic visual information and its integration in postural control, a mechanism that helps in navigating dynamic environments (NARDONE et al., 2006; ROUGIER, 2004). These tasks engage the visual system's ability to provide critical information about movement and spatial positioning, complementing proprioceptive and vestibular signals (PETERKA, 2002).

Disrupting proprioception in patients with neuropathy could also be a key factor in differentiating between the two types of neuropathies. This line of investigation is particularly relevant given that, although both CMT1A and CIDP affect sensory pathways, the nature, distribution, and progression of sensory involvement differ (PAREYSON & MARCHESI, 2009; RAJABALLY & NARASIMHAN, 2010). In CIDP, large-fiber sensory impairment and proprioceptive loss are often more pronounced and asymmetrical, due to segmental demyelination and conduction blocks (RAJABALLY & NARASIMHAN, 2010). In contrast, CMT1A presents a more uniform and slowly progressive sensory loss, potentially allowing the development of compensatory postural mechanisms over time (NARDONE et al., 2006). These distinctions in sensory degradation dynamics may influence how patients respond to proprioceptive perturbations. Proprioception plays a crucial role in postural stability, and Achilles' tendon vibration is a widely used method to assess patients' proprioceptive capabilities. Proprioceptive perturbations, such as tendon vibration, disrupt sensory input from muscles and tendons, challenging the body's ability to maintain stability (greater postural sway) without relying on accurate proprioceptive feedback (KAVOUNOUDIAS et al., 2001). As this modality is severely impaired in both groups of neuropathies (PROVOST et al., 2018; van der LINDEN et al., 2010), 2 hypotheses can be proposed : 1. We could expect that proprioceptive perturbations would induce minimal additional postural destabilization in both groups due to already severely impaired proprioceptive inputs (ceiling effect). 2. Alternatively,

we could hypothesize that disrupting proprioceptive inputs in CMT1A and CIDP patients would highlight differences in postural control strategies, reflecting their distinct sensory pathway integrity and compensatory mechanisms between these two groups.

Dual-task activities, which involve cognitive engagement alongside balance regulation, highlight that postural control, while largely unconscious, is not entirely automatic. The addition of a cognitive task reveals the attentional resources required by participants to stabilize their posture. As the complexity of the cognitive task increases, greater postural instability is observed due to the heightened demand on attentional capacity. Subjects can prioritize either their posture, or the interferent task, resulting in this later case in greater imbalance (BLOEM et al., 2006). As no cognitive or attentional deficits are described in both CMT1A and CIDP patients, we expected no differences between groups but this remains to be demonstrated.

In this study we propose to explore the modulation of vision, proprioception and cognitive demand on postural stabilization in these 2 diseases. Our goal was to explore whether the type of neuropathy (hereditary or autoimmune) could influence balance maintenance under conditions that challenge the different systems integrating sensory information. We hypothesized that CMT1A patients reduce their visual dependence and possibly enhance their balance function. To further investigate these neuropathies and better understand the compensatory mechanisms used by patients, it is essential to challenge all afferences of postural control through various tasks, ideally reflecting real-life situations.

By understanding how CIDP and CMT1A patients respond to more complex and realistic balance challenges, we planned to find solutions to better tailor rehabilitation interventions to improve their functional mobility and quality of life.

4.2.3 Methods

This is a single-center (regional, reference center for neuromuscular diseases at the University Hospital of Lille) cross-sectional comparative study of paired groups of patients.

Participants

A total of 49 participants were recruited from the regional reference center for neuromuscular diseases, including 25 patients with CIDP and 24 patients with CMT1A. The inclusion criteria for typical CIDP patients were based on the European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline 2021 (VAN DEN BERGH et al., 2021), while CMT1A patients had a confirmed genetic diagnosis of PMP22 gene duplication. Only symptomatic patients were included (Overall Neuropathy Limitations Scale ≥ 1 [ONLS

(GRAHAM, 2006)] and all participant had to be able to walk 10 meters without the use of technical assistance (such as cane). Ankle-foot orthoses for foot drop were not considered technical assistance and were always removed during the assessments. To minimize variability and ensure an adequate sample size given the rarity of the disease, the age range for inclusion was set between 35 and 74 years. Exclusion criteria included any neurological history other than neuropathy (such as epilepsy, stroke, dementia) and significant musculoskeletal conditions affecting balance (i.e. severe foot deformities). All included CIDP patients were stable under intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy, and the assessments were conducted at the end of the treatment cycle on the day of administration.

Clinical assessments

Clinical assessments included a Romberg test (KHASNIS & GOKULA, 2003) : Mariette score from 0 for normal, up to 3 for severe ataxia. Muscle testing (MRC scale (SKIVINGTON et al., 2021)) ranged from no contraction (0 score) to normal contraction (5) for lower limb muscles - hip flexors, knee flexors, ankle flexors, and ankle extensors. Clinical testing of the sensitivity modalities of the lower extremity, the Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment disability score (INCAT) (MERKIES, 2002), ranged from 0, normal to 8, abnormal at the level of the hip. The Overall Neuropathy Limitations Scale, ranged from 0, no limitation to 12, severe disability, calculated by adding the ONLS score for the upper limb (/5) and lower limb (/7). Additionally, the Rasch-built Overall Disability Scale (RODS) , a global disability scale (VAN NES et al., 2011) ranged from 0, showing full limitation, to 48, showing no limitation.

Experimental Setup

Participants were instructed to stand in a relaxed position with feet apart, looking straight ahead with arms by their sides on a force platform (ORG-5 model from AMTI®). All these conditions were performed with open eyes (shown in Figure 4.3). The following conditions were randomized and performed with a rest period in between to prevent fatigue, except for the standard condition (STD), which was always performed first to establish a global baseline for the patient and minimize the risk of falls during subsequent tests. To avoid introducing any learning effects that could occur with multiple repetitions, only one trial was conducted per condition. As balance disturbances were intentionally induced, the aim was to observe the patients' natural compensatory responses without any preparation or adaptation through repeated trials.

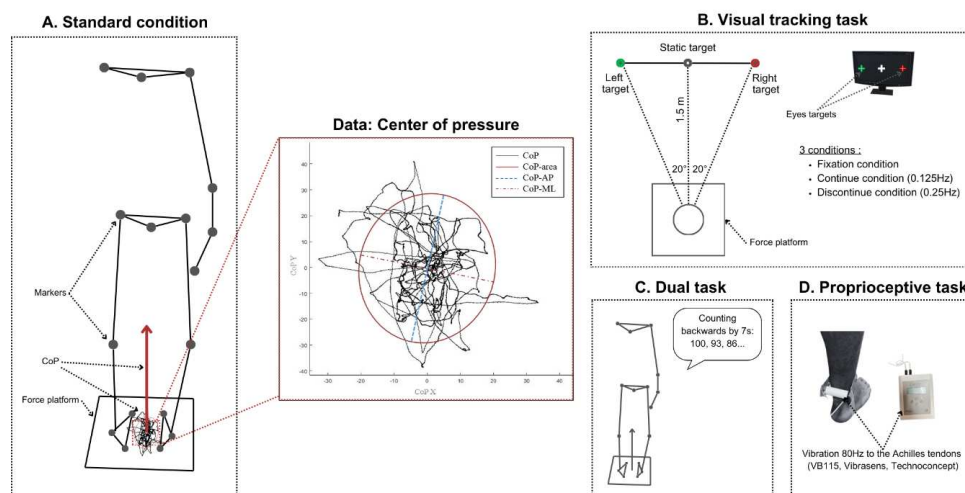


FIGURE 4.3 – Description of experimental tasks and center of pressure.

[A] *Standard condition* : Participants maintain a static standing posture on a force platform, with body markers used to record movements of the center of pressure. [B] *Visual tracking task* : Participants fixate on or track visual targets (static, continuous at 0.125 Hz, discontinuous at 0.25 Hz) projected on a screen placed 1.5 m away. [C] *Dual task* : Participants perform a cognitive task consisting of counting backward by 7s from 100 while maintaining a stable standing posture. [D] *Proprioceptive task* : Vibrations (80 Hz) are applied to the Achilles tendons using a device (VB115, Vibrasens, Technoconcept) to disrupt proprioceptive feedback. For all tasks, the posture on force platform was the same as standard condition. The variable of interest, the CoP (black line), is represented by trajectories showing maximal displacement along the antero-posterior (blue dashed line) and medio-lateral (red dashed line) axes, as well as indicators such as the CoP area (red ellipse).

Standard condition (STD) : Participants were placed in a relaxed position, remaining static for 60 seconds without a fixed fixation point.

Visual Tracking Task (VT) : Designed based on the methodology described by Bonnet & Baudry (2015), a white cross is displayed on a black screen (width : 55 cm ; distance : 150 cm) (BONNET et al., 2015). Participants perform trials under three conditions, each lasting 32 seconds. The order of conditions was randomized. In the fixation condition (VT-f), participants fixed their gaze on the static white cross (height : 160 cm). In the gaze shift condition, participants followed a cross that alternates appearing at 0.125 Hz (continue or VT-c) or 0.25 Hz (discontinue or VT-d), on the right and left sides of the screen at a visual angle of 20°. The gaze shift should be performed as quickly as possible after the target completely disappeared. For all conditions, the participant's objective was to maintain their gaze on the white cross while always maintaining a relaxed body position (see supplementary video 1 and 2).

Dual-Tasking (DT) : Participants performed a counting task backwards in steps of seven while maintaining their balance on the force platform for 60 seconds. All errors performed during the task were recorded and compared between groups.

Proprioceptive Perturbations Task (PT) : Vibration was applied to the Achilles tendons using a specialized vibration system to disrupt proprioceptive input (VB115 ; Vibrasens, Technoconcept ; frequency : 80Hz for 60 sec). This task physiologically induces an illusion of stretching, causing the subject to unconsciously lean forward to prevent a fall or to maintain an upright posture.

Data Analysis & Statistical Analysis

Balance disorders are generally assessed through CoP analysis. By tracking CoP displacements as well as the velocity and amplitude of the oscillations can be analyzed, thereby providing an assessment of the subjects' postural stability. For each trial, subjects were required to stabilize their posture before data collection began. In the event of a fall, the acquisition was terminated, and only the data prior to the fall were included in the analysis (a fall was considered when the assessor had to assist the participant to prevent an actual fall, or if the patient did not maintain the starting position). Data were collected using a force platform (the ORG-5 model from AMTI, Watertown, MA, USA), with output data sampled at 1000 Hz. No filtering techniques were applied to the data from the force platforms to preserve the highest sensitivity. However, filtered data at 10 Hz (low-pass filter) are provided in the supplementary materials for reference (Annexe Table F.1). The primary outcomes measured were the area (CoP-area) and the mean velocity of the center of pressure (CoPv), as in other studies (PRIETO et al., 1996 ; RUHE et al., 2010). If CoP-area was different between groups or

conditions, further analyses were conducted on the mediolateral (CoP-ML) and anteroposterior (CoP-AP) sway parameters to better understand the differences. These data were calculated using custom MATLAB® scripts (The MathWorks, Natick, MA, USA).

Data were analyzed using SPSS v.26.0 and R Statistical Software v.4.3.3. Due to the small sample size, the statistical analyses conducted in this study should be considered exploratory. Given the non-parametric nature of the data, the Mann-Whitney test was used for anthropometric and clinical data comparisons between groups. Three repeated measures ANOVAs on ranks (CONOVER & IMAN, 1981) were conducted to analyze the effects of sensory perturbations on CoP body sway. Each ANOVA compared the standard condition (STD) to one of the sensory perturbation conditions, testing the between-subjects effect of neuropathy type (CIDP versus CMT1A) and the within-subjects effect of the specific perturbation task. Post-hoc comparisons between conditions and groups were performed using Bonferroni-adjusted Student's t-tests. A significance threshold of $p < 0.05$ was applied.

4.2.4 Results

Anthropometric and clinical examination data did not differ between the two groups (shown in Table 4.4). Electrophysiological characteristics of CIDP and CMT1A are presented in Annexe Table F.2. No falls were recorded during the study.

TABLE 4.4 – Anthropometric and clinical data for CIDP and CMT1A groups

	CIDP (N=25)	CMT1A (N=24)	p-value
Age (years)	58.9 ± 11.0	54.1 ± 10.2	0.123
Sexe (F/M)	11/14	14/10	0.326
BMI (kg/m ²)	26.8 ± 4.3	25.9 ± 6.1	0.197
First onset (years)	9.0 ± 5.6	NA	NA
MRC score (/40)	36.7 ± 3.7	34.7 ± 5.5	0.270
INCAT (/8)	3.0 ± 2.2	3.4 ± 2.4	0.457
Ataxia (/3)	1.1 ± 0.8	1.2 ± 0.5	0.488
ONLS LL (/7)	1.3 ± 0.7	1.6 ± 0.5	0.115
ONLS total (/12)	2.6 ± 1.3	3.0 ± 1.2	0.294
RODS (/48)	37.1 ± 7.3	38.8 ± 4.8	0.516

Mean ± SD : mean ± standard deviation ; BMI : body mass index ; MRC : Medical Research Council scale ; INCAT : sensitive score ; ONLS : Overall Neuropathy Limitations Scale ; LL : Lower Limbs ; RODS : Rasch-built Overall Disability Scale. P-values, evaluated by Mann-Whitney test, indicate the significance of differences between the two groups.

Visual Tracking Task

Except for CoPv, a main effect of group was observed on all parameters (CoP-area ($F = 7.54$; $p < 0.05$), CoP-AP ($F = 8.20$; $p < 0.01$), and CoP-ML ($F = 4.21$; $p < 0.05$)). CIDP patients had significantly worse CoP displacement parameters than CMT1A patients in VT-f ($p < 0.01$) and VT-d ($p < 0.05$) conditions

A main effect of the condition (shown in Table 4.5) was observed for all parameters (CoP-area ($F = 6.60$; $p < 0.001$), CoP-AP ($F = 4.44$; $p < 0.05$), and CoP-ML ($F = 7.07$; $p < 0.001$)) except for the velocity parameter ($F = 0.108$; $p > 0.05$). Post-hoc tests for CoP-area revealed significant differences between the STD condition and both the VT-f ($p < 0.01$) and VT-d ($p < 0.001$) conditions. In the CMT1A group specifically, significant differences were observed between the STD and VT-f conditions and between the STD and VT-d conditions ($p < 0.01$) (shown in Figure 4.4). The same results were observed for the CoP-AP and CoP-ML variables. The VT-c condition showed no differences compared to the STD condition and other conditions across all tested parameters.

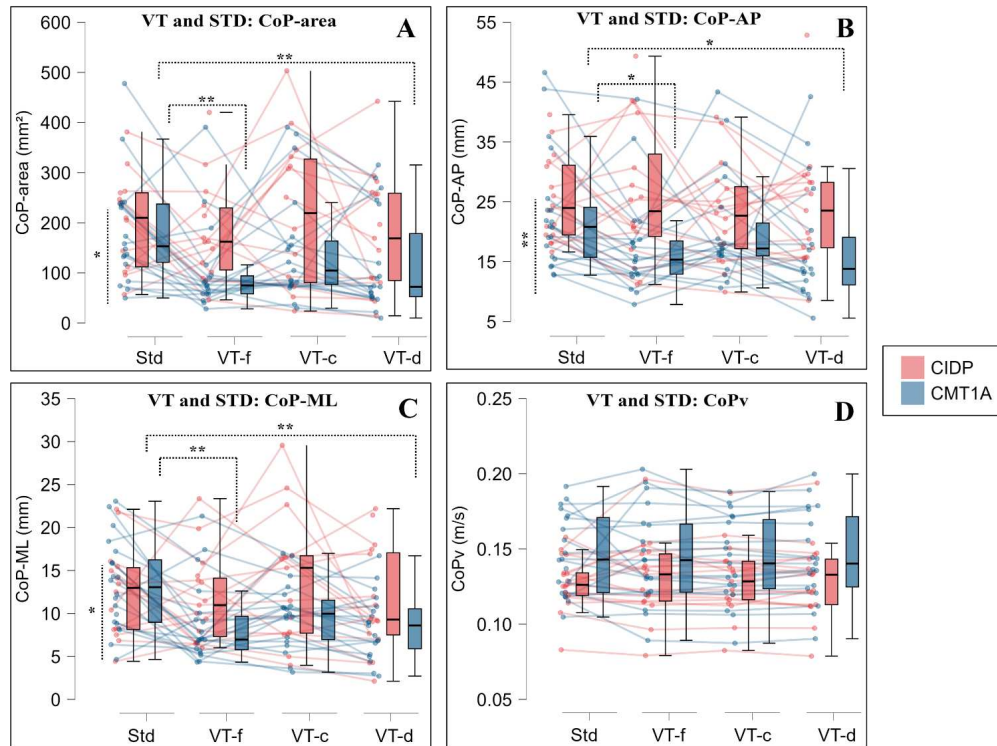


FIGURE 4.4 – Descriptive plots of post-hoc tests for CoP-area [A], CoP-AP [B], CoP-ML [C] and CoPv [D] versus Standard condition in **Visual Tracking task**.

* p -values ≤ 0.05 , ** p -values ≤ 0.01 , evaluated by ANOVA for Rank and with Bonferroni-adjusted post-hoc comparisons using Student's t -test. Std, Standard condition; VT-f, Visual fixation Task; VT-c, Visual Continued Task; VT-d, Visual Discontinued Task. [A] CoP-area, [B] Anteroposterior and [C] Mediolateral sways were decreased in the CMT1A group under VT-f and VT-d condition compared to Std condition, but doesn't differ for the CIDP group. [D] Velocity doesn't differ between groups and conditions. Group effect were present for all parameters except velocity of CoP.

TABLE 4.5 – Posturographic Data in CIDP and CMT1A Patients under Various Cond

Measure	Condition	CIDP		CMT1A		ANOVA	
		Median [Q1–Q3]	Median [Q1–Q3]	Group	Condition	1 vs 2	
CoP-area (mm²)	Sid	221.68 [102.68–317.91]	165.74 [116.28–246.55]	NA	NA	.5112	
	VT-f	170.23 [120.24–316.26]	75.69 [58.44–105.81]			.0031**	
	VT-c	307.81 [92.4–398.67]	104.82 [77.06–163.69]	.01*	.0004**	.0506	
	VT-d	196.81 [89.07–282.45]	72.27 [52.8–178.54]			.0324*	
	DT	335.76 [239.56–571.18]	334.89 [191.14–397.55]	.529	<.001**	.5462	
	PT	355.45 [204.12–519.18]	216.21 [152.09–410.7]	.127	.003**	.1499	
CoP-AP (mm)	Sid	23.57 [19.46–30.92]	20.82 [17.2–24.1]	NA	NA	.1542	
	VT-f	25.36 [19.96–39.87]	15.35 [12.92–18.47]			.0048**	
	VT-c	23.18 [17.83–28.56]	17.2 [15.98–21.47]	.007**	.006**	.1304	
	VT-d	23.54 [17.33–28.25]	13.81 [11.12–19.08]			.0146*	
	DT	27.29 [20.88–36.55]	25.84 [21.1–30.68]	.337	.007**	.6481	
	PT	31.35 [25.96–40.3]	22.57 [19.93–31.67]	.026*	<.001**	.0533	
CoP-ML (mm)	Sid	14.41 [7.51–16.06]	13.06 [8.82–17.37]	NA	NA	.6549	
	VT-f	11.48 [7.96–15.88]	6.97 [5.79–9.66]			.0217*	
	VT-c	16.32 [7.84–22.66]	9.97 [6.97–11.55]	.048*	.0002**	.0595	
	VT-d	9.39 [7.67–17.47]	8.6 [5.9–10.54]			.0871	
	DT	16.94 [12.46–31.97]	17.17 [12.04–20.25]	.985	<.001**	.7013	
	PT	14.67 [11.31–22.74]	14.02 [10.22–17.2]	.453	.038*	.3653	
CoPv (cm/s)	Sid	12.6 [11.8–14.6]	13.7 [12.0–16.5]	NA	NA	.206	
	VT-f	13.3 [11.5–14.7]	14.3 [12.1–16.7]			.2332	
	VT-c	12.9 [11.6–14.2]	14.1 [12.4–17]	.118	.955	.1725	
	VT-d	13.3 [11.3–14.3]	14 [12.5–17.2]			.1156	
	DT	12.7 [11.3–13.5]	13.2 [11.8–16.6]	.152	.505	.2129	
	PT	15.3 [13.7–19.3]	18.1 [15.2–19.2]	.049*	<.001**	.0488*	

Median values with interquartile ranges (Q1–Q3) for continuous variables. P-values, evaluated by ANOVA for Rank with Bonferroni-adjusted post-hoc comparisons. NS : Non-significant; NA : Non-Applicable.

Dual Tasking

For all parameters, no group effect was observed (shown in Table 4.5 and Annexe fig. F.1). Regarding CoP-area, a main effect of the cognitive dual task was observed ($F = 22.69$; $p < 0.001$) but did not differ between two groups. Similar main effects of the cognitive dual task were found for the CoP-ML parameters ($F = 20.70$; $p < 0.001$) and CoP-AP ($F = 7.93$; $p < 0.01$). For CoPv, no significant main effects of the task or type of neuropathy was observed. No significant differences were observed in the counting task errors between the groups, with the percentage of errors being 31.48 ± 33.27 for CIDP and $20.12\% \pm 20.32$ for CMT1A ($p = 0.317$)

Proprioceptive Perturbations Task

In the proprioceptive perturbation task, no main effect of group was observed (shown in Annexe Fig. F.2). Vibration significantly increased the CoP-area ($F = 9.77$; $p < 0.01$) (shown in Table 4.5). CoPv significantly differed between groups with lower velocity ($F = 4.13$; $p < 0.05$) in the CIDP group. Lateral and anteroposterior CoP sway also significantly increased during the proprioceptive perturbation task ($p < 0.05$), especially for CoP-AP parameters in CIDP group.

4.2.5 Discussion

This study investigated balance control mechanisms in patients with CIDP or CMT1A under various perturbation tasks. On one hand, postural balance was improved with the visual tracking task only in CMT1A patients. On the other hand, both cognitive and proprioceptive perturbations disturbed balance in both populations.

Visual Tracking Task

In our study, and consistent with our primary hypothesis, postural stability improved under the visual tracking conditions VT-f and VT-d compared to the STD condition (shown in Figure 4.4), but only in the CMT1A group. These findings are consistent with previous research in populations with CIDP showing that visual gaze shifts enhance postural stability by reducing sensory uncertainty (PROVOST et al., 2018). Complementarily, these findings are consistent with the literature data with other populations (e.g. healthy young adults, patients with Parkinson's Disease or multiple sclerosis), all showing that visual gaze shifts decrease postural sway (KECHABIA et al., 2025; SANTINELLI et al., 2019; SCHÄRLI et al., 2012). It

reflects the ability of stabilizing the head to perform the visual task. On the other hand, the CIDP patients did not significantly improve their postural stability during the visual task (shown in Figure 4.4). Both results indicate a higher adaptive capacity to environmental and visual stimuli among patients with this hereditary neuropathy. This may be explained by the progressive nature of hereditary neuropathy and the speed of onset of the disease, allowing patients to develop effective goal-directed postural control over time (NARDONE et al., 2006). In contrast, CIDP patients, who have acquired neuropathy, may not exhibit the same level of sensorimotor compensation due to the more recent onset of their condition. In our study, CIDP patients reported the onset of their first symptoms 9.0 ± 5.6 years ago (shown in Table 4.4), suggesting that the timeframe for developing effective compensatory mechanisms may be insufficient compared to the lifelong adaptations observed in CMT1A patients. The goal-directed postural control seems then more affected in CIDP than in CMT1A, thus limiting the ability of patients in succeeding in the task.

The absence of significant differences in CoP velocity between the groups in the STD and VT conditions suggests that the visual tracking task does not affect this parameter. Indeed, in the literature, CoP velocity is commonly associated with the severity of neuropathy and muscle weakness (TOZZA et al., 2016). Postural compensation in both groups appeared to be more related to the amplitude of oscillations (as reflected by CoP-area), which is likely a more sensitive measure of balance adjustments in this condition. It is also noteworthy that despite significant differences in neuropathic parameters (CoP-area, CoP-ML and CoP-AP) between the two groups, CMT1A patients exhibited greater sensory and motor nerve conduction impairments compared to CIDP patients (shown in Annexe Table F.2).

The simplicity of the visual task, involving only fixation on a target, likely required minimal attentional resources, thereby contributing to improved postural stabilization (PALM et al., 2009). In contrast, more complex visual tasks, such as those requiring visuospatial localization of targets, could potentially increase postural instability, even in patients with CMT1A, by imposing greater cognitive demands. This observation underscores the potential for incorporating visual fixation techniques into motor and postural rehabilitation. Training patients to focus their gaze on a specific point, either continuously or intermittently, may help enhance balance and reduce the risk of falls in real-life situations.

Dual-Task Performance

Performing a cognitive task while maintaining postural stability (dual-tasking) significantly increased postural sway in both groups (shown in Table 4.5). These finding highlights reliance of the participants on cognitive resources for maintaining balance. This finding is consistent with the dual-task interference theory, which posits that performing a cognitive task while

maintaining balance overload the central processing capacity, leading to increased postural sway (HUXHOLD et al., 2006). In both CMT1A and CIDP patients, the need to allocate more attentional resources to the cognitive task rather than to maintaining balance suggests a deficiency in their automatic postural control mechanisms, ultimately disrupting their postural stability. This reliance on cognitive processing may be due to impaired proprioceptive input, which forces these patients to consciously monitor and adjust their posture (FINDLING et al., 2018). The lack of difference between the groups suggests that both CIDP and CMT1A patients are similarly affected by this dual-tasking, with comparable attentional demands required for postural stabilization (no cognitive impairment in these neuropathies). Here we used a counting backward task whose effect on middle aged subjects is normally close to null. Shumway-Cook and colleagues described the posture first model that predominates in young subjects and deteriorates with ageing (SHUMWAY-COOK et al., 1997). As both groups deteriorated their balance, task prioritization seems to be deficient in those patients. These findings emphasize the importance of educating patients on the risks associated with dual-tasking during activities such as walking, balance perturbations, or directional changes. Patients should be advised to avoid distractions like talking or listening to music in such situations, as they increase postural instability, which could potentially elevate the risk of falls (KOHLE et al., 2024).

Proprioceptive Perturbation

During the proprioceptive perturbation task, CoP showed a significant effect of the vibration condition, with increased sway and velocity (shown in Table 4.5). Indeed, proprioceptive disturbances increase postural instability in the general population, leading to greater postural sway (KAVOUNOUDIAS et al., 2001). This has been demonstrated in studies using vibration-induced proprioceptive perturbations, which significantly increase CoP velocity and body sway amplitude, highlighting the sensitivity of the proprioceptive system to external disturbances (MOHAPATRA et al., 2012).

This finding is noteworthy, as it demonstrates that even in cases of severe peripheral neuropathy, proprioceptive information is still capable of inducing new balance perturbations. This suggests that proprioceptive signals, though impaired, continue to influence balance and may still be processed at various levels of the central nervous system, such as the medullary, cerebellar, brainstem, or parietal regions. Studies on central proprioceptive processing also confirm the persistence of these signals despite peripheral impairments (LENCIONI et al., 2015 ; MOHAPATRA et al., 2012).

Interestingly, the effects of proprioceptive perturbations differed between CMT1A and CIDP patients in AP parameters. Due to the progressive nature of their pathology, CMT1A patients appear less affected by proprioceptive disturbances. This may be explained by the

near-complete loss of proprioception in CMT1A (see Annexe 1.2), leading these patients to develop compensatory strategies that rely on other sensory modalities, such as vision (LENCIONI et al., 2015), to maintain balance.

In contrast, CIDP patients, despite having partial preservation of proprioception, were more disrupted by proprioceptive perturbations. This likely stems from their reliance on proprioceptive input, even when the signals are inaccurate, resulting in significant instability during perturbations. Mechanisms such as altered afferent pathways and proprioceptive illusions of movement, similar to the disorientation experienced on unstable surfaces, may contribute to this effect.

Furthermore, CIDP patients rely heavily on visual input for balance stabilization, particularly static visual information such as fixation points. However, they seem less adept at using dynamic visual cues, which are critical in real-life situations involving body movements, such as transfers or walking. This is consistent with studies showing that patients with CIDP exhibit increased sensitivity to visual stimuli for postural control, which may increase their risk of falls in complex environments (PROVOST et al., 2018). This over-reliance on static visual information and inability to effectively use dynamic cues may increase their risk of falls in everyday activities.

Future studies would benefit from exploring this phenomenon further, for instance, using electroencephalography recordings to investigate central processing of proprioceptive information that leads to postural adjustments. Additionally, surface EMG electrodes placed on the tibialis anterior could be used to analyze the latency of postural oscillation changes following proprioceptive perturbations, helping to determine whether the observed retro control relies primarily on peripheral Ia fibers or involves more complex central mechanisms.

Limitations

This study represents only an initial exploratory work. One of the limitations of this study is the small sample size. While our findings provide valuable insights into the postural control mechanisms in CIDP and CMT1A, further research with larger sample sizes is needed to confirm these results and draw more definitive conclusions. Future research is needed to better understand the neurophysiological localization involved, particularly the role of proprioceptive disturbances. The lack of systematic EDX examinations in CMT1A patients limited the comparison of NCV data.

Potential strategies for effective rehabilitation

Overall, our results suggest that patients with hereditary neuropathies like CMT1A benefit more from visual tracking tasks than those with acquired neuropathies like CIDP. This difference could be leveraged in rehabilitation strategies, in which incorporating visual tracking tasks could be particularly beneficial for patients with sensory deficits, improving their postural control and functional mobility.

Critical goals of rehabilitation in CIDP patients are improving proprioceptive feedback and decreasing visual dependence, as suggested in previous research on the population of patients with acquired neuropathy (Provost et al., 2018). Balance training exercises that challenge both the proprioceptive and vestibular systems can enhance proprioceptive integration and reduce reliance on visual cues.

4.2.6 Conclusion

This study highlighted a better adaptation to visual disturbances in CMT1A patients than in CIDP, likely due to compensatory mechanisms developed over time. In contrast, CIDP patients, affected by more recent neuropathy and sudden onset, were unable to stabilize their posture with the help of visual tracking/fixation. For both groups, proprioceptive and cognitive perturbations deteriorated postural balance. These findings emphasize the importance of personalized rehabilitation approaches, focusing on improving the integration of visual afferences in CIDP patients and enhancing compensatory mechanisms in CMT1A patients.

Further studies are necessary to explore additional compensatory mechanisms that could be targeted by rehabilitation for CIDP and CMT1A patients. Investigating the progression of these compensatory mechanisms over time and their impact on postural stability in longitudinal studies could be beneficial.

4.2.7 Résumé des principaux résultats

Cette étude comparative transversale a évalué 49 patients atteints de neuropathies démyélinisantes : 25 atteints de PIDC et 24 atteints de CMT1A. Le contrôle postural a été analysé par posturographie dans quatre conditions : standard, suivi visuel (fixation ou déplacements oculaires), perturbation proprioceptive (vibration des tendons d'Achille) et double tâche cognitive (compte à rebours par 7). Les paramètres du centre de pression (surface, déplacements antéro-postérieurs et médio-latéraux, vitesse) ont été comparés entre groupes et conditions.

Les résultats montrent qu'en tâche de suivi visuel, les patients CMT1A améliorent significativement leur stabilité posturale (réduction de la surface et des oscillations), traduisant une meilleure intégration des informations visuelles et l'existence de mécanismes compensatoires développés au cours de l'évolution chronique de la maladie. Les patients PIDC ne présentent pas cette amélioration et restent plus dépendants des indices visuels statiques, avec une moindre capacité d'adaptation aux stimuli visuels dynamiques.

Les perturbations proprioceptives et la double tâche cognitive dégradent le contrôle postural dans les deux groupes, sans différence intergroupe pour la double tâche. Toutefois, en perturbation proprioceptive, les PIDC semblent montrer une plus forte instabilité antéro-postérieure, suggérant une utilisation résiduelle mais vulnérable des afférences proprioceptives.

Ces données indiquent que la CMT1A s'accompagne d'une meilleure adaptation aux perturbations visuelles, alors que la PIDC présente une intégration visuelle limitée et une forte dépendance aux signaux statiques. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives quant à une rééducation personnalisée selon l'étiologie de la neuropathie démyélinisante : amélioration de l'intégration visuelle et du feedback proprioceptif chez les PIDC, renforcement et optimisation des stratégies compensatoires chez les CMT1A.

Après avoir exploré les spécificités de l'équilibre postural statique dans ces deux neuropathies démyélinisantes, nous avons cherché à élargir l'analyse à la locomotion. La marche constitue une forme d'équilibre dynamique particulièrement sensible aux contraintes de la vie quotidienne. Le projet suivant visera donc à explorer la locomotion en situation de double tâche, une condition écologique qui révèle la compétition entre ressources attentionnelles et contrôle locomoteur. Cette approche doit permettre de préciser les différences entre neuropathies acquises et héréditaires, et d'identifier des marqueurs fonctionnels susceptibles d'orienter à la fois le diagnostic différentiel et la prise en charge rééducative.

4.3 Projet 3 - Gait parameter alterations under dual-task conditions in patients with acquired and hereditary peripheral neuropathies

Loïc DUPONT^a, Romain THOMAS^a, Loïc DANJOUX^a, Madeline
CAILLERET^a, Luc DEFEBVRE^a, Jean-Baptiste DAVION^{a,b}, Arnaud
DELVAL^a, Céline TARD^{a,b}

^a Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, UMR-S1172 - LilNCog - Lille Neuroscience & Cognition, F-59000
Lille, France

^b Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France, France

Statut de l'article : Soumis et en révision pour publication dans *European Journal of Neurology*, 2025.

4.3.1 Abstract

Introduction

Peripheral demyelinating neuropathies impair gait and increase fall risk, particularly under cognitively demanding conditions. While gait disturbances in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) and Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT1A) are well documented, their differential responses to cognitive dual-tasking remain poorly understood.

Methods

In this prospective study, 62 patients (31 CIDP, 31 CMT1A) performed 10-meter barefoot walking trials under three conditions : natural walking, low dual-task (answering factual questions), and high dual-task (introspective questions about illness impact). Gait parameters, including speed, stride length, stride time, foot and heel clearance, were measured using a motion capture system. Group, condition, and interaction effects were analyzed using linear mixed-effects models.

Results

Both groups showed significant reductions in gait speed and stride length under dual-task conditions. Compared to CMT1A, CIDP patients exhibited more pronounced slowing and increased stride time, especially during high dual-tasking. Heel clearance decreased significantly in CIDP, with a group $\times$ condition interaction, while CMT1A patients maintained more stable gait patterns. Foot clearance at peak swing declined in both groups without intergroup differences.

Discussion

These results suggest that CIDP patients adopt a more cautious gait under cognitive load, reflecting reduced automatism and adaptability. In contrast, CMT1A patients appear to benefit from long-term compensatory strategies developed over the disease course. Moreover, the CIDP patients decreased their heel clearance during dual-task, increasing the fall risk.

Conclusion

Dual-task gait analysis reveals distinct adaptations in hereditary and acquired neuropathies. Parameters such as heel clearance and stride time may serve as functional markers to guide diagnosis and rehabilitation.

KEY WORDS : Peripheral neuropathy ; CIDP ; CMT1A ; Dual-task walking ; Gait analysis ; Foot clearance ; Motor compensation ; Rehabilitation ; Fall risk

4.3.2 Introduction

Peripheral demyelinating neuropathies are associated with an increased risk of falling, due to sensory and motor deficits affecting posture and locomotion (Bozovic et al., 2020). Among these, two main etiologies stand out outside the diabetic context : acquired autoimmune forms, like the chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), and hereditary forms, like typically Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT1A). Our aim here was to compare two 'pure' models of peripheral neuropathies in order to explore their locomotor behavior in situations that reflect real-life conditions.

Although often considered an automatic process, walking also requires attentional resources, particularly when sensory inputs are altered or when a concurrent task is introduced. In healthy adults, walking usually mobilizes relatively few attentional resources and remains stable during dual-tasking (MANOR et al., 2009 ; NARDONE et al., 2006). However, when the attentional load increases, through the addition of a cognitive task, this reveals, in negative, the attentional resources normally needed to maintain safe locomotion.

This dual-task cost becomes particularly pronounced in individuals with neurological disorders. While patients with central nervous system involvement (e.g., Parkinson's disease or multiple sclerosis) often exhibit impaired attentional resource allocation or altered prioritization strategies (AL-YAHYA et al., 2011 ; BLOEM et al., 2006 ; C. KELLY et al., 2013), patients with peripheral neuropathies generally retain normal cognitive function and attentional resources. Yet, these may already be partially redirected toward compensating for sensorimotor deficits, thereby limiting the capacity to adapt when additional demands are introduced.

In this context, dual-task (DT) induced gait disturbances can be interpreted as a functional readout of attentional competition : the limited pool of resources is insufficient to simultaneously support both cognitive engagement and the control of gait. In this perspective, dual-task paradigms offer a valuable method for indirectly quantifying the cognitive effort required to walk, a phenomenon that could reflect a form of "cognitive fatigue" associated with locomotor compensation.

Indeed, in patients with demyelinating neuropathies, gait disturbances are well documented, with typically distal involvement in CMT1A (muscle weakness, orthopedic deformities, gait asymmetry) (PAREYSON & MARCHESI, 2009 ; PATZKÓ & SHY, 2011), and more diffuse involvement, including proximal segments, in CIDP (proprioceptive deficits, postural instability) (DIMACHKIE & BAROHN, 2013 ; R. HUGHES, 2010). Despite sometimes similar clinical manifestations, the nature of these conditions, respectively chronic and slowly progressive versus inflammatory and potentially reversible, may lead to different motor adaptation strategies. We previously showed that posturographic analysis can distinguish the

balance profiles of these two groups, highlighting greater visual dependence in CIDP patients, likely related to the absence of long-term compensatory mechanisms (DUPONT et al., 2024).

In this context, DT gait analysis could help identify functional biomarkers sensitive to adaptive mechanisms. Foot clearance, a parameter reflecting the height of the foot during the swing phase, has proven particularly relevant in other neurological disorders for predicting fall risk (HAN et al., 2025). Its reduction may reflect a loss of locomotor automaticity or difficulty anticipating motor adjustments under attentional constraints.

As worsening of gait parameters during DT reflects competition between cognitive and motor processes, the alterations would be high in patients despite preserved cognitive functions. We hypothesized that they would be less important for patients with CMT1A, who are confronted early and persistently with their deficits, may have developed compensatory mechanisms or more effective prioritization of motor tasks. Strategies of motor schema also seems interesting to be studied to better explain the adaptations were attention load increased, to prevent risk fall during dual-task in daily life.

This study aimed to compare the effect of two types of cognitive tasks, an automatic task (factual questions) and an introspective task (reflecting on the disease), on spatiotemporal gait parameters (stride length, walking speed, cycle duration, foot clearance, and peak foot clearance) in patients with CIDP and CMT1A. These findings could help refine rehabilitation approaches and reduce fall risk by tailoring therapeutic strategies to the specific etiology of the neuropathy.

4.3.3 Methods

This is a prospective, single-center (regional, reference center for neuromuscular diseases) study involving CIDP and CMT1A patients who underwent gait analysis. The main inclusion criteria were (i) according the group : a diagnosis of CIDP (according to EFNS/PNS criteria (VAN DEN BERGH et al., 2021)) or a genetically confirmed diagnosis of CMT1A based on PMP22 gene duplication, (ii) and the ability to walk 10 meters unaided. Patients with severe musculoskeletal impairments (e.g., severe foot deformities) and any conditions other than the neuropathy affecting gait were not included. The study was approved by the independent local ethics committee (CPP Île-de-France 11, Reference 18.039, registration number : NCT04154540), and written informed consent was obtained from all participants.

Experimental setup

Each patient performed 6 trials along a 10-meter test walkway at their self-selected normal walking speed under three distinct conditions. All participants walked barefoot, without any

assistive device such as ankle-foot orthoses or orthopedic shoes.

First, for the "natural walking" participants walked at their usual speed without any additional cognitive load (2 trials). In the low-DT, patients were asked to answer standardized, straightforward questions (e.g., "What is your date of birth?" "What are your children's names?") (2 trials) while walking. In the high-DT, participants were required to respond to more cognitively demanding and personally engaging questions related to the impact of their illness (e.g., "Which aspects of your daily life are most affected by your condition?"), while walking (2 trials).

For each trial, stabilized gait, defined as four right and four left gait cycles, was analyzed. Gait kinematic parameters included stride time (ST), walking speed, stride length (SL), maximum heel clearance (HCl), foot clearance (FC), and foot clearance at the peak of toe velocity (FCpeak). These variables were extracted using heel and toe markers tracked by a video motion capture system (VICON®, sampling rate : 100 Hz). To account for anthropometric differences across individuals, gait speed and stride length were normalized by participant height. Stride length asymmetry was calculated as the relative difference between right and left strides, normalized by their mean. A schematic representation of the gait cycle was created to illustrate the vertical trajectories of the toe and heel during stance and swing phases, highlighting the measurement points for HCl, FC, and FCpeak (see Figure 4.5). These markers were used to extract kinematic clearance parameters from the recorded data. To reduce the influence of extreme values, a square root transformation was applied prior to statistical analysis. A custom in-house MATLAB® script (The MathWorks, Natick, MA, USA) was used to process the collected data.

Clinical data

The following data were collected : age, sex, BMI, lower limb muscle strength score (MRC-10 (O'BRIEN, 2023)), clinical score of sensory modalities of the lower limb (INCAT sensory score (MERKIES, 2002)), global disability scale (RODS (VAN NES et al., 2011)), Romberg score to evaluate ataxia (KHASNIS & GOKULA, 2003), and Overall neuropathy limitations scale (ONLS (GRAHAM, 2006)).

Statistical analysis

Due to the non-parametric nature of the data, Mann-Whitney tests were performed to compare demographic and clinical variables. For each gait variable, a linear mixed-effects model was fitted with Group (CIDP vs. CMT1A), Condition (e.g., STD, low-DT, high-DT), and their interaction (Group $\times$ Condition) as fixed effects, and Subject as a random effect to account for repeated measures. Estimated marginal means were computed, and pairwise comparisons between groups were performed within each condition using contrasts derived

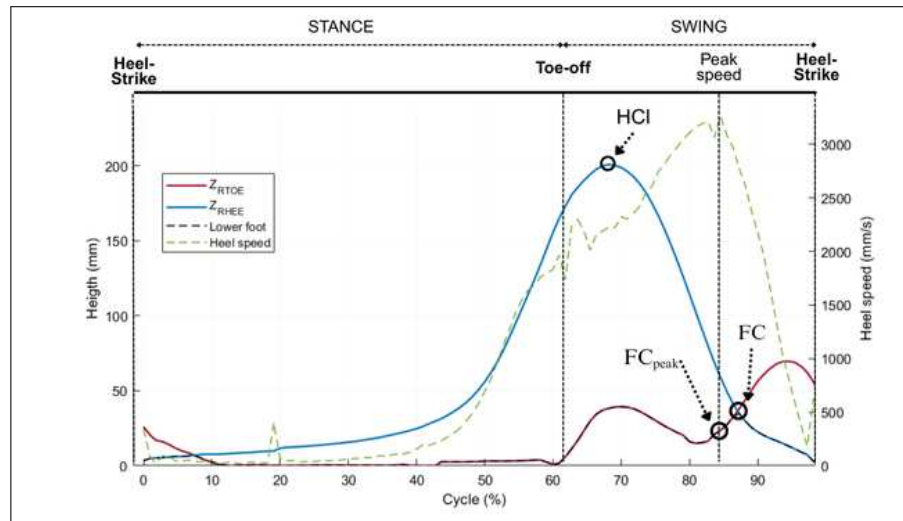


FIGURE 4.5 – Vertical displacement and velocity profiles during one cycle : highlighting FC, HCl, and Peak Toe Velocity Events (in dashed lines).

Vertical displacement of the toe (Z_{toe} , red) and heel (Z_{heel} , blue), along with the velocity of the heel (green dashed line), are shown over two consecutive right gait cycles. Key events are annotated : Maximum Foot Clearance (FC), Maximum Heel Clearance (HCl), and the toe position at peak foot velocity (FC_{peak}).

from the model.

Statistical analyses were performed using R Statistical Software (v4.3.3 ; R Core Team 2024) and the significance threshold was set at $p < 0.05$.

TABLE 4.6 – Demographic, clinical, and functional characteristics of participants with CIDP and CMT1A

	CIDP (n=31)	CMT1A (n=31)	p-value
Age (years)	56 [50-65]	51 [45.5-58.5]	0.206
Sex (F/M)	13/18	20/11	0.128
BMI (kg/m²)	25.61 [22.74-29.55]	23.96 [21.85-26.29]	0.330
Disease duration	6.5 [3.75–12.5]	–	–
IVIg treatment	31/31	–	–
Sensory involvement	25/31	–	–
Motor involvement	31/31	–	–
MRC - 10 score (/40)	38.0 [32.0-40.0]	35.0 [31.5-37.8]	0.159
MRC - TA score (/10)	8 [7-10]	7 [5.25-8.0]	<0.05
MRC - left score (/20)	18.5 [16-20]	18 [16-19]	0.189
MRC - right score (/20)	19 [16-20]	17.5 [15.25-19]	0.301
INCAT score (/8)	2.0 [2.0-4.8]	3.0 [2.0-6.0]	0.366
RODS score (/48)	36 [30-43.5]	38 [35-41]	0.250
Ataxia (0-3)	1 [1-1.75]	1 [1-1.25]	0.701
ONLS - upper limb (/7)	1 [1-2]	1.5 [0-2]	0.521
ONLS - lower limb (/5)	1 [1-2]	2 [1-2]	0.173
ONLS - total (/12)	2 [1-4]	3 [2-4]	0.274

Data are presented as the median [interquartile range]. IVIg : Intravenous Immunoglobulin therapy; MRC : Medical Research Council scale; TA : Tibialis Anterior; INCAT : sensory score; ONLS : overall neuropathy limitations scale; RODS : rasch-built overall disability scale. p-values, evaluated by Mann-Whitney test, indicate the significance of differences between the two groups.

4.3.4 Results

Participants

Sixty-two patients were included in this study, with 31 CIDP and 31 CMT1A patients, age-matched. Demographic and clinical characteristics are presented in Table 4.6.

Clinical and functional assessments were comparable between groups, except for the tibialis anterior muscle score, which was significantly lower in CMT1A patients, reflecting greater distal motor impairment. No significant differences were found regarding global motor

strength (MRC-10), sensory scores (INCAT), ataxia, or overall disability (RODS, ONLS) (see Table 4.6).

Spatiotemporal parameters

Descriptive values and are statistical outcomes from the linear mixed-effects models are summarized in Table 4.7.

Normalized gait speed decreased significantly across conditions ($p < 0.0001$). A significant group $\times$ condition interaction was observed in low-DT ($p = 0.0043$) and in high-DT ($p = 0.0270$). Post-hoc comparisons showed higher gait speed in CMT1A than CIDP in low-DT (0.54 [0.50-0.59] vs. 0.48 [0.43-0.52], $p = 0.042$), but not in ST (0.56 [0.51-0.60] vs. 0.52 [0.48-0.56], $p = 0.260$) or high-DT (0.51 [0.47-0.56] vs. 0.45 [0.41-0.50], $p = 0.067$).

Normalized SL also decreased significantly across conditions ($p < 0.0001$). An interaction effect was found in low-DT ($p = 0.0353$), but not in high-DT ($p = 0.0506$). In STD, SL was similar between groups (0.63 [0.60-0.67] in CMT1A vs. 0.62 [0.58-0.65] in CIDP), and decreased to 0.61 [0.57-0.64] in CMT1A and 0.57 [0.54-0.61] in CIDP by high-DT. No significant group differences were found in any condition.

ST increased significantly across conditions ($p < 0.0001$). CIDP patients had longer ST than CMT1A in low-DT (1.29 s [1.22-1.36] vs. 1.16 s [1.09-1.23], $p = 0.009$) and in high-DT (1.33 s [1.26-1.40] vs. 1.20 s [1.13-1.27], $p = 0.010$). A significant group $\times$ condition interaction was also observed ($p < 0.05$).

Variability and asymmetry values showed no significant effects of group, condition, or interaction. For reference, variability in high-DT was 3.10% [2.56-3.64] in CIDP and 2.92% [2.38-3.45] in CMT1A, and asymmetry was 16.09% [13.96-18.21] and 14.04% [11.93-16.15], respectively.

Foot Clearance parameters

FC decreased significantly across conditions ($p = 0.0016$). In ST, mean FC was 47.88 mm [43.57-52.18] in CIDP and 50.55 mm [46.26-54.84] in CMT1A. By high-DT, it had decreased to 44.16 mm [39.85-48.46] and 47.26 mm [42.96-51.56], respectively. No significant group or interaction effects were found.

HCl also declined significantly with increasing task complexity ($p < 0.0001$). A significant group $\times$ condition interaction was detected ($p = 0.0002$), reflecting a steeper decline in CIDP. In ST, HCl was 211.85 mm [200.63-223.07] in CIDP versus 207.48 mm [196.26-218.69] in CMT1A. In high-DT, it dropped to 198.72 mm [187.50-209.95] in CIDP, while remaining more stable in CMT1A (201.58 mm [190.36-212.80]).

FC_{peak} decreased significantly across conditions ($p = 0.0001$). In CIDP, values declined

from 24.63 mm [21.60-27.66] in ST to 21.59 mm [18.56-24.63] in high-DT. In CMT1A, it ranged from 25.91 mm [22.89-28.93] to 23.91 mm [20.88-26.94]. No significant group or interaction effects were observed.

TABLE 4.7 – Descriptive statistics of gait and balance parameters : mean and 95% confidence interval for ϵ across walking conditions

Parameter	Condition	Estimated Mean CDP [95% CI]	Estimated Mean CMT1A [95% CI]	Δ CDP
Speed (m/s)	STD	0.90 [0.82 – 0.98]	0.92 [0.84 – 1.00]	0
	low-DT	0.83 [0.75 – 0.90]	0.90 [0.82 – 0.97]	0
	high-DT	0.79 [0.71 – 0.86]	0.85 [0.77 – 0.92]	0
Normalized Speed (m/s)	STD	0.52 [0.48 – 0.56]	0.56 [0.51 – 0.60]	0
	low-DT	0.48 [0.43 – 0.52]	0.54 [0.50 – 0.59]	0.
	high-DT	0.45 [0.41 – 0.50]	0.51 [0.47 – 0.56]	0
SL (m)	STD	1.07 [1.00 – 1.13]	1.04 [0.97 – 1.11]	0
	low-DT	1.02 [0.95 – 1.09]	1.02 [0.95 – 1.09]	0
	high-DT	0.99 [0.92 – 1.06]	1.00 [0.93 – 1.07]	0
Normalized SL (m)	STD	0.62 [0.58 – 0.65]	0.63 [0.60 – 0.67]	0
	low-DT	0.59 [0.55 – 0.63]	0.62 [0.58 – 0.66]	0
	high-DT	0.57 [0.54 – 0.61]	0.61 [0.57 – 0.64]	0
ST (s)	STD	1.22 [1.16 – 1.29]	1.15 [1.08 – 1.22]	0
	low-DT	1.29 [1.22 – 1.36]	1.16 [1.09 – 1.23]	0.0
	high-DT	1.33 [1.26 – 1.40]	1.20 [1.13 – 1.27]	0.0
FC (mm)	STD	47.88 [43.57 – 52.18]	50.55 [46.26 – 54.84]	0
	low-DT	45.32 [41.00 – 49.64]	48.25 [43.96 – 52.55]	0
	high-DT	44.16 [39.85 – 48.46]	47.26 [42.96 – 51.56]	0
FCpeak (mm)	STD	24.63 [21.60 – 27.66]	25.91 [22.89 – 28.93]	0
	low-DT	23.66 [20.62 – 26.70]	25.05 [22.02 – 28.07]	0
	high-DT	21.59 [18.56 – 24.63]	23.91 [20.88 – 26.94]	0
HCl (mm)	STD	211.85 [200.63 – 223.07]	207.48 [196.26 – 218.69]	0
	low-DT	204.58 [193.34 – 215.81]	205.51 [194.29 – 216.73]	0
	high-DT	198.72 [187.50 – 209.95]	201.58 [190.36 – 212.80]	0

Mean values with 95% confidence intervals for continuous variables. P -values from group comparison and condition effects are provided. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

4.3.5 Discussion

Our study aimed to characterize gait alterations in patients with demyelinating peripheral neuropathies, distinguishing between acquired forms (CIDP) and hereditary forms (CMT1A), across different cognitive dual-task conditions of increasing complexity. The findings reveal distinct gait adaptations and differential sensitivity to cognitive load between the two groups, underscoring the value of dual-task paradigms in exposing functional limitations and compensatory strategies.

Spatiotemporal adaptations : distinct strategies in CIDP vs. CMT1A

At STD, normalized SL and gait speed were reduced in both groups compared to healthy values reported by Rössler et al. (2024) : normalized SL was 0.62 in CIDP and 0.63 in CMT1A (vs. 0.89 in healthy adults), and normalized gait speed was 0.52 and 0.56, respectively (vs. 0.89) (RÖSSLER et al., 2024). These deficits are consistent with previous reports describing diminished gait performance due to motor and sensory impairments (Bozovic et al., 2020; DON et al., 2007).

Under cognitive dual-task conditions, both parameters, gait speed and SL, declined significantly, reflecting global dual-task interference. However, group differences became more apparent under the high dual-task condition. While CMT1A patients maintained relatively stable SL and speed gait despite cognitive demands, CIDP patients showed a more cautious strategy, with reduced speed gait and SL. This strategy likely reflects an attempt to enhance postural stability under attentional constraints, as described in dual-task paradigms among older adults (WOOLLACOTT & SHUMWAY-COOK, 2002) or cognitively impaired individuals (MONTERO-ODASSO et al., 2012).

Beyond this general slowing, a key finding of the present study was the significant group $\times$ condition interaction observed for ST, which increased disproportionately in CIDP patients as task complexity grew. This interaction illustrates a distinct gait adaptation in CIDP, combining both shorter steps and longer durations, especially during complex dual-tasking. Such changes suggest a breakdown in gait automatism and rhythm regulation under attentional overload. In contrast, CMT1A patients displayed much smaller modifications, with minimal change in stride length and only a modest increase in stride time, evident exclusively under the highest cognitive load. This suggests a more rigid, but potentially more robust, gait control strategy in CMT1A, possibly shaped by early and long-standing compensatory mechanisms.

These patterns support the hypothesis that gait in CIDP remains more attentionally demanding, and more sensitive to resource competition, whereas in CMT1A, despite greater distal motor deficits (lower tibialis scores, $p < 0.05$), gait control is more automatized and resistant to perturbation. This difference in adaptability likely reflects the pathophysiological

nature and chronicity of the disorders : slowly progressive in CMT1A, and more fluctuating or recently acquired in CIDP.

Interestingly, we initially hypothesized that CMT1A patients would also show measurable dual-task costs, although less pronounced than in CIDP. However, this was not confirmed. The relative invariance of spatiotemporal parameters in CMT1A across tasks may reflect the entrenchment of motor strategies developed to cope with persistent distal motor loss (DON et al., 2007 ; LENCIONI et al., 2015). In contrast, the deterioration in CIDP, especially under reflective cognitive load, indicates that gait control in this population may remain flexible but vulnerable, relying more heavily on conscious resource allocation.

Finally, variability and asymmetry values, while numerically elevated in both groups relative to normative references (RÖSSLER et al., 2024), did not differ significantly across conditions or groups. This lack of statistical difference may be due to individual heterogeneity or a lower sensitivity of these metrics in detecting dual-task interference in demyelinating neuropathies.

Foot clearance as a sensitive marker under cognitive dual-tasking

In both normal and pathological gait, the minimal foot clearance is a critical biomechanical point, directly related to tripping risk. Steppage gait, typically seen in CMT1A, may maintain FC through exaggerated hip/knee flexion, but not necessarily improve HC, which depends on propulsion.

Among the dynamic gait parameters, HCl parameter was particularly sensitive to dual-tasking. HCl, in particular, decreased significantly across conditions, with a pronounced group $\times$ condition interaction in high-DT. Notably, while CMT1A patients exhibited stable HCl values across all walking conditions, CIDP patients showed a marked drop under cognitive load. This pattern suggests that CIDP patients are capable of achieving sufficient foot elevation, but fail to maintain it when attentional resources are taxed. The underlying mechanism likely does not reflect increased motor impairment, but rather a change in motor prioritization, where propulsion is deprioritized in favor of stability under cognitive interference.

Interestingly, CMT1A patients maintained relatively high HCl across all walking conditions. This preservation likely reflects long-term motor compensation strategies, such as increased hip and knee flexion, to maintain foot elevation despite distal motor deficits (DON et al., 2007). However, while these proximal adaptations support swing clearance, they may not increase HCl, which is more closely tied to ankle push-off and propulsion.

This pattern is clearly illustrated in **Figure 4.6** where group means show a reduction in HCl across conditions in CIDP, particularly under complex dual-tasking, whereas CMT1A patients exhibit relatively stable HCl values. This visual representation highlights the group $\times$

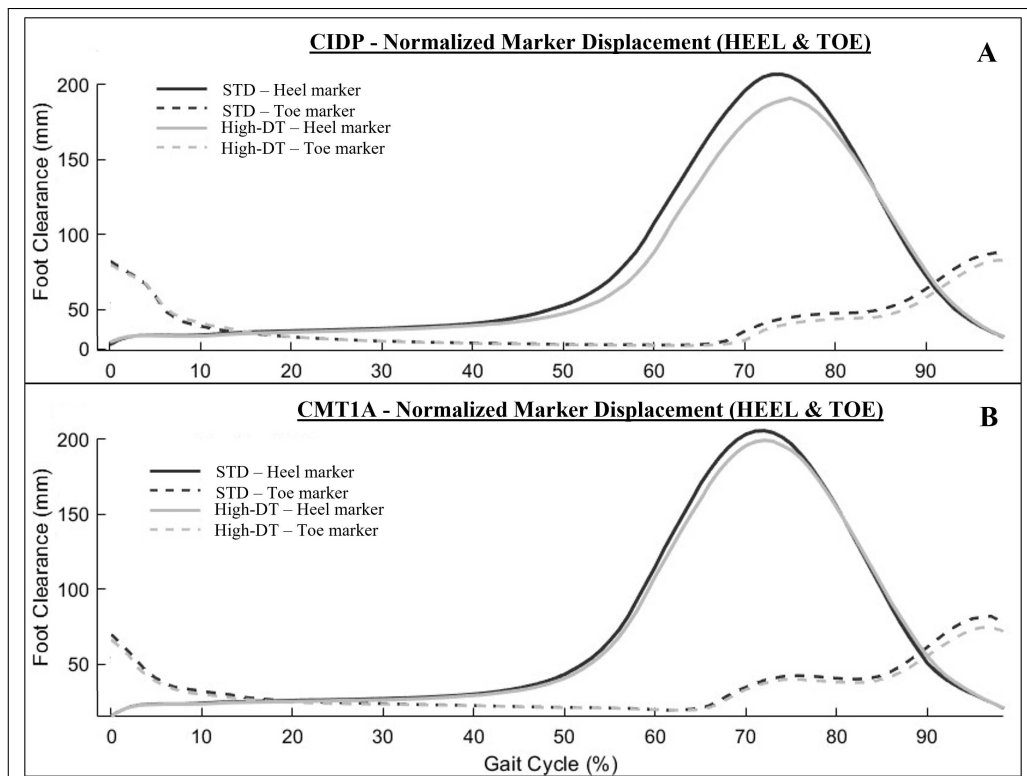


FIGURE 4.6 – Foot clearance profiles under single-task and dual-task walking conditions.

Mean $\pm$ standard deviation of foot clearance (HEEL and TOE) over the normalized gait cycle for two groups : CMT1A (red) and CIDP (blue), under two walking conditions. Left panel : standard single-task walking (STD). Right panel : complex dual-task walking (high-DT). Solid lines represent the vertical trajectory of the heel (HEEL), while dashed lines represent the toe (TOE). Shaded areas denote between-subject variability (± 1 SD).

condition interaction and supports the observation that HCl in CIDP is particularly vulnerable to cognitive load, unlike in CMT1A where compensatory strategies appear to maintain elevation.

In both normal and pathological gait, FCpeak is a critical biomechanical event, as it represents the minimal vertical distance between the foot and the ground, a key determinant of tripping risk (BEGG et al., 2007). While HC is affected by propulsion and hip flexion, FCpeak directly reflects the effectiveness of swing initiation and limb stabilization under load. Both groups exhibited a significant reduction in FCpeak during dual-tasking, especially in the high-DT condition, consistent with reduced control of swing-phase dynamics under attentional interference. Yet no significant intergroup difference emerged, possibly because opposing mechanisms compensate : greater dorsiflexor weakness in CMT1A, mitigated by proximal compensations (PARK et al., 2023), and better distal strength in CIDP, undermined by attentional diversion.

This distinction reflects two different vulnerabilities : biomechanical (CMT1A) versus cognitive-resource-related (CIDP). In advanced CMT1A, proximal strategies like hip hiking or exaggerated flexion preserve toe clearance despite foot drop (DON et al., 2007 ; PARK et al., 2023), while CIDP patients appear unable to actively engage similar adjustments under dual-task constraints, despite potentially better strength.

Beyond clearance parameters, temporal components of the gait cycle further illustrate cautious compensatory behavior. Compared to normative values from healthy adults (RÖSSLER et al., 2024), both groups exhibited prolonged stance duration (CIDP : 71.6% ; CMT1A : 73.6% vs. 61.1%), reduced swing time (CIDP : 28.1% ; CMT1A : 25.3% vs. 38.9%), and increased double support time (CIDP : 25.9% ; CMT1A : 25.2% vs. 22.1%). These deviations highlight an overall shift toward conservative gait strategies, reducing dynamic instability at the cost of efficiency.

Clinical Implications and Rehabilitation Perspectives

The identification of distinct motor responses to cognitive loading between CIDP and CMT1A patients carries important therapeutic implications. In CIDP, the marked deterioration in gait under dual-task conditions, particularly the collapse of heel clearance despite preserved capacity at rest, suggests a failure to engage available motor resources when attention is taxed. This phenomenon supports the incorporation of explicit motor cueing into rehabilitation, with targeted messages such as “High Steps”, encouraging active elevation of the swing limb to reduce tripping risk in cognitively demanding environments.

Moreover, these findings underscore the potential of dual-task gait assessments as a functional probe to tailor therapeutic strategies. In CIDP, the combination of slowed gait,

shortened stride length, and reduced HCl and FC_{peak} under attentional load indicates a need to enhance gait automaticity and improve attentional flexibility. Interventions such as dual-task gait training, which have shown benefits in aging and stroke populations (PELICIONI et al., 2019; YOGEV-SELIGMANN et al., 2010), may strengthen cognitive-motor integration and promote more stable gait patterns in CIDP patients.

In contrast, CMT1A patients demonstrated relative gait stability under dual-tasking, likely owing to long-term compensatory adaptations. For this population, rehabilitation may focus on reducing compensatory strain, preserving efficiency, and supporting distal motor function. When appropriate, orthotic devices (e.g., ankle-foot orthoses) and targeted strengthening of dorsiflexors and plantar flexors may reduce energy expenditure and enhance gait dynamics. Since dual-tasking appears to have limited impact on their spatiotemporal parameters, biomechanical reconditioning may be prioritized over cognitive-motor interventions in this group.

These insights underscore the value of integrating quantitative gait analysis into routine neurological evaluations. In particular, parameters such as HCl, FC_{peak} , and ST, typically imperceptible during standard observation, reveal distinct motor control strategies and compensatory patterns. Their modulation under cognitive load offers functional markers that may help differentiate neuropathy subtypes and guide targeted rehabilitation planning.

Furthermore, considering the known diagnostic challenges in distinguishing acquired from hereditary neuropathies, especially in the absence of a family history or in atypical clinical presentations (ALLEN, 2020; GORSON & GOOCH, 2015; HAUW et al., 2021), these functional indicators may serve as useful complements to neurophysiological and genetic assessments. As such, instrumented gait analysis represents a promising addition to multidisciplinary care pathways.

Limitations

This study has several methodological limitations. First, although CIDP and CMT1A are rare disorders, the sample size remained relatively modest ($n = 62$), which may limit statistical power and the generalizability of our findings. In addition, recruitment was conducted in a single neuromuscular reference center, potentially reducing external validity. Multicenter studies including larger and more diverse cohorts would be valuable to confirm and extend our observations.

Second, the dual-task paradigm employed in this study was not standardized and did not include objective measures of cognitive task performance (e.g., accuracy, response latency, number of responses). Although the two verbal tasks were chosen to reflect ecological cognitive demands encountered during daily walking-ranging from simple factual exchanges to more

introspective and personally relevant reflections. This approach limits the quantification of cognitive load and complicates comparisons with established dual-task protocols.

Finally, no healthy control group was included, which limits external interpretation and precludes direct comparison of dual-task costs with normative gait responses.

4.3.6 Conclusion and clinical perspectives

This study demonstrates that gait assessments involving cognitive load are particularly effective at revealing locomotor alterations in demyelinating neuropathies. Among the parameters analyzed, heel clearance and spatiotemporal metrics proved especially informative for distinguishing the functional profiles of CIDP and CMT1A patients. Their contrasting modulations under dual-tasking reflect distinct compensatory strategies, shaped by the pathophysiological and temporal characteristics of each condition.

Incorporating attentional constraints into gait evaluation enhances our understanding of motor adaptability and may help uncover otherwise latent deficits. These findings support the use of dual-task paradigms not only in rehabilitation planning but also as a potential adjunct for functional phenotyping in complex or ambiguous cases. Specifically, reinforcing foot elevation in CIDP and optimizing biomechanical efficiency in CMT1A may reduce fall risk and improve functional mobility.

Overall, this work adds to growing evidence that dynamic, cognitively loaded gait analysis yields clinically meaningful biomarkers for both stratifying demyelinating neuropathies and tailoring interventions to individual patient needs.

4.3.7 Résumé des résultats principaux

Cette étude prospective a comparé l'impact de tâches cognitives simultanées sur la marche de 62 patients atteints de neuropathies démyélinisantes : 31 avec une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et 31 avec une maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A). Trois conditions de marche ont été testées : marche normale, double tâche simple (questions factuelles) et double tâche complexe (questions introspectives). Les paramètres spatio-temporels (vitesse, longueur et durée du pas) et de clearance du pied (*foot clearance* - FC , *foot clearance au pic de vitesse* - FC_{peak} , et *heel clearance* - HCl) ont été mesurés par analyse cinématique.

Dans les deux groupes, la vitesse et la longueur de pas diminuaient significativement sous double tâche, reflétant une interférence cognitivo-motrice. Les patients PIDC présentaient un ralentissement plus marqué de la vitesse de marche, avec une augmentation de la durée du pas et une réduction significative de la HCl , particulièrement lors de la double tâche complexe. À l'inverse, les patients CMT1A maintenaient des paramètres de marche plus stables, traduisant probablement des stratégies compensatoires de longue date. La FC_{peak} diminuait dans les deux groupes sans différence intergroupe.

Ces résultats mettent en évidence des profils d'adaptation distincts : une marche plus prudente et vulnérable à la charge cognitive chez les PIDC, contre une marche plus rigide mais stable chez les CMT1A. La diminution de la HCl sous double tâche chez les PIDC pourrait accroître le risque de chute. Nous suggérons que la HCl , la FC_{peak} et la durée du pas pourraient constituer des marqueurs fonctionnels pertinents pour guider le diagnostic différentiel et orienter la rééducation, avec des interventions ciblées telles que l'entraînement à la double tâche ou le renforcement de l'élévation du pied dans les situations à forte charge attentionnelle.

Chapitre 5 : Discussion

Nos travaux se sont construits autour d'un objectif central, celui d'approfondir la compréhension des atteintes posturo-locomotrices dans deux formes de neuropathies périphériques démyélinisantes : la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A). Bien que leur origine (acquise pour l'une, génétique pour l'autre) les distingue et que la biologie moléculaire permette d'arbitrer entre l'une ou l'autre, ces deux pathologies peuvent présenter des profils cliniques fonctionnels proches, rendant leur distinction parfois délicate à partir des outils d'évaluation clinique classiquement utilisés (marqueurs électrophysiologiques).

Ce travail vise donc à explorer si, au-delà des marqueurs électrophysiologiques, des spécificités fonctionnelles peuvent être mises en évidence pour ces deux neuropathies périphériques. Dans l'optique d'une compréhension plus individualisée et à travers une approche instrumentée, nous avons cherché à (1) décrire et comparer les performances posturales et locomotrices de ces neuropathies démyélinisantes, (2) explorer les mécanismes d'adaptation éventuellement mis en place par les patients pour faire face à leurs déficiences et enfin à (3) ouvrir des perspectives cliniques nouvelles, à la fois sur le plan du diagnostic fonctionnel et également de la prise en charge en réadaptation.

La finalité est donc double :

- Apporter des éléments d'aide au diagnostic fonctionnel : **visée diagnostique**
- Proposer des pistes concrètes pour orienter la réadaptation : **visée rééducative**

Pour répondre à ces objectifs, nous avons conduit trois approches méthodologiques complémentaires, chacune ayant donné lieu à une publication spécifique. Le premier projet s'est attaché à caractériser l'équilibre statique en condition de dépendance visuelle, afin d'évaluer le poids relatif des informations visuelles dans le contrôle postural (DUPONT et al., 2024). Le second projet a prolongé cette analyse en introduisant des perturbations multimodales (visuelles, proprioceptives et cognitives), permettant d'explorer plus finement la robustesse et les stratégies d'adaptation du système postural (DUPONT et al., 2025). Enfin, le troisième projet a porté sur l'équilibre dynamique à travers l'analyse de la marche en situation de double tâche, condition écologique qui met en évidence la compétition entre ressources attentionnelles et contrôle locomoteur (Soumis dans l'*European Journal of Neurology* à l'heure où nous écrivons ces lignes Août 2025). Ensemble, ces trois volets méthodologiques offrent une vision intégrée et comparative du contrôle posturo-locomoteur dans les neuropathies acquises et héréditaires.

5.1 Equilibre statique : rappel des résultats principaux

5.1.1 Projet 1 : Equilibre statique et dépendance visuelle

Lors des examens de posturographie statique, les patients atteints de PIDC ont présenté une instabilité marquée en condition yeux fermés, illustrée par une augmentation significative de la surface de déplacement du centre de pression, de la vitesse moyenne et des oscillations médiolatérales. Cette instabilité s'accompagnait d'un quotient de Romberg élevé, suggérant une dépendance visuelle importante (DUPONT et al., 2024).

À l'inverse, les patients atteints de CMT1A, bien que présentant des oscillations posturales augmentées par rapport aux valeurs normatives, semblaient maintenir une relative stabilité lorsqu'ils étaient privés d'informations visuelles.

Ces résultats démontrent des stratégies d'équilibre postural différentes entre les deux étiologies, avec un recours visuel majoré dans la neuropathie acquise, en lien probablement avec une atteinte proprioceptive distale plus brutale et fonctionnellement déstabilisante.

5.1.2 Projet 2 : Équilibre statique et perturbations

Face aux perturbations visuelles dynamiques, les patients CMT1A ont montré une adaptation favorable, maintenant leur stabilité relative malgré les sollicitations sensorielles fluctuantes (DUPONT et al., 2025).

À l'inverse, les patients PIDC ont démontré une rigidité posturale accrue et une vulnérabilité importante aux interférences multisensorielles, révélant une fragilité à la fois visuelle et proprioceptive. Cette double fragilité pourrait résulter de la nature plus diffuse et active de l'atteinte, ainsi que de l'absence de mécanismes compensatoires stables dans les phases évolutives de la maladie.

Les autres modalités de perturbations, proprioceptives et de double tâche, n'ont pas permis de mettre en évidence des différences de comportement entre les patients PIDC et CMT1A.

5.1.3 Pistes émergentes issues des résultats de ces deux projets

Les différences observées entre les deux groupes dans les tâches posturales ne peuvent s'interpréter sans tenir compte des spécificités neurophysiopathologiques respectives. Dans la PIDC, la démyélinisation acquise est souvent diffuse, segmentaire, asymétrique, et s'accompagne d'une atteinte proprioceptive des grosses fibres sensibles, avec perte

d'information en provenance des récepteurs musculaires et articulaires (VAN DEN BERGH et al., 2021). Il en résulte une dépendance accrue aux canaux sensoriels restants, en particulier à la vision. Ce phénomène explique probablement l'instabilité observée en condition yeux fermés, traduite par un quotient de Romberg élevé. Le système postural du patient PIDC fonctionne donc en situation de fragilité sensorielle, sans réelle repondération efficace, ce qui altère sa stabilité (NARDONE et al., 2006).

En revanche, les patients CMT1A bénéficient, dans leur grande majorité, d'une atteinte évolutive lente, homogène et distale, laissant le temps au SNC de mettre en place des mécanismes adaptatifs. Cette plasticité sensorielle à long terme, décrite dans d'autres neuropathies d'évolution chronique, se manifeste par une repondération relative des sources sensorielles. Elle permet, même en présence d'un déficit proprioceptif, de maintenir une stabilité posturale acceptable grâce à un renforcement du contrôle visuel ou vestibulaire (MANOR et al., 2010). L'absence d'aggravation majeure des oscillations en condition yeux fermés chez ces patients témoigne ainsi d'un ajustement adaptatif sensoriel plus robuste. Ces différences se traduisent sur le plan posturographique dans nos travaux par une vitesse de déplacement du centre de pression plus élevée et une amplitude des oscillations plus marquée chez les patients atteints de PIDC que chez les patients atteints de CMT1A et particulièrement dans les conditions de privation visuelle.

Les performances des patients CMT1A traduisent probablement une compensation sensorielle construite dans le temps, avec un renforcement du traitement des afférences restantes (cutanées plantaires ou vestibulaires) et une stratégie de rigidification posturale, qui tend à s'autonomiser vis-à-vis des informations sensorielles altérées. Le contrôle postural repose sur une pondération fine, centralisée par le cervelet, des informations sensorielles visuelles, proprioceptives et vestibulaires. Chez les patients atteints de CMT1A, il semble exister un mécanisme inconscient de mise à l'écart des informations proprioceptives déficitaires du traitement sensoriel classique. Ce processus adaptatif résultant d'une certaine plasticité sensorielle lente permettrait de réduire, de manière inconsciente, l'impact de ces signaux perturbés et de maintenir un équilibre plus stable. Il expliquerait à la fois la moindre dépendance visuelle et la stabilité relative observée lors des différentes perturbations.

5.2 Équilibre dynamique : rappel des résultats principaux

5.2.1 Projet 3 : La marche en double tâche

L'analyse instrumentée de la marche en condition de double tâche a révélé un ralentissement significatif de la vitesse de marche chez les patients PIDC, associé à une réduction de la longueur de pas, un allongement du temps de cycle, et une chute de la hauteur du pied lors de la phase d'oscillation. Ces modifications induites par la double tâche mettent en évidence le coût attentionnel alloué au maintien de la posture de marche chez ces patients. La marche en condition standard révèle une capacité préservée à maintenir une élévation suffisante des pieds, suggérant un maintien relatif des capacités motrices distales. Cependant, cette stratégie de "pied haut", typique d'un schéma de compensation postural ou locomoteur, tend à disparaître lorsqu'une tâche cognitive simultanée est introduite. Cette observation plaide en faveur d'un mécanisme non pas strictement sensitivomoteur, mais attentionnel : la mobilisation de ressources cognitives en contexte de double tâche semble perturber la priorisation motrice habituelle, empêchant ainsi le recours au schéma préférentiel observé en marche libre. Il conviendrait dès lors de considérer non seulement les atteintes sensitivo-motrices structurelles, mais également les mécanismes de gestion des ressources attentionnelles dans les troubles de la marche associés à la PIDC.

A l'inverse des patients PIDC, les patients atteints de CMT1A ont présenté des paramètres spatio-temporels globalement plus stables en situation de double tâche, ce qui renforce l'hypothèse d'une adaptation chronique efficace à leurs déficits sensorimoteurs. Si la tâche cognitive a induit une diminution modérée de la hauteur maximale du pied dans les deux groupes, cette réduction a été significativement mieux contenue chez les patients CMT1A. Cela suggère le recours à des stratégies compensatoires dynamiques, notamment une flexion anticipée des segments hanche-genou.

Concernant la vitesse de marche, une diminution est observée dans les deux groupes sous charge cognitive. Toutefois, les mécanismes sous-jacents diffèrent : chez les patients CMT1A, le ralentissement est principalement lié à une augmentation de la durée du cycle, alors que chez les patients PIDC, il résulte à la fois d'un allongement du cycle et d'une réduction de la longueur d'un cycle. Cette dernière, plus marquée dans le groupe PIDC, témoigne d'une altération plus globale de l'organisation locomotrice en contexte attentionnel.

5.2.2 Pistes émergentes issues des résultats du projet 3

Chez les patients PIDC, l'introduction d'une tâche cognitive, qu'elle soit simple ou complexe, induit un ralentissement significatif de la vitesse de marche, une augmentation du temps de cycle et une chute de la hauteur du pied. Ces altérations traduisent une perte d'automatisme moteur, probablement liée à une mobilisation accrue des ressources attentionnelles pour compenser les altérations proprioceptives et/ou musculaires. Cette surcharge cognitive se traduit par des stratégies de prudence locomotrice : augmentation de la durée de cycle, réduction des amplitudes segmentaires et élévation moindre du pied. L'ensemble de ces marqueurs mettent en évidence une marche moins fluide et plus rigide lors d'une sollicitation en double tâche, révélant ainsi un coût attentionnel plus important dédié à la marche (Bozovic et al., 2020).

Les patients CMT1A présentent également une diminution, qui semble moins marquée, des paramètres spatio-temporels sous contrainte cognitive. Malgré la présence d'une neuropathie chronique distale, ils maintiennent une vitesse et une amplitude segmentaire relativement comparables entre conditions, suggérant une forme d'automatisation motrice mieux préservée. Cette stabilité repose sans doute sur une réorganisation motrice acquise au cours de l'évolution de la maladie. Plusieurs études chez des patients CMT ont montré des adaptations telles que l'augmentation de la flexion hanche-genou à l'oscillation, l'adoption de patrons de marche asymétriques ou le recours à une propulsion compensée (ÖUNPUU et al., 2020 ; PARK et al., 2023 ; WOJCIECHOWSKI et al., 2017).

Ces stratégies semblent évoquer une forme de plasticité motrice, comparable à celle observée chez des patients cérébelleux ou atteints de sclérose en plaque, où le recours à des schémas moteurs alternatifs permet de maintenir la performance fonctionnelle malgré l'altération sensorielle (NARDONE et al., 2006).

Il est intéressant de noter que la double tâche agit ici comme un révélateur des mécanismes d'adaptation sous-jacents (YOGEV-SELIGMANN et al., 2010) : elle exacerbe les fragilités du contrôle moteur chez les patients PIDC, alors qu'elle met en lumière la robustesse des stratégies compensatoires chez les patients CMT1A. Ce rôle de "stress test" fonctionnel positionne la double tâche comme un outil particulièrement pertinent pour l'évaluation clinique et la caractérisation des profils neuropathiques.

Les résultats de cette étude s'inscrivent dans une dynamique de recherche croissante sur la plasticité fonctionnelle dans les neuropathies périphériques. Plusieurs travaux ont démontré que l'adaptation motrice et sensorielle est possible même en contexte de démyélinisation, à condition que l'évolution soit lente et la dégradation sensorielle progressive (BOUYER & ROSSIGNOL, 2015 ; JACOB & HERTZOG, 2023 ; PONTILLO et al., 2020).

La distinction entre CMT1A et PIDC rappelle également celle observée entre maladies neurodégénératives et inflammatoires. Dans la maladie de Parkinson (maladie neurodégénérative), les troubles de la marche sous double tâche sont précoces, souvent irréversibles, traduisant une perte d'automatisme irréductible (V. E. KELLY et al., 2012; YOGEV-SELIGMANN et al., 2008). À l'inverse, dans certaines neuropathies inflammatoires traitées précocement, une réversibilité partielle est possible grâce aux thérapies immunomodulatrices, soulignant l'intérêt d'un suivi fonctionnel longitudinal (STINO et al., 2021; VAN DEN BERGH et al., 2021).

Volet d'étude	Population	Conditions	Variables principales	Résultats c
Projet 1 : Équilibre statique et dépendance visuelle (DUPONT et al., 2024)	N = 46 (PIDC = 23 / CMT1A = 23)	YO / YF	Aire CoP, sway AP/ML, vitesse CoP, quotient de Romberg	PIDC : ↑ o CMT1A : plus marqu CMT1A
Projet 2 : Équilibre statique sous perturbations (DUPONT et al., 2025)	N = 49 (PIDC = 25 / CMT1A = 24)	Poursuite visuelle, vibration tendineuse, double tâche cognitive	Aire CoP, sway AP/ML	CMT1A : PIDC : pas chez PIDC CMT1A, p PIDC
Projet 3 : Marche en double tâche ¹	N = 62 (PIDC = 32 / CMT1A = 32)	Marche simple / double tâche cognitive	Vitesse, stride length, stride time, heel clearance, foot clearance peak	PIDC : ↓ F paramètres d'automati compensati

YO = yeux ouverts ; *YF* = yeux fermés ; *CoP* = centre de pression ; *AP* = antéro-postérieur ; *ML* = médio-latéral ; *RQ* = quotient

5.3 Confirmation des hypothèses de travail

Les résultats issus de ces différents projets valident l'ensemble des hypothèses de travail formulées initialement.

D'une part, l'hypothèse d'un profil d'adaptation différentiel entre neuropathies héréditaires CMT1A et acquises PIDC est corroborée par nos données. Les patients CMT1A ont su préserver ou améliorer leurs paramètres dynamiques et posturaux grâce à des adaptations motrices chroniques, tandis que les patients PIDC ont montré une altération brutale et diffuse du contrôle posturo-locomoteur.

D'autre part, plusieurs marqueurs fonctionnels d'intérêt ont pu être identifiés : le quotient de Romberg, la hauteur du talon (heel clearance) et le temps de cycle sont ressortis comme particulièrement sensibles aux différences entre groupes et aux effets de la double tâche.

Enfin, l'hypothèse selon laquelle une tâche cognitive détériore les performances locomotrices est confirmée dans les deux groupes, bien que de manière plus marquée chez les patients PIDC. L'effet d'une double-tâche sur la marche apparaît comme un test fonctionnel sensible à l'altération de l'automatisme, en particulier dans les formes acquises.

Les résultats permettent de mettre en évidence des différences de comportement en fonction de l'étiologie de la neuropathie périphérique et offrent des perspectives concrètes en termes de distinction étiologique, tant pour affiner les évaluations cliniques que pour orienter des programmes de réadaptation ciblés (HORAK, 2006).

5.4 Perspectives cliniques et rééducatives

5.4.1 Visée diagnostique : différenciation fonctionnelle

La question de la distinction fonctionnelle entre neuropathies acquises et héréditaires n'est pas simplement clinique ou électrophysiologique. Elle se joue aussi, et peut-être surtout, sur la manière dont les patients interagissent avec leur environnement, dans le cadre de tâches posturales, locomotrices et quotidiennes. C'est précisément cette logique que nous avons explorée au travers de nos études, chacune mettant en tension les capacités d'adaptation des sujets dans des conditions sensorielles ou attentionnelles contraintes.

Au-delà des données quantitatives établies dans ces études, l'analyse croisée des comportements posturo-locomoteurs observés chez les patients atteints de PIDC ou de CMT1A permet de mettre en lumière des profils d'adaptation fonctionnelle contrastés, révélateurs de stratégies compensatoires spécifiques à chaque étiologie. Les mesures posturographiques

avaient déjà démontré leur intérêt comme biomarqueurs potentiels de l'efficacité du traitement par IVIg (SILSBY et al., 2022). Nos résultats viennent confirmer cet intérêt, à la fois dans le suivi mais également comme élément de distinction entre neuropathies.

Chez les patients atteints de CMT1A, l'ensemble des observations suggère un ajustement progressif des régulations motrices et sensorielles, construit sur une exposition prolongée aux déficiences. Cette plasticité fonctionnelle se manifeste notamment par une meilleure tolérance aux contextes sensoriels contraints, qu'il s'agisse de l'absence de vision ou de la présence de perturbations proprioceptives. Elle transparaît également dans leur capacité à maintenir une marche relativement stable sous charge attentionnelle, suggérant une priorisation motrice robuste, probablement renforcée par l'habituation aux déficits. Ces éléments dessinent le tableau d'un modèle d'adaptation lent, dans lequel les déficiences ne sont pas mises à l'écart mais intégrées dans un processus d'adaptation progressive.

À l'inverse, les patients atteints de PIDC ont présenté un profil plus vulnérable aux modifications contextuelles, qu'elles soient sensorielles ou cognitives. Leur comportement moteur se caractérise par une instabilité accrue dès lors qu'un canal sensoriel est perturbé, ou qu'une ressource attentionnelle doit être partagée. Ces réponses traduisent l'absence, ou l'insuffisance, de mécanismes de compensation stables. En effet, les patients PIDC sont confrontés à des altérations plus récentes, souvent fluctuantes, et potentiellement réversibles, ce qui pourrait perturber l'élaboration de stratégies pérennes. L'instabilité posturale sous privation visuelle, la majoration des oscillations en condition perturbée, ainsi que le retrait des schémas locomoteurs compensatoires en situation de double tâche suggèrent un système de régulation en tension, saturé par les sollicitations concurrentes.

Cette différenciation ne repose pas uniquement sur des différences de performances absolues, mais également sur la manière dont chaque groupe organise son comportement moteur en réponse à la contrainte. En ce sens, nos résultats soutiennent l'idée que la durée d'évolution du déficit, plus que son intensité, conditionne la possibilité d'élaborer une réponse motrice efficiente.

Sur le plan clinique, cette distinction est donc essentielle. Elle suggère que l'analyse instrumentée du comportement posturo-locomoteur dans des conditions modulées (privation visuelle, vibration, double tâche) peut fournir des éléments pertinents pour orienter le diagnostic étiologique de cas cliniques plus complexes.

Plus encore, elle ouvre des perspectives en rééducation.

5.4.2 Visée rééducative : Individualisation de la prise en charge selon l'étiologie

Dans les deux groupes, l'individualisation de la prise en charge et des programmes de réadaptation spécifiques sont nécessaires. Il est recommandé d'associer des exercices de renforcement musculaire progressif à un entraînement aérobique modéré, afin de maintenir la capacité cardio-respiratoire et d'améliorer l'endurance fonctionnelle (CHETLIN et al., 2004 ; CORRADO et al., 2016 ; CUP et al., 2007). Les recommandations actuelles préconisent environ 2,5 heures d'activité aérobique hebdomadaire, réparties en sessions adaptées à la tolérance de chacun (BULL et al., 2020). Ces séances peuvent intégrer la marche rapide, le vélo ou la natation, avec un encadrement initial nécessaire pour adapter les charges de travail.

Chez les patients atteints de CMT1A, il semble possible de mobiliser les stratégies compensatoires déjà en place, notamment par des programmes centrés sur l'optimisation du recours visuel dynamique ou la coordination inter-segmentaire. À l'inverse, chez les patients PIDC, l'enjeu consiste à accompagner l'émergence de ces adaptations, en ciblant spécifiquement la robustesse du contrôle postural sous contrainte et la priorisation motrice en contexte multitâche.

Les marqueurs que nous avons identifiés, stabilité en privation visuelle, réponse aux perturbations proprioceptives, maintien de la hauteur du pied en double tâche, pourraient ainsi être intégrés à des protocoles d'évaluation fonctionnelle standardisée, et constituer des cibles d'intervention dans le cadre de programmes d'activité physique adaptée ou de rééducation neuromotrice.

Un autre axe central concerne la stimulation sensorielle et l'entraînement de l'équilibre. Dans cette optique, il est pertinent d'introduire des exercices réalisés sur des surfaces instables (coussins proprioceptifs, plateformes basculantes), associés à des perturbations visuelles contrôlées (yeux fermés, lumière variable, suivi oculaire). Ces sollicitations permettent de renforcer l'intégration multisensorielle et de restaurer une hiérarchie fonctionnelle entre les canaux sensoriels (HORAK, 2006).

Les données locomotrices issues de notre troisième projet suggèrent d'orienter les séances vers une marche fonctionnelle contextualisée. Des exercices de marche sur tapis, en environnement naturel simulé, ou sur parcours avec franchissement d'obstacles, permettent de travailler à la fois la régularité du pas et la hauteur d'élévation du pied (NARDONE et al., 2006 ; WEERDESTEYN et al., 2006). L'ajout de tâches cognitives parallèles, tels que le calcul, la discussion, rendent possible un entraînement à la priorisation motrice en contexte de double tâche et prévient ainsi le risque de chute et la vulnérabilité (PLUMMER et al., 2015 ; YOGEV-SELIGMANN et al., 2008).

Plus spécifiquement, chez les patients atteints de PIDC, l'objectif est de réduire la dépendance excessive aux repères visuels, tout en sollicitant de façon progressive les voies proprioceptives résiduelles (NARDONE et al., 2006). En raison de la baisse marquée de la hauteur du pied sous contrainte, il conviendra d'intégrer des exercices spécifiques à la flexion dorsale résiduelle du pied et à la mobilisation hanche-genou. Les exercices de « marche en levant les genoux » ou des fléchisseurs dorsaux des pieds contre-résistance peuvent ainsi être indiqués en fonction des capacités résiduelles. Cette approche vise à restaurer un schéma de marche sécuritaire, particulièrement en situation de sollicitation attentionnelle. L'utilisation de parcours avec franchissement volontaire (plots, marches basses) peut être envisagée pour stimuler l'anticipation motrice et prévenir les mécanismes de chute. L'objectif principal de la réadaptation de la marche est de rendre le plus automatique possible cette marche, tout en diminuant le coût attentionnel alloué à cette tâche. Concrètement, l'objectif de la réadaptation est d'amener le patient à évoluer dans son environnement de manière sécuritaire. En ce sens, les exercices en double tâche utilisés dans nos évaluations peuvent être repris en séance : faire marcher un patient tout en lui demandant de compter, de répondre à des consignes ou de maintenir une discussion simple constitue un moyen efficace d'entraîner la répartition attentionnelle tout en sollicitant la robustesse posturale.

Pour les patients atteints de CMT1A, les exercices viseront davantage à optimiser la propulsion et la coordination segmentaire, sans bouleverser les équilibres compensatoires établis. Un travail ciblé sur les muscles de la jambe et de la mobilité de cheville (releveurs, éverseurs, triceps sural), en parallèle d'un renforcement du tronc et des ceintures pelviennes, contribuera à préserver l'efficacité du pas (CHETLIN et al., 2004). Chez certains patients, la prévention des déformations orthopédiques (pied creux, varus) doit rester une priorité (HOLMES & HANSEN, 1993 ; LAURÁ et al., 2018), justifiant dans certains cas l'usage d'orthèses ou de chaussures orthopédiques sur mesure.

Les activités physiques adaptées (APA) présentent une alternative propice au développement de mécanismes compensatoires chez ces sujets atteints de neuropathies périphériques et intègrent un aspect ludique à la réadaptation. Par rapport à des exercices standardisés centrés sur la répétition de gestes ou le renforcement isolé, les APA présentent l'avantage d'intégrer l'entraînement dans un cadre fonctionnel, parfois proche de l'environnement quotidien du patient. Les APA permettent aussi d'ajuster les programmes aux objectifs et capacités spécifiques du patient. Dans un contexte de pathologie chronique (SEP notamment), cette personnalisation optimise les effets de ces programmes sur la qualité de vie et l'autonomie (DU et al., 2024 ; FORTUNE et al., 2021). L'APA, en intégrant des composantes variées (contre résistance, endurance, tâches cognitives), agit comme un levier de prévention secondaire en réduisant le risque de chute, en améliorant la confiance motrice et en maintenant l'indépendance fonctionnelle. L'objectif est de stabiliser les patients dans le temps et ainsi limiter l'impact de

la neuropathie sur les performances motrices.

Enfin, dans une perspective d'autonomie et de maintien à domicile, l'intégration d'outils connectés (semelles connectées, accéléromètres, applications de suivi) pourrait permettre d'évaluer la qualité de la marche en vie réelle et d'adapter les exercices à distance. Déjà expérimentée dans d'autres pathologies (DEL DIN et al., 2016 ; FARID et al., 2021 ; GRANJA DOMÍNGUEZ et al., 2023 ; GREENE et al., 2012 ; PETERS et al., 2021 ; ROCHESTER et al., 2020), cette approche de télé-rééducation pourrait être transposée aux neuropathies périphériques. Si elle repose sur des indicateurs robustes, elle pourrait prolonger les bénéfices obtenus en centre spécialisé, tout en favorisant l'adhésion du patient.

5.5 Limites

Plusieurs limites méthodologiques doivent être prises en compte dans l'interprétation de nos résultats.

En premier lieu, bien que notre cohorte comporte un effectif conséquent pour des pathologies rares (environ 46 patients PIDC et 35 CMT1A), reflétant la file active de notre centre répondant aux critères d'inclusion, la constitution d'échantillons comparables entre groupes a posé des difficultés. Les profils démographiques étaient contrastés, avec un sex-ratio inversé (PIDC plus âgés et majoritairement masculins, CMT1A plus jeunes et plutôt féminins, bien documenté dans la littérature (FISSE et al., 2020 ; MAHDI-ROGERS & HUGHES, 2014 ; McLEOD et al., 1999)), ce qui a nécessité de restreindre l'effectif analysé afin d'obtenir un appariement en âge et en sexe. Cette réduction combinée à la diversité clinique des participants introduit une variabilité interindividuelle susceptible d'influencer les performances posturales et locomotrices, et limite la puissance statistique pour certaines analyses.

Sur le plan méthodologique, nos mesures posturographiques et locomotrices reposent sur des enregistrements en laboratoire, dans des conditions contrôlées. Si ce contexte garantit la précision instrumentale, il ne reflète pas entièrement les contraintes et imprévus rencontrés dans la vie quotidienne. L'évaluation en situation écologique (par exemple via capteurs portés sur plusieurs jours) aurait permis de compléter ces données par une analyse des performances en vie réelle.

Par ailleurs, notre protocole d'évaluation intègre des tâches standardisées (conditions visuelles, perturbations proprioceptives, double tâche cognitive) dont la nature et la difficulté sont identiques pour tous les participants. Dans le but d'éviter d'éventuelles chutes ou de mettre en danger les patients, les tâches choisies lors de l'élaboration du protocole se sont peut-être montrées trop simples pour certains patients. Cette facilité a parfois eu des effets planchers,

masquant d'éventuelles différences de comportement face à la contrainte en particulier chez les patients atteints de CMT1A.

Enfin, notre démarche centrée sur des mesures quantitatives objectives ne prend pas en compte l'expérience subjective des patients (perception de l'équilibre, confiance locomotrice, impact sur les activités de la vie quotidienne). En dehors des données cliniques habituelles (RODS, ONLS, INCAT), trop peu de données subjectives étaient disponibles. L'absence d'évaluation qualitative ou d'auto-questionnaires ciblés sur la qualité de vie, la peur de chuter ou la pratique d'une activité physique, limite la portée clinique immédiate de nos conclusions, en particulier dans la perspective d'une transposition vers des programmes de rééducation individualisés. Des analyses complémentaires sont à prévoir par la suite pour améliorer la qualité de ces conclusions.

En résumé, bien que notre protocole apporte des éléments originaux et des preuves de concept sur la différenciation fonctionnelle entre PIDC et CMT1A, ces limites invitent à la prudence dans l'extrapolation des résultats et justifient la poursuite des investigations sur des cohortes plus larges, plus homogènes et dans des conditions d'évaluation diversifiées, intégrant également le vécu des patients.

5.6 Perspectives de recherches futures

Toutes les évaluations réalisées dans le cadre de ce projet n'ont pas encore pu être analysées dans le temps imparti de cette thèse. Le travail engagé se poursuivra donc dans les mois et années à venir, afin de valoriser l'ensemble des données collectées et d'enrichir les connaissances sur les mécanismes fonctionnels des neuropathies démyélinisantes. Plusieurs axes sont déjà identifiés.

Un premier axe concerne l'analyse longitudinale, déjà initiée, des données posturographiques des patients atteints de PIDC suivis pendant plus de six ans. L'étude de cette cohorte, actuellement en cours de traitement, devrait permettre de mieux comprendre l'évolution des troubles posturaux et l'impact à long terme des traitements immunomodulateurs.

Un second axe concerne la comparaison entre PIDC et CMT1A lors de tâches locomotrices spécifiques et particulièrement sollicitantes, telles que le demi-tour ou l'initiation du pas par stimuli.

Par ailleurs, l'exploration de perturbations volontaires de l'équilibre par le *functional reach test* et leur mise en relation avec l'appréhension de la chute, reste un des derniers axes de travail sur ce protocole PoNe. Le couplage des mesures biomécaniques avec des questionnaires

portant sur l'activité physique et l'appréhension de la chute permettront d'ouvrir la voie à une approche plus globale.

Ces axes futurs de travail permettront d'avoir une vision d'ensemble des différentes contraintes auxquelles les patients sont quotidiennement confrontés et de leur manière de réagir face à ces contraintes.

5.7 Conclusion générale

Nos travaux ont permis de montrer que, malgré des manifestations cliniques communes, les neuropathies démyélinisantes périphériques, acquises (PIDC) et héréditaires (CMT1A), se distinguent par leurs profils fonctionnels et par les mécanismes compensatoires qu'elles mobilisent. Les analyses de l'équilibre statique, de la modulation sensorielle et de la marche en double tâche ont révélé que les patients atteints de PIDC présentent une instabilité plus marquée et une moindre capacité d'adaptation. Les patients CMT1A, quant à eux, bénéficient de compensations construites au fil de l'évolution chronique de leur maladie.

Les réponses divergentes des groupes PIDC et CMT1A aux contraintes sensorielles et attentionnelles imposées dans nos protocoles expérimentaux plaident en faveur de parcours thérapeutiques différenciés, plus proches des enjeux quotidiens de ces patients. D'un côté, il s'agira de renforcer l'émergence de stratégies motrices efficaces chez les patients PIDC, de l'autre, de consolider les adaptations existantes chez les patients CMT1A, tout en prévenant leur dégradation progressive.

Plus largement, nos résultats soulignent l'intérêt de considérer l'analyse fonctionnelle comme un outil d'aide au diagnostic et un levier pour personnaliser la prise en charge.

Annexe A : Échelle ONLS

Activités des membres supérieurs

Activité	Impossible	Avec difficulté	Sans difficulté
Habillage du haut du corps (hors boutons/fermetures)	☐	☐	☐
Faire/défaire les boutons ou fermetures	☐	☐	☐
Laver/brosser les cheveux	☐	☐	☐
Tourner une clé dans une serrure	☐	☐	☐
Utiliser un couteau et une fourchette (ou autres couverts)	☐	☐	☐

Activités des membres inférieurs

Question	Oui	Non
Avez-vous des difficultés pour courir ou monter des escaliers ?	☐	☐
Avez-vous des problèmes pour marcher ?	☐	☐
Utilisez-vous une aide pour marcher 10 mètres ? (cane, béquille, déambulateur. . .)	☐	☐
Avez-vous besoin de 2 cannes ou 2 bras pour marcher 10 m ?	☐	☐
Pour parcourir 10 mètres, avez-vous besoin d'un fauteuil roulant ?	☐	☐
Si vous utilisez un fauteuil roulant, pouvez-vous vous lever et marcher quelques pas avec aide ?	☐	☐
Si vous êtes confiné au lit, pouvez-vous bouger vos jambes dans le lit ?	☐	☐

Score Membres Supérieurs : _____ / 5

0 = Normal

1 = Symptômes mineurs ou signes dans un ou les deux bras n'affectant aucune des fonctions listées

2 = Symptômes modérés ou signes dans un ou les bras affectant mais n'empêchant aucune des fonctions listées

3 = Symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant au moins 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 Membres Inférieurs : _____ / 7

0 = La marche/montée des escaliers/course n'est pas affectée

1 = 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 (cane ou bras)

4 = Utilise habituellement une aide bilatérale pour marcher 10 mètres (cannes ou deux bras)

5 = Utilise un fauteuil roulant pour 10 mètres mais peut marcher 1 mètre avec aide

6 = Confiné au fauteuil, incapable de tenir debout mais mouvements utiles présents

7 = Confiné au fauteuil ou au lit, aucun mouvement utile des jambes

Score Total : _____ / 12

Annexe B : Autoquestionnaire RODS

Pour chaque ligne présentant une activité, vous devez cocher la case selon vos capacités à réaliser cette activité (impossible, possible mais avec difficulté, ou possible sans difficulté).

VAN NES et al., 2011

Activité	Impossible (0 point)	Avec difficulté (1 point)	Sans difficulté (2 points)
Lire un journal ou un livre			
Manger			
Se laver les dents			
Se laver la partie supérieure du corps			
S'asseoir sur des toilettes			
Faire un sandwich			
S'habiller la partie supérieure du corps			
Se laver la partie inférieure du corps			
Déplacer une chaise			
Tourner une clef dans une serrure			
Aller chez son médecin			
Prendre une douche			
Faire la vaisselle			
Faire les magasins			
Attraper un objet (ex : une balle)			
Se pencher pour ramasser un objet			
Monter une volée de marches			
Prendre les transports en commun			
Marcher et éviter les obstacles			
Marcher à l'extérieur moins d'un kilomètre			
Transporter des objets lourds			
Danser			
Se tenir debout longtemps			
Courir			

À REMPLIR PAR LE MÉDECIN :

TOTAL :/48

Annexe C : Échelles d'évaluations cliniques

Nom du patient :

Date de l'évaluation : [] [] [] [] [] []

Prénom :

Traitements :

Date de naissance : [] [] [] [] [] []

☐☐**ETIQUETTE PATIENT :**

Evaluation faite :

☐ juste avant la cure☐ entre deux cures☐ à la fin de la cure (J....)☐ pendant la cure (précisez J1, J2, J3...) :**SCORE MRC (chaque muscle est coté de 0 à 5)**

MUSCLES	DROIT	GAUCHE
• Interosseux dorsaux		
• Extenseurs communs des doigts		
• Premier et deuxième radial		
• Biceps		
• Triceps		
• Deltoïdes		
• Grand psoas		
• Demi-membraneux Demi-tendineux		
• Jambiers antérieurs		
• Jumeaux (interne et externe)		
TOTAL MUSCLES	/50	/50

SCORE TOTAL**/100**

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

MARCHE SUR 10 METRES (2 essais)Marche en secondes : ☐ Marche sans aide☐ Marche avec aide unilatérale☐ Marche avec aide bilatérale**SCORE SENSITIF INCAT**

	Membres supérieurs	Membres inférieurs
PIQURE /8	/4	/4
VIBRATION /8	/4	/4
COMPAS (côté le plus atteint)	/4	
SCORE SENSITIF TOTAL	/20	

**CODES
PIQURE/VIBRATION**

0 = Normal

1 = Anormal à l'articulation
interphalangienne distale2 = Anormal à la cheville et
au poignet3 = Anormal au coude et
au genou4 = Anormal à l'épaule ou
à la hanche**CODES EPREUVE DU COMPAS
(Index phalange distale face palmaire)**

0 = Discrimination pour une distance < 4 mm

1 = Discrimination pour une distance entre
5 et 9 mm2 = Discrimination pour une distance entre
10 et 14 mm3 = Discrimination pour une distance entre
15 et 19 mm

4 = Discrimination pour une distance > 20 mm

SCORE D'ATAXIE (Mariette)

0 = Normal

1 = Oscillations légères

2 = Oscillations prononcées

3 = Impossible

Score d'ataxie : **DYNAMOMETRE**

Droite

Gauche

----------------------	----------------------

TEST DES NEUF TROUS (2 essais)

Droite (en secondes)

Gauche (en secondes)

----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE (EVA)

Pas de douleur



Douleur maximale

TOURNER**LA PAGE SVP**

Annexe D : ENMG

Typical CIDP Typical CIDP • Clinical criteria + motor conduction criteria in two nerves + sensory conduction abnormalities in two nerves; or • Possible typical CIDP + at least two supportive criteria Possible typical CIDP • Clinical criteria + motor conduction criteria in one nerve + sensory conduction abnormalities in two nerves; or • Clinical criteria + motor conduction abnormalities not fulfilling CIDP motor conduction criteria in one nerve + sensory conduction abnormalities in two nerves + objective response to treatment + one other supportive criterion
Distal CIDP Distal CIDP • Clinical criteria + motor conduction criteria in two upper limb nerves + sensory conduction abnormalities in two nerves; or • Possible distal CIDP + at least two supportive criteria Possible distal CIDP • Clinical criteria + motor conduction criteria in one upper limb nerve + sensory conduction abnormalities in one nerve; or • Clinical criteria + motor conduction criteria in two lower limbs nerves only + sensory conduction abnormalities in two nerves (possible distal CIDP only, cannot be upgraded by supportive criteria)
Multifocal or focal CIDP Multifocal or focal CIDP • Clinical criteria + motor conduction criteria in two nerves + sensory conduction abnormalities in two nerves; or • Possible multifocal or focal CIDP + at least two supportive criteria Possible multifocal or focal CIDP • Clinical criteria + motor conduction criteria in one nerve + sensory conduction abnormalities in two nerves • Focal CIDP fulfilling clinical criteria + motor conduction criteria one nerve + sensory conduction abnormalities in one nerve (possible focal CIDP only, cannot be upgraded by supportive criteria)
Motor CIDP Motor CIDP • Clinical criteria + motor conduction criteria in two nerves + normal sensory conduction in four nerves; or • Possible motor CIDP + at least two supportive criteria Possible motor CIDP • Clinical criteria + motor conduction criteria in one nerve + normal sensory conduction in four nerves
Motor-predominant CIDP As in motor CIDP but with sensory conduction abnormalities in two nerves
Sensory CIDP Possible sensory CIDP • Clinical criteria + sensory conduction criteria (possible sensory CIDP only, cannot be upgraded by supportive criteria). Motor conduction must be normal in at least four nerves.
Sensory-predominant CIDP Possible sensory-predominant CIDP • Clinical criteria + sensory conduction abnormalities in two nerves + motor conduction abnormalities in two nerves or motor conduction criteria fulfilment in one nerve. Sensory-predominant CIDP • Clinical criteria + sensory conduction abnormalities in two nerves + motor conduction criteria fulfilment in two nerves.

FIGURE D.1 – Catégorisation du diagnostic (Adapté de VAN DEN BERGH et al., 2021)

(1) Strongly supportive of demyelination:

At least one of the following:

- (a) Motor distal latency prolongation $\geq 50\%$ above ULN in two nerves (excluding median neuropathy at the wrist from carpal tunnel syndrome), or
- (b) Reduction of motor conduction velocity $\geq 30\%$ below LLN in two nerves, or
- (c) Prolongation of F-wave latency $\geq 20\%$ above ULN in two nerves ($\geq 50\%$ if amplitude of distal negative peak CMAP $< 80\%$ of LLN), or
- (d) Absence of F-waves in two nerves (if these nerves have distal negative peak CMAP amplitudes $\geq 20\%$ of LLN) + ≥ 1 other demyelinating parameter^a in ≥ 1 other nerve, or
- (e) Motor conduction block: $\geq 30\%$ reduction of the proximal relative to distal negative peak CMAP amplitude, excluding the tibial nerve, and distal negative peak CMAP amplitude $\geq 20\%$ of LLN in two nerves; or in one nerve + ≥ 1 other demyelinating parameter^a except absence of F-waves in ≥ 1 other nerve, or
- (f) Abnormal temporal dispersion: $> 30\%$ duration increase between the proximal and distal negative peak CMAP (at least 100% in the tibial nerve) in ≥ 2 nerves, or
- (g) Distal CMAP duration (interval between onset of the first negative peak and return to baseline of the last negative peak) prolongation in ≥ 1 nerve^b + ≥ 1 other demyelinating parameter^a in ≥ 1 other nerve
 - (LFF 2 Hz) median > 8.4 ms, ulnar > 9.6 ms, peroneal > 8.8 ms, tibial > 9.2 ms
 - (LFF 5 Hz) median > 8.0 ms, ulnar > 8.6 ms, peroneal > 8.5 ms, tibial > 8.3 ms
 - (LFF 10 Hz) median > 7.8 ms, ulnar > 8.5 ms, peroneal > 8.3 ms, tibial > 8.2 ms
 - (LFF 20 Hz) median > 7.4 ms, ulnar > 7.8 ms, peroneal > 8.1 ms, tibial > 8.0 ms

(2) Weakly supportive of demyelination

As in (1) but in only one nerve.

FIGURE D.2 – Critères de conduction nerveux motrice (Adapté de VAN DEN BERGH et al., 2021)

Abbreviations : CMAP, compound muscle action potential ; LFF, low frequency filter ; LLN, lower limit of normal values ; ULN, upper limit of normal values.

Annexe E : Article 1 – Supplementary Data

TABLE E.1 – Supplementary data 1 : Electrophysiological characteristics of CIDP and CMT1A patients

	CIDP (N=23)	CMT1A (N=23)
Patients with CB (%)	10 (43.5%)	0 (0%) (N=20)
Patients with secondary axonal loss (%)	10 (43.5%)	19 (95%) (N=20)
Motor Median Nerves		
Distal latency (ms)	12.6 (6.0)	11.7 (4.4)
Distal amplitude (mV)	5.3 (3.1)	4.1 (1.5)
Velocity (m/s)	39.5 (13.1)	22.3 (6.0)
Motor Fibular Nerves		
Distal amplitude (mV)	2.8 (2.7)	0.8 (1.4) (N=8)
Velocity (m/s)	32.0 (15.1)	4.0 (6.9) (N=8)
Sensory Median Nerves		
Distal amplitude (μ V)	11.5 (13.5)	3.4 (4.2)
Sensory Sural Nerves		
Distal amplitude (μ V)	11.7 (9.8)	0.1 (0.2)

All responses were recorded from the most affected side. Values are means (SD). CB = conduction block. For CMT1A patients, some data were missing due to abolished responses during childhood NVC assessments that were not retested.

TABLE E.2 – Supplementary data 2 : Nerve conduction data

	CIDP N = 23	CMT1A N = 19	p-value
Motor Sum Score (mV)	7.5 [5 - 11.3]	5 [3.4 - 5.4]	0.011
Sensory Sum Score (μ V)	15.1 [8.4 - 34.8]	1.7 [0 - 4.8]	< .001

All responses were recorded from the most affected side and are expressed as median [interquartile range]. Motor Sum Scores are the sum of the amplitudes of motor median and fibular nerves. Sensory Sum Scores are the sum of the amplitudes of sensory median and sural nerves. In this population, there was a more severe secondary sensory and motor axonal loss in CMT1A patients.

Annexe F : Article 2 – Supplementary Data

TABLE F.1 – Postural Sway Parameters Acquired at 1000 Hz and Processed with a 10 Hz Low-Pass Filter

Parameters	CIDP (Median [Q1–Q3])	CMT1A (Median [Q1–Q3])
Area (mm²)		
VT-f	162.66 [119.89 – 262.05]	74.86 [58.08 – 105.29]
VT-c	307.35 [92.17 – 398.47]	104.47 [76.56 – 163.26]
VT-d	196.49 [88.91 – 282.23]	72.08 [52.12 – 178.34]
PT	343.95 [192.54 – 646.52]	230.66 [153.49 – 388.04]
DT	361.32 [252.40 – 797.03]	335.53 [213.89 – 400.63]
Std	207.46 [102.28 – 279.14]	165.49 [115.78 – 246.27]
CoP-AP (mm)		
VT-f	21.48 [17.06 – 30.72]	15.33 [12.91 – 18.48]
VT-c	22.22 [17.80 – 27.33]	17.17 [15.99 – 21.48]
VT-d	23.09 [17.26 – 28.17]	13.80 [11.09 – 19.06]
PT	32.06 [26.16 – 39.05]	22.52 [19.20 – 31.10]
DT	28.20 [21.78 – 38.22]	26.05 [21.33 – 31.05]
Std	22.39 [18.09 – 27.72]	20.82 [17.19 – 24.07]
CoP-ML (mm)		
VT-f	11.46 [8.00 – 14.38]	6.95 [5.75 – 9.55]
VT-c	16.18 [7.83 – 22.70]	9.94 [6.94 – 11.56]
VT-d	9.40 [7.66 – 17.50]	8.65 [5.82 – 10.55]
PT	14.35 [10.82 – 23.53]	14.26 [10.48 – 17.60]
DT	17.22 [12.82 – 28.85]	17.25 [13.31 – 20.58]
Std	11.28 [7.88 – 15.68]	13.05 [8.78 – 17.37]
CoPv (mm/s)		
VT-f	15.47 [12.94 – 21.04]	9.00 [8.05 – 12.74]
VT-c	17.79 [12.94 – 21.04]	11.77 [8.91 – 14.39]
VT-d	15.11 [14.33 – 18.03]	9.44 [8.22 – 11.13]
PT	19.57 [15.71 – 28.76]	15.76 [10.79 – 20.49]
DT	20.17 [13.58 – 25.33]	19.72 [15.47 – 26.38]
Std	12.31 [10.19 – 15.56]	12.26 [8.45 – 16.92]

Median values with interquartile ranges (Q1–Q3) for continuous variables.

TABLE F.2 – Electrophysiological characteristics of patients with CIDP and CMT1A

	CIDP (N=25)	CMT1A (N=14)	p-value
Patients with CB (%)	11 (44%)	0 (0%)	-
Patients with secondary axonal loss (%)	9 (36%)	12 (86%)	-
Motor Median Nerves			
Distal amplitude (mV)	6.3 (2.9)	4.7 (1.8)	0.088
Velocity (m/s)	43.5 (10.6)	25.1 (4.4)	< 0.01
Motor Ulnar Nerves			
Distal amplitude (mV)	7.0 (3.3)	-	-
Velocity (m/s)	44.4 (12.6)	-	-
Motor Fibular Nerves			
Distal amplitude (mV)	3.6 (3.1)	-	-
Velocity (m/s)	34.4 (12.9)	-	-
Sensory Median Nerves			
Distal amplitude (μ V)	16.8 (15.0)	5.4 (4.7)	0.020
Sensory Sural Nerves			
Distal amplitude (μ V)	13.5 (11.8)	-	-
Sensory Ulnar Nerves			
Distal amplitude (μ V)	11.9 (13.7)	-	-

Mean values and standard deviations (SD) for various nerve conduction parameters in CIDP patients. Differences between groups evaluated with the Mann-Whitney test. Missing CMT1A data reflect abolished signals not retested during childhood NVC assessments.

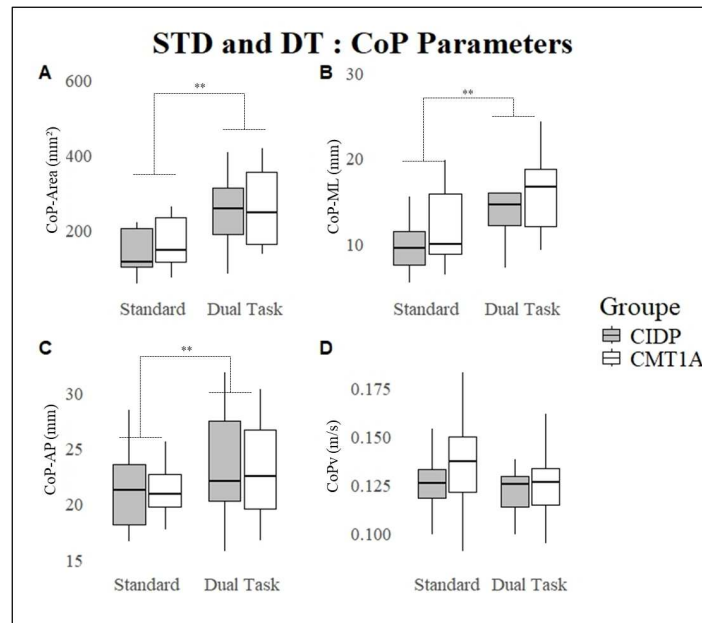


FIGURE F.1 – Descriptive plots of post-hoc tests for CoP-area [A], CoP-AP [B], CoP-ML [C] and CoPv [D] versus Standard condition in **Dual cognitive task**.

* P -values ≤ 0.05 , ** p -values ≤ 0.01 , evaluated by ANOVA for Rank and with Bonferroni-adjusted post-hoc comparisons using Student's t -test.

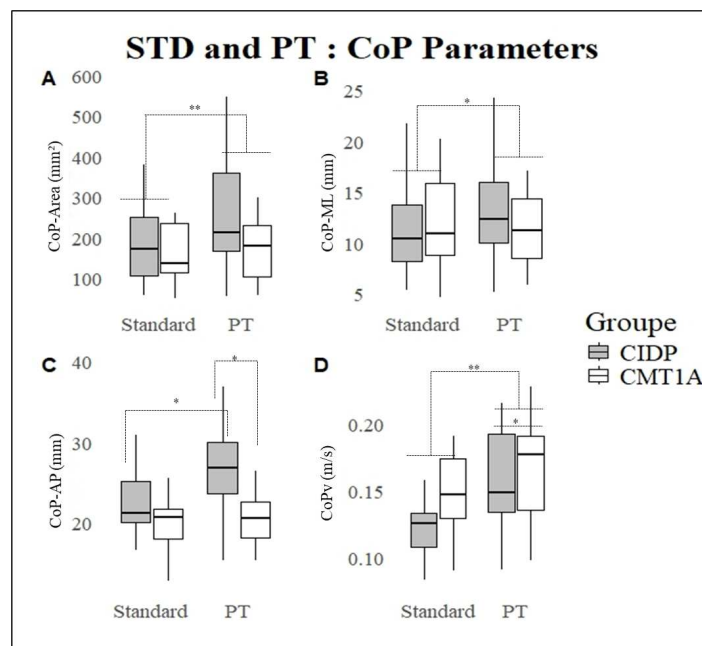


FIGURE F.2 – Descriptive plots of post-hoc tests for CoP-area [A], CoP-AP [B], CoP-ML [C] and CoPv [D] versus Standard condition in **Proprioceptive task**.

* P -values ≤ 0.05 , ** p -values ≤ 0.01 , evaluated by ANOVA for Rank and with Bonferroni-adjusted post-hoc comparisons using Student's t -test.

Bibliographie

- AGARWALA, P., & SALZMAN, S. H. (2020). Six-Minute Walk Test. *Chest*, 157(3), 603-611. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.014>
- ALI, A. S., ROWEN, K. A., & ILES, J. F. (2003). Vestibular actions on back and lower limb muscles during postural tasks in man. *J Physiol*, 546(Pt 2), 615-624. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.030031>
- ALLEN, J. A. (2020). The Misdiagnosis of CIDP : A Review. *Neurol Ther*, 9(1), 43-54. <https://doi.org/10.1007/s40120-020-00184-6>
- ALLEN, J. A., EFTIMOV, F., & QUEROL, L. (2021). Outcome measures and biomarkers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : from research to clinical practice. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 21(7), 805-816. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1944104>
- ALVES DE BAPTISTA, C. R. d. J., NASCIMENTO-ELIAS, A., LEMOS, T. W., GARCIA, B., CALORI, P. D., & MATTIELLO-SVERZUT, A. C. (2018). Characterizing postural oscillation in children and adolescents with hereditary sensorimotor neuropathy. *PLoS One*, 13(10), e0204949. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204949>
- AL-YAHYA, E., DAWES, H., SMITH, L., DENNIS, A., HOWELLS, K., & COCKBURN, J. (2011). Cognitive motor interference while walking : A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 715-728. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.08.008>
- ANWAR, M. Z., BATOOL, U., SHAHWAIZ, M., ARIF, A., RAFIQUE, H., & RIAZ, H. M. (2024). Association of cervical proprioception and balance among vestibular dysfunction patients ; a cross sectional study. *IJHR*, 2(2 (Health & Rehab)), 440-449. <https://doi.org/10.71000/bk5grc10>
- ASSLÄNDER, L., & PETERKA, R. J. (2014). Sensory reweighting dynamics in human postural control. *J Neurophysiol*, 111(9), 1852-1864. <https://doi.org/10.1152/jn.00669.2013>
- BAPTISTA, C. R. d. J. A. d., NASCIMENTO-ELIAS, A., LEMOS, T. W., GARCIA, B., CALORI, P. D., & MATTIELLO-SVERZUT, A. C. (2018). Characterizing postural oscillation in children and adolescents with hereditary sensorimotor neuropathy [Publisher : Public Library of Science]. *PLOS ONE*, 13(10), e0204949. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204949>
- BARBUTO, S., KUO, S.-H., WINTERBOTTOM, L., LEE, S., STERN, Y., O'DELL, M., & STEIN, J. (2023). Home Aerobic Training for Cerebellar Degenerative Diseases : a Randomized Controlled Trial. *Cerebellum*, 22(2), 272-281. <https://doi.org/10.1007/s12311-022-01394-4>
- BARRETO, L. C. L. S., OLIVEIRA, F. S., NUNES, P. S., DE FRANÇA COSTA, I. M. P., GARCEZ, C. A., GOES, G. M., NEVES, E. L. A., DE SOUZA SIQUEIRA QUINTANS, J., & DE SOUZA ARAÚJO, A. A. (2016). Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease : A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, 46(3), 157-165. <https://doi.org/10.1159/000443706>
- BECKER, S., THOMAS, A., ULRICH, L., BECKER, L., DINDORF, C., BERGER, J., & FRÖHLICH, M. (2025). Reference values for static posturography of sportive and healthy adults aged 18–30 years. *BMC Sports Sci Med Rehabil*, 17, 94. <https://doi.org/10.1186/s13102-025-01128-z>

- BEGG, R., BEST, R., DELL'ORO, L., & TAYLOR, S. (2007). Minimum foot clearance during walking : Strategies for the minimisation of trip-related falls. *Gait & Posture*, 25(2), 191-198. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2006.03.008>
- BENJUYA, N., MELZER, I., & KAPLANSKI, J. (2004). Aging-induced shifts from a reliance on sensory input to muscle cocontraction during balanced standing. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 59(2), 166-171. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.2.m166>
- BHATT, U., MEHTA, M., & KUMAR, G. P. (2022). Postural Control in Diabetic Peripheral Neuropathy : A Narrative Review. *JCDR*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2022/52191.16273>
- BIENFAIT, H. M., VERHAMME, C., SCHAIK, I. N., KOELMAN, J. H., VISSER, B. W. O., HAAN, R. J., BAAS, F., ENGELEN, B. G., & VISSER, M. (2006). Comparison of CMT1A and CMT2 : similarities and differences. *J Neurol*, 253(12), 1572-1580. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0260-6>
- BIROUK, N. (1997). Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain*, 120(5), 813-823. <https://doi.org/10.1093/brain/120.5.813>
- BLOEM, B. R., GRIMBERGEN, Y. A., VAN DIJK, J. G., & MUNNEKE, M. (2006). The “posture second” strategy : A review of wrong priorities in Parkinson’s disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 248(1-2), 196-204. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.010>
- BOERKOEL, C. F., TAKASHIMA, H., GARCIA, C. A., OLNEY, R. K., JOHNSON, J., BERRY, K., RUSSO, P., KENNEDY, S., TEEBI, A. S., SCAVINA, M., WILLIAMS, L. L., MANCIAS, P., BUTLER, I. J., KRAJEWSKI, K., SHY, M., & LUPSKI, J. R. (2002). Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies : Mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol.*, 51(2), 190-201. <https://doi.org/10.1002/ana.10089>
- BOHANNON, R. W. (1997). Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years : reference values and determinants. *Age Ageing*, 26(1), 15-19. <https://doi.org/10.1093/ageing/26.1.15>
- BOHANNON, R. W., & WILLIAMS ANDREWS, A. (2011). Normal walking speed : a descriptive meta-analysis. *Physiotherapy*, 97(3), 182-189. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2010.12.004>
- BONNET, C. T., DELVAL, A., & DEFEBVRE, L. (2016). Neuropathie périphérique et contrôle postural.
- BONNET, C. T., DELVAL, A., & DEFEBVRE, L. (2015). Parkinson’s Disease-Related Impairments in Body Movement, Coordination and Postural Control Mechanisms When Performing 80° Lateral Gaze Shifts. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, 23(5), 849-856. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2014.2369455>
- BONNET, C. T., & LEPEUT, M. (2011). Proximal postural control mechanisms may be exaggeratedly adopted by individuals with peripheral deficiencies : a review. *J Mot Behav*, 43(4), 319-328. <https://doi.org/10.1080/00222895.2011.589415>
- BOUYER, L., & ROSSIGNOL, S. (2015). Plasticity of locomotor sensorimotor interactions after peripheral and/or spinal lesions. *Brain Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESREV.2007.06.019>
- BOZOVIC, I., PERIC, S., BASTA, I., RAKOCEVIC-STOJANOVIC, V., LAVRNIC, D., STEVIC, Z., & RADOVANOVIC, S. (2020). Prospective analysis of gait characteristics in chronic inflammatory demyelinating

- polyradiculoneuropathy. *Journal of Clinical Neuroscience*, 80, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.08.009>
- BULL, F. C., AL-ANSARI, S. S., BIDDLE, S., BORODULIN, K., BUMAN, M. P., CARDON, G., CARTY, C., CHAPUT, J.-P., CHASTIN, S., CHOU, R., DEMPSEY, P. C., DiPIETRO, L., EKElund, U., FIRTH, J., FRIEDENREICH, C. M., GARCIA, L., GICHU, M., JAGO, R., KATZMARZYK, P. T., . . . WILLUMSEN, J. F. (2020). World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*, 54(24), 1451-1462. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>
- BUNSCHOTEN, C., JACOBS, B. C., VAN DEN BERGH, P. Y. K., CORNBLATH, D. R., & VAN DOORN, P. A. (2019). Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *The Lancet Neurology*, 18(8), 784-794. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30144-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30144-9)
- CAMPAGNOLO, M., TAIOLI, F., CACCIAVILLANI, M., RUIZ, M., LUIGETTI, M., SALVALAGGIO, A., CASTELLANI, F., TESTI, S., FERRARINI, M., CAVALLARO, T., GASPAROTTI, R., FABRIZI, G. M., & BRIANI, C. (2020). Sporadic hereditary neuropathies misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : Pitfalls and red flags. *J Peripher Nerv Syst*, 25(1), 19-26. <https://doi.org/10.1111/jns.12362>
- Caractérisation d'un tissu à partir d'une image - Le système nerveux périphérique. (2014). Récupérée avril 14, 2025, à partir de https://histologique.univ-lille.fr/etude/co/chap6_2_3.html
- CARPENTER, M. G., FRANK, J. S., & SILCHER, C. P. (1999). Surface height effects on postural control : a hypothesis for a stiffness strategy for stance. *J Vestib Res*, 9(4), 277-286.
- CARPENTER, M. G., MURNAGHAN, C. D., & INGLIS, J. T. (2010). Shifting the balance : evidence of an exploratory role for postural sway. *Neuroscience*, 171(1), 196-204. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.030>
- CASHMAN, C. R., & HÖKE, A. (2015). Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies. *Neuroscience Letters*, 596, 33-50. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.01.048>
- CAVALHEIRO, G. L., ALMEIDA, M. F. S., PEREIRA, A. A., & ANDRADE, A. O. (2009). Study of age-related changes in postural control during quiet standing through linear discriminant analysis. *Biomed Eng Online*, 8, 35. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-8-35>
- CHEN, P.-J., LIN, M.-H., PENG, L.-N., LIU, C.-L., CHANG, C.-W., LIN, Y.-T., & CHEN, L.-K. (2012). Predicting Cause-Specific Mortality of Older Men Living in the Veterans Home by Handgrip Strength and Walking Speed : A 3-Year, Prospective Cohort Study in Taiwan. *Journal of the American Medical Directors Association*, 13(6), 517-521. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.02.002>
- CHETLIN, R. D., GUTMANN, L., TARNOPOLSKY, M., ULLRICH, I. H., & YEATER, R. A. (2004). Resistance training effectiveness in patients with Charcot-Marie-Tooth disease : recommendations for exercise prescription. *Arch Phys Med Rehabil*, 85(8), 1217-1223. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2003.12.025>
- CHUNG, T., PRASAD, K., & LLOYD, T. E. (2014). Peripheral Neuropathy – Clinical and Electrophysiological Considerations. *Neuroimaging Clin N Am*, 24(1), 49-65. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2013.03.023>

- CINTAS, P., BOUHOURE, F., CAUQUIL, C., MASINGUE, M., TARD, C., SACCONI, S., DELMONT, E., CHOUMERT, A., CHANSON, J.-B., MICHAUD, M., SOLÉ, G., CASSEREAU, J., NOURY, J.-B., NICOLAS, G., BELLANCE, R., PÉRÉON, Y., CAMDESSANCHÉ, J.-P., MAGY, L., & ATTARIAN, S. (2023). Current clinical management of CIDP with immunoglobulins in France : An expert opinion. *Revue Neurologique*, S0035378723008925. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2023.03.010>
- COMPSTON, A. (2010). 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*, 133(10), 2838-2844. <https://doi.org/10.1093/brain/awq270>
- CONOVER, W. J., & IMAN, R. L. (1981). Rank Transformations as a Bridge Between Parametric and Nonparametric Statistics. *The American Statistician*, 35(3), 124. <https://doi.org/10.2307/2683975>
- CORRADO, B., CIARDI, G., & BARGIGLI, C. (2016). Rehabilitation Management of the Charcot-Marie-Tooth Syndrome. *Medicine (Baltimore)*, 95(17), e3278. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003278>
- CUP, E. H., PIETERSE, A. J., TEN BROEK-PASTOOR, J. M., MUNNEKE, M., van ENGELN, B. G., HENDRICKS, H. T., van der WILT, G. J., & OOSTENDORP, R. A. (2007). Exercise therapy and other types of physical therapy for patients with neuromuscular diseases : a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*, 88(11), 1452-1464. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.07.024>
- DALAKAS, M. C., & MEDSCAPE. (2011). Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol*, 7(9), 507-517. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.121>
- DAVION, J.-B., CASSIM, F., PÉRÉON, Y., & NGUYEN THE TICH, S. (2022). Young infants with PMP22 duplication can have minor nerve conduction study abnormalities. *Neurophysiologie Clinique*, 52(6), 482-485. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2022.09.007>
- de la ROCA-MORALES, A. M. M., ANDREO-MARROIG, J. F., SANTOS-PÉREZ, S., & SOTO-VARELA, A. (2018). Instability in Patients with CANVAS : Can Computerized Dynamic Posturography Help in Diagnosis ? *J Int Adv Otol*, 14(1), 130-134. <https://doi.org/10.5152/iao.2018.4335>
- DEJONGHE, B., SHARSHAR, T., & RAPHAEL, J. (2004). Neuromyopathies de réanimation. *Réanimation*, 13(5), 355-361. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2004.03.016>
- DEL DIN, S., GODFREY, A., & ROCHESTER, L. (2016). Validation of an Accelerometer to Quantify a Comprehensive Battery of Gait Characteristics in Healthy Older Adults and Parkinson's Disease : Toward Clinical and at Home Use. *IEEE J Biomed Health Inform*, 20(3), 838-847. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2015.2419317>
- DIMACHKIE, M. M., & BAROHN, R. J. (2013). Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol*, 15(3), 350-366. <https://doi.org/10.1007/s11940-013-0229-6>
- DON, R., SERRAO, M., VINCI, P., RANAVALO, A., CACCHIO, A., IOPPOLO, F., PAOLONI, M., PROCACCIANTI, R., FRASCARELLI, F., DE SANTIS, F., PIERELLI, F., FRASCARELLI, M., & SANTILLI, V. (2007). Foot drop and plantar flexion failure determine different gait strategies in Charcot-Marie-Tooth

- patients. *Clinical Biomechanics*, 22(8), 905-916. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2007.06.002>
- DONEDDU, P. E., COCITO, D., MANGANELLI, F., FAZIO, R., BRIANI, C., FILOSTO, M., BENEDETTI, L., MAZZEO, A., MARFIA, G. A., CORTESE, A., FIERRO, B., JANN, S., BEGHI, E., CLERICI, A. M., CARPO, M., SCHENONE, A., LUIGETTI, M., LAURIA, G., ANTONINI, G., ... NOBILE-ORAZIO, E. (2019). Atypical CIDP : diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90(2), 125-132. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318714>
- DU, L., XI, H., ZHANG, S., ZHOU, Y., TAO, X., LV, Y., HOU, X., & YU, L. (2024). Effects of exercise in people with multiple sclerosis : a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*, 12, 1387658. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1387658>
- DUMURGIER, J., ELBAZ, A., DUCIMETIERE, P., TAVERNIER, B., ALPEROVITCH, A., & TZOURIO, C. (2009). Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults : prospective cohort study. *BMJ*, 339(nov10 2), b4460-b4460. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4460>
- DUPONT, L., DEFEBVRE, L., DAVION, J.-B., DELVAL, A., & TARD, C. (2024). Postural balance and visual dependence in patients with demyelinating neuropathies differ between acquired and hereditary etiologies. *Revue Neurologique*, S0035378724006234. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2024.10.002>
- DUPONT, L., DELVAL, A., DEFEBVRE, L., DAVION, J.-B., BONNET, C. T., & TARD, C. (2025). Compensation of postural control in demyelinating neuropathies : better visual integration in CMT1A than in CIDP. *Neurodegener Dis*, 1-19. <https://doi.org/10.1159/000547256>
- DYCK, P. J. B., & TRACY, J. A. (2018). History, Diagnosis, and Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(6), 777-793. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.03.026>
- EDWARDS, A. S. (1946). Body sway and vision. *Journal of Experimental Psychology*, 36(6), 526-535. <https://doi.org/10.1037/h0059909>
- EFTIMOV, F., & SCHAİK, I. V. (2013). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : update on clinical features, phenotypes and treatment options. *Current Opinion in Neurology*, 26(5), 496-502. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328363bfa4>
- ELLMERS, T. J., MASLIVEC, A., & YOUNG, W. R. (2020). Fear of Falling Alters Anticipatory Postural Control during Cued Gait Initiation. *Neuroscience*, 438, 41-49. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.04.050>
- ENGLAND, J. D., GRONSETH, G. S., FRANKLIN, G., CARTER, G. T., KINSELLA, L. J., COHEN, J. A., ASBURY, A. K., SZIGETI, K., LUPSKI, J. R., LATOV, N., LEWIS, R. A., LOW, P. A., FISHER, M. A., HERRMANN, D., HOWARD, J. F., LAURIA, G., MILLER, R. G., POLYDEFKIS, M., SUMNER, A. J., ... AMERICAN ACADEMY OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION. (2009). Evaluation of distal symmetric polyneuropathy : the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle Nerve*, 39(1), 106-115. <https://doi.org/10.1002/mus.21227>
- FARID, L., JACOBS, D., DO SANTOS, J., SIMON, O., GRACIES, J.-M., & HUTIN, E. (2021). FeetMe® Monitor-connected insoles are a valid and reliable alternative for the evaluation of gait speed

- after stroke. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 28(2), 127-134. <https://doi.org/10.1080/10749357.2020.1792717>
- FERRER. (2025). Neuropathie périphérique. Récupérée janvier 26, 2025, à partir de <https://nubitnucleotides.com/fr/neuropathie-peripherique>
- FINDLING, O., van der LOGT, R., NEDELTCHEV, K., ACHTNICHTS, L., & ALLUM, J. H. J. (2018). A comparison of balance control during stance and gait in patients with inflammatory and non-inflammatory polyneuropathy. *PLoS One*, 13(2), e0191957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191957>
- FISSE, A. L., MOTTE, J., GRÜTER, T., SGODZAI, M., PITAROKOILI, K., & GOLD, R. (2020). Comprehensive approaches for diagnosis, monitoring and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol. Res. Pract.*, 2(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00088-8>
- FITZPATRICK, R., & MCCLOSKEY, D. I. (1994). Proprioceptive, visual and vestibular thresholds for the perception of sway during standing in humans. *J Physiol*, 478 (Pt 1)(Pt 1), 173-186. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1994.sp020240>
- FORTUNE, J., NORRIS, M., STENNETT, A., KILBRIDE, C., LAVELLE, G., HENDRIE, W., DESOUSA, L., VICTOR, C., & RYAN, J. M. (2021). Correlates of Objectively Measured Physical Activity Among People With Multiple Sclerosis : A Cross-Sectional Study. *Front. Rehabil. Sci.*, 2, 726436. <https://doi.org/10.3389/fresc.2021.726436>
- GARCÍA, A., COMBARROS, O., CALLEJA, J., & BERCIANO, J. (1998). Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p duplication in infancy and early childhood : A longitudinal clinical and electrophysiologic study. *Neurology*, 50(4), 1061-1067. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.4.1061>
- GATEV, P., THOMAS, S., KEPPLER, T., & HALLETT, M. (1999). Feedforward ankle strategy of balance during quiet stance in adults. *J Physiol*, 514 (Pt 3)(Pt 3), 915-928. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.915ad.x>
- GEURTS, A. C., MULDER, T. W., NIENHUIS, B., MARS, P., & RIJKE, R. A. (1992). Postural organization in patients with hereditary motor and sensory neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil*, 73(6), 569-572.
- GOMES PAIVA, A. F., THOUMIE, P., & MISSAOUI, B. (2017). How far do stabilometric and clinical parameters correlate in peripheral neuropathies? *Gait & Posture*, 52, 11-14. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.11.010>
- GORSON, K. C., & GOOCH, C. L. (2015). The (mis)diagnosis of CIDP : The high price of missing the mark. *Neurology*, 85(6), 488-489. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001838>
- GRAHAM, R. C. (2006). A modified peripheral neuropathy scale : the Overall Neuropathy Limitations Scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(8), 973-976. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.081547>
- GRANJA DOMÍNGUEZ, A., ROMERO SEVILLA, R., ALEMÁN, A., DURÁN, C., HOCHSPRUNG, A., NAVARRO, G., PÁRAMO, C., VENEGAS, A., LLADONOSA, A., & AYUSO, G. I. (2023). Study for the validation of the FeetMe® integrated sensor insole system compared to GAITRite® system to assess

- gait characteristics in patients with multiple sclerosis (M. MOCCIA, Éd.). *PLoS ONE*, 18(2), e0272596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272596>
- GREENE, B. R., MCGRATH, D., WALSH, L., DOHENY, E. P., MCKEOWN, D., GARATTINI, C., CUNNINGHAM, C., CROSBY, L., CAULFIELD, B., & KENNY, R. A. (2012). Quantitative falls risk estimation through multi-sensor assessment of standing balance. *Physiol Meas*, 33(12), 2049-2063. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/33/12/2049>
- GURALNIK, J. M., FERRUCCI, L., PIEPER, C. F., LEVEILLE, S. G., MARKIDES, K. S., OSTIR, G. V., STUDENSKI, S., BERKMAN, L. F., & WALLACE, R. B. (2000). Lower Extremity Function and Subsequent Disability : Consistency Across Studies, Predictive Models, and Value of Gait Speed Alone Compared With the Short Physical Performance Battery. *The Journals of Gerontology Series A : Biological Sciences and Medical Sciences*, 55(4), M221-M231. <https://doi.org/10.1093/gerona/55.4.M221>
- HAN, X., GUFFANTI, D., & BRUNETE, A. (2025). A Comprehensive Review of Vision-Based Sensor Systems for Human Gait Analysis. *Sensors (Basel)*, 25(2), 498. <https://doi.org/10.3390/s25020498>
- HANEWINCKEL, R., IKRAM, M., & VAN DOORN, P. (2016). Peripheral neuropathies. In *Handbook of Clinical Neurology* (p. 263-282, T. 138). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00015-X>
- HARDING, A. E., & THOMAS, P. K. (1980). THE CLINICAL FEATURES OF HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHY TYPES I AND II. *Brain*, 103(2), 259-280. <https://doi.org/10.1093/brain/103.2.259>
- HAUW, F., FARGEOT, G., ADAMS, D., ATTARIAN, S., CAUQUIL, C., CHANSON, J.-B., CRÉANGE, A., GENDRE, T., DEIVA, K., DELMONT, E., FRANCOU, B., GENESTET, S., KUNTZER, T., LATOUR, P., LE MASSON, G., MAGY, L., NARDIN, C., OCHSNER, F., SOLE, G., . . . ECHANIZ-LAGUNA, A. (2021). Charcot-Marie-Tooth disease misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : An international multicentric retrospective study. *Eur J Neurol*, 28(9), 2846-2854. <https://doi.org/10.1111/ene.14950>
- HERTZOG, N., & JACOB, C. (2023). Mechanisms and treatment strategies of demyelinating and dysmyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. *Neural Regen Res*, 0(0). <https://doi.org/10.4103/1673-5374.367834>
- HO, C. Y., & BENDRUPS, A. P. (2002). Ankle Reflex Stiffness During Unperceived Perturbation of Standing in Elderly Subjects. *The Journals of Gerontology : Series A*, 57(9), B344-B350. <https://doi.org/10.1093/gerona/57.9.B344>
- HOF, A. L., GAZENDAM, M. G. J., & SINKE, W. E. (2005). The condition for dynamic stability. *J Biomech*, 38(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2004.03.025>
- HOLMES, J. R., & HANSEN, S. T. (1993). Foot and ankle manifestations of Charcot-Marie-Tooth disease. *Foot Ankle*, 14(8), 476-486. <https://doi.org/10.1177/107110079301400809>
- HORAK, F. B., & NASHNER, L. M. (1986). Central programming of postural movements : adaptation to altered support-surface configurations. *Journal of Neurophysiology*, 55(6), 1369-1381. <https://doi.org/10.1152/jn.1986.55.6.1369>

- HORAK, F. B. (2006). Postural orientation and equilibrium : what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age and Ageing*, 35(suppl_2), ii7-ii11. <https://doi.org/10.1093/ageing/afl077>
- HUFSCHEIDT, A., DICHGANS, J., MAURITZ, K. .-, & HUFSCHEIDT, M. (1980). Some methods and parameters of body sway quantification and their neurological applications. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 228(2), 135-150. <https://doi.org/10.1007/BF00365601>
- HUGHES, R. A. C. (2002). Regular review : Peripheral neuropathy. *BMJ*, 324(7335), 466-469. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7335.466>
- HUGHES, R. (2010). Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *J Clin Immunol*, 30(S1), 70-73. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9399-0>
- HUXHOLD, O., LI, S.-C., SCHMIEDEK, F., & LINDENBERGER, U. (2006). Dual-tasking postural control : aging and the effects of cognitive demand in conjunction with focus of attention. *Brain Res Bull*, 69(3), 294-305. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.01.002>
- ILG, W., MILNE, S., SCHMITZ-HÜBSCH, T., ALCOCK, L., BEICHERT, L., BERTINI, E., MOHAMED IBRAHIM, N., DAWES, H., GOMEZ, C. M., HANAGASI, H., KINNUNEN, K. M., MINNEROP, M., NÉMETH, A. H., NEWMAN, J., NG, Y. S., RENTZ, C., SAMANCI, B., SHAH, V. V., SUMMA, S., ... HORAK, F. B. (2024). Quantitative Gait and Balance Outcomes for Ataxia Trials : Consensus Recommendations by the Ataxia Global Initiative Working Group on Digital-Motor Biomarkers. *Cerebellum*, 23(4), 1566-1592. <https://doi.org/10.1007/s12311-023-01625-2>
- JACOB, C., & HERTZOG, N. (2023). Mechanisms and treatment strategies of demyelinating and dysmyelinating Charcot-Marie-Tooth disease [Publisher : Medknow]. *Neural Regen Res*, 0(0), 0. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.367834>
- JUNEJA, M., BURNS, J., SAPORTA, M. A., & TIMMERMAN, V. (2019). Challenges in modelling the Charcot-Marie-Tooth neuropathies for therapy development. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90(1), 58-67. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318834>
- KADABA, M. P., RAMAKRISHNAN, H. K., & WOOTTEN, M. E. (1990). Measurement of lower extremity kinematics during level walking. *J Orthop Res*, 8(3), 383-392. <https://doi.org/10.1002/jor.1100080310>
- KAKU, D. A., PARRY, G. J., MALAMUT, R., LUPSKI, J. R., & GARCIA, C. A. (1993). Nerve conduction studies in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy associated with a segmental duplication of chromosome 17. *Neurology*, 43(9), 1806-1806. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.9.1806>
- KANDEL, E. R. (Éd.). (2013). *Principles of neural science* (5th ed). McGraw-Hill.
- KANG, J. H., KIM, H. J., & LEE, E. R. (2013). Electrophysiological evaluation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and charcot-marie-tooth type 1 : dispersion and correlation analysis. *J Phys Ther Sci*, 25(10), 1265-1268. <https://doi.org/10.1589/jpts.25.1265>
- KAVOUNOUDIAS, A., GILHODES, J.-C., ROLL, R., & ROLL, J.-P. (1999). From balance regulation to body orientation : two goals for muscle proprioceptive information processing? *Experimental Brain Research*, 124(1), 80-88. <https://doi.org/10.1007/s002210050602>

- KAVOUNOUDIAS, A., ROLL, R., & ROLL, J. P. (1998). The plantar sole is a 'dynamometric map' for human balance control. *Neuroreport*, 9(14), 3247-3252. <https://doi.org/10.1097/00001756-199810050-00021>
- KAVOUNOUDIAS, A., ROLL, R., & ROLL, J. P. (2001). Foot sole and ankle muscle inputs contribute jointly to human erect posture regulation. *J Physiol*, 532(Pt 3), 869-878. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0869e.x>
- KECHABIA, Y.-R., DEFEBVRE, L., DELVAL, A., & BONNET, C. T. (2025). Still Functional but Limited Postural Adaptation for Individuals With Parkinson's Disease in Goal-Directed Visual Tasks. *Eur J of Neuroscience*, 61(1), e16646. <https://doi.org/10.1111/ejn.16646>
- KELLY, C., FLEISCHER, A., YALLA, S., GREWAL, G. S., ALBRIGHT, R., BERNIS, D., CREWS, R., & NAJAFI, B. (2013). Fear of falling is prevalent in older adults with diabetes mellitus but is unrelated to level of neuropathy. *J Am Podiatr Med Assoc*, 103(6), 480-488. <https://doi.org/10.7547/1030480>
- KELLY, V. E., EUSTERBROCK, A. J., & SHUMWAY-COOK, A. (2012). The effects of instructions on dual-task walking and cognitive task performance in people with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2012, 671261. <https://doi.org/10.1155/2012/671261>
- KHASNIS, A., & GOKULA, R. M. (2003). Romberg's test. *J Postgrad Med*, 49(2), 169-172.
- KIM, S. M., LEE, J., YOON, B. R., KIM, Y. J., CHOI, B.-O., & CHUNG, K. W. (2015). Severe phenotypes in a Charcot-Marie-Tooth 1A patient with PMP22 triplication [Publisher : Nature Publishing Group]. *J Hum Genet*, 60, 103-106. <https://doi.org/10.1038/jhg.2014.102>
- KIM, Y. H., CHUNG, H. K., PARK, K. D., CHOI, K.-G., KIM, S.-M., SUNWOO, I.-N., CHOI, Y.-C., LIM, J.-G., LEE, K. W., KIM, K.-K., LEE, D. K., JOO, I. S., KWON, K.-H., GWON, S. B., PARK, J. H., KIM, D.-S., KIM, S. H., KIM, W.-K., SUH, B. C., . . . CHOI, B.-O. (2012). Comparison between Clinical Disabilities and Electrophysiological Values in Charcot-Marie-Tooth 1A Patients with PMP22 Duplication. *J Clin Neurol*, 8(2), 139. <https://doi.org/10.3988/jcn.2012.8.2.139>
- KIMURA, J. (2013, septembre). *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle : Principles and Practice* (4^e éd.). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199738687.001.0001>
- KOHLER, F., STARK, C., KLÜNTER, H.-D., WERNICKE, D., WUNDERLICH, G., FINK, G. R., KLUSMANN, J. P., SCHROETER, M., & LEHMANN, H. C. (2024). Peripheral neuropathy, an independent risk factor for falls in the elderly, impairs stepping as a postural control mechanism : A case-cohort study. *J Peripheral Nervous Sys*, 29(4), 453-463. <https://doi.org/10.1111/jns.12656>
- KORKUSUZ, S., SEÇKINOĞULLARI, B., YÜRÜK, Z. Ö., ULUÇ, N., & KIBAR, S. (2024). Balance and gait in individuals with diabetic peripheral neuropathy. *Neurological Research*, 46(1), 14-22. <https://doi.org/10.1080/01616412.2023.2257445>
- KOUZAKI, M., & MASANI, K. (2012). Postural sway during quiet standing is related to physiological tremor and muscle volume in young and elderly adults. *Gait & Posture*, 35(1), 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.03.028>
- KRAMARZ, C., & ROSSOR, A. M. (2022). Neurological update : hereditary neuropathies. *J Neurol*, 269(9), 5187-5191. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11164-1>

- KRAMPITZ, D. E., WOLFE, G. I., FLECKENSTEIN, J. L., & BAROHN, R. J. (1998). Charcot-Marie-Tooth disease type 1A presenting as calf hypertrophy and muscle cramps. *Neurology*, 51(5), 1508-1509. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.5.1508>
- KUO, A. D. (2007). The six determinants of gait and the inverted pendulum analogy : A dynamic walking perspective. *Hum Mov Sci*, 26(4), 617-656. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2007.04.003>
- LAFOND, D., CORRIVEAU, H., & PRINCE, F. (2004). Postural control mechanisms during quiet standing in patients with diabetic sensory neuropathy. *Diabetes Care*, 27(1), 173-178. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.173>
- LAI, Y.-R., CHIU, W.-C., TING, C.-P., CHIANG, Y.-F., LIN, T.-Y., CHIANG, H.-C., HUANG, C.-C., & LU, C.-H. (2025). Postural sway serves as a predictive biomarker in balance and gait assessments for diabetic peripheral neuropathy screening : a community-based study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 22(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s12984-025-01644-6>
- LAURÁ, M., SINGH, D., RAMDHARRY, G., MORROW, J., SKORUPINSKA, M., PAREYSON, D., BURNS, J., LEWIS, R. A., SCHERER, S. S., HERRMANN, D. N., CULLEN, N., BRADISH, C., GAIANI, L., MARTINELLI, N., GIBBONS, P., PFEFFER, G., PHISITKUL, P., WAPNER, K., SANDERS, J., ... INHERITED NEUROPATHIES CONSORTIUM. (2018). Prevalence and orthopedic management of foot and ankle deformities in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve*, 57(2), 255-259. <https://doi.org/10.1002/mus.25724>
- LEE, S., AMICI, S., TAVORI, H., ZENG, W. M., FREELAND, S., FAZIO, S., & NOTTERPEK, L. (2014). PMP22 Is Critical for Actin-Mediated Cellular Functions and for Establishing Lipid Rafts. *J. Neurosci.*, 34(48), 16140-16152. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1908-14.2014>
- LENCIONI, T., RABUFFETTI, M., PISCOSQUITO, G., PAREYSON, D., AIELLO, A., DI SIPIO, E., PADUA, L., STRA, F., & FERRARIN, M. (2014). Postural stabilization and balance assessment in Charcot-Marie-Tooth 1A subjects. *Gait & Posture*, 40(4), 481-486. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.07.006>
- LENCIONI, T., PISCOSQUITO, G., RABUFFETTI, M., BOVI, G., CALABRESE, D., AIELLO, A., DI SIPIO, E., PADUA, L., DIVERIO, M., PAREYSON, D., & FERRARIN, M. (2015). The influence of somatosensory and muscular deficits on postural stabilization : Insights from an instrumented analysis of subjects affected by different types of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord*, 25(8), 640-645. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.05.003>
- LEWIS, R. A., & SUMNER, A. J. (1982). The electrodiagnostic distinctions between chronic familial and acquired demyelinating neuropathies. *Neurology*, 32(6), 592-596. <https://doi.org/10.1212/wnl.32.6.592>
- LIPOWICZ, A., BUGDOL, M. N., GRAJA, K., NOWAKOWSKA-LIPIEC, K., JOCHYMZYK-WOŹNIAK, K., FRYC, D., MICHNIK, R., & MITAS, A. W. (2023). Relationship between body sway and body build in healthy adult men and women. *AR*, 86(4), 45-61. <https://doi.org/10.18778/1898-6773.86.4.04>
- LUPO, J., & BARNETT-COWAN, M. (2017). Perceived timing of a postural perturbation. *Neuroscience Letters*, 639, 167-172. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.12.055>

- LUPSKI, J. R., DE OCA-LUNA, R. M., SLAUGENHAUPT, S., PENTAO, L., GUZZETTA, V., TRASK, B. J., SAUCEDO-CARDENAS, O., BARKER, D. F., KILLIAN, J. M., GARCIA, C. A., CHAKRAVARTI, A., & PATEL, P. I. (1991). DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell*, 66(2), 219-232. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90613-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90613-4)
- MACHADO, R. I. L., SOUZA, P. V. S. d., FARIAS, I. B., BADIA, B. d. M. L., FILHO, J. M. V. d. A., LIMA, R. J. V., PINTO, W. B. V. d. R., & OLIVEIRA, A. S. B. (2023). Clinical and Genetic Aspects of Childhood-Onset Demyelinating Charcot-Marie-Tooth's Disease in Brazil. *J Pediatr Genet*, 12(4), 301-307. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1747934>
- MACIASZEK, J., OSIŃSKI, W., SZEKLICKI, R., SALOMON, A., & STEMPLEWSKI, R. (2006). BODY BALANCE PARAMETERS ESTABLISHED WITH CLOSED AND OPEN EYES IN YOUNG AND ELDERLY MEN.
- MAHDI-ROGERS, M., & HUGHES, R. A. C. (2014). Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Euro J of Neurology*, 21(1), 28-33. <https://doi.org/10.1111/ene.12190>
- MANCINI, M., & HORAK, F. B. (2010). The relevance of clinical balance assessment tools to differentiate balance deficits. *Eur J Phys Rehabil Med*, 46(2), 239-248. Récupérée août 19, 2025, à partir de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3033730/>
- MANOR, B., COSTA, M. D., HU, K., NEWTON, E., STAROBINETS, O., KANG, H. G., PENG, C. K., NOVAK, V., & LIPSITZ, L. A. (2010). Physiological complexity and system adaptability : evidence from postural control dynamics of older adults. *Journal of Applied Physiology*, 109(6), 1786-1791. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00390.2010>
- MANOR, B., WOLENSKI, P., GUEVARO, A., & LI, L. (2009). Differential effects of plantar desensitization on locomotion dynamics. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 19(5), e320-e328. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2008.06.006>
- MARIETTE, X., CHASTANG, C., LOUBOUTIN, J., LEGER, J., CLAVELOU, P., & BROUET, J. (1997). A randomised clinical trial comparing interferon- α and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63(1), 28-34. <https://doi.org/10.1136/jnnp.63.1.28>
- MASSION, J. (1992). Movement, posture and equilibrium : interaction and coordination. *Prog Neurobiol*, 38(1), 35-56. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(92\)90034-c](https://doi.org/10.1016/0301-0082(92)90034-c)
- MATHEY, E. K., PARK, S. B., HUGHES, R. A. C., POLLARD, J. D., ARMATI, P. J., BARNETT, M. H., TAYLOR, B. V., DYCK, P. J. B., KIERNAN, M. C., & LIN, C. S.-Y. (2015). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86(9), 973-985. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309697>
- MCLEOD, J. G., POLLARD, J. D., MACASKILL, P., MOHAMED, A., SPRING, P., & KHURANA, V. (1999). Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol*, 46(6), 910-913.
- MENON, D., KATZBERG, H. D., & BRIL, V. (2021). Treatment Approaches for Atypical CIDP. *Front Neurol*, 12, 653734. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.653734>
- MENOTTI, F., FELICI, F., DAMIANI, A., MANGIOLA, F., VANNICELLI, R., & MACALUSO, A. (2011). Charcot-Marie-Tooth 1A patients with low level of impairment have a higher energy cost of

- walking than healthy individuals. *Neuromuscular Disorders*, 21(1), 52-57. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.09.008>
- MERKIES, I. S. J. (2002). Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72(5), 596-601. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.5.596>
- MEYER, P. F., ODDSSON, L. I. E., & DE LUCA, C. J. (2004). The role of plantar cutaneous sensation in unperturbed stance. *Experimental Brain Research*, 156(4), 505-512. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1804-y>
- MOHAPATRA, S., KRISHNAN, V., & ARUIN, A. S. (2012). Postural control in response to an external perturbation : effect of altered proprioceptive information. *Exp Brain Res*, 217(2), 197-208. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2986-3>
- MONTERO-ODASSO, M., MUIR, S. W., & SPEECHLEY, M. (2012). Dual-Task Complexity Affects Gait in People With Mild Cognitive Impairment : The Interplay Between Gait Variability, Dual Tasking, and Risk of Falls. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(2), 293-299. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.08.026>
- MOSS, K. R., BOPP, T. S., JOHNSON, A. E., & HÖKE, A. (2021). New evidence for secondary axonal degeneration in demyelinating neuropathies. *Neuroscience Letters*, 744, 135595. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135595>
- MUSTAPA, A., JUSTINE, M., MOHD MUSTAFAH, N., JAMIL, N., & MANAF, H. (2016). Postural Control and Gait Performance in the Diabetic Peripheral Neuropathy : A Systematic Review. *BioMed Research International*, 2016, 1-14. <https://doi.org/10.1155/2016/9305025>
- NARDONE, A., GRASSO, M., & SCHIEPPATI, M. (2006). Balance control in peripheral neuropathy : Are patients equally unstable under static and dynamic conditions ? *Gait & Posture*, 23(3), 364-373. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2005.04.002>
- NELSON-WONG, E., APPELL, R., MCKAY, M., NAWAZ, H., ROTH, J., SIGLER, R., THIRD, J., & WALKER, M. (2012). Increased fall risk is associated with elevated co-contraction about the ankle during static balance challenges in older adults. *Eur J Appl Physiol*, 112(4), 1379-1389. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-2094-x>
- NODERA, H. (2004). Nerve excitability properties in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain*, 127(1), 203-211. <https://doi.org/10.1093/brain/awh020>
- NORI, S. L., & STRETANSKI, M. F. (2025). Foot Drop. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Récupérée août 19, 2025, à partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554393/>
- OBERG, T., KARSZNIA, A., & OBERG, K. (1993). Basic gait parameters : reference data for normal subjects, 10-79 years of age. *J Rehabil Res Dev*, 30(2), 210-223.
- O'BRIEN, M. (2023). Aids to the examination of the peripheral nervous system : 6th edition. *Pract Neurol*, pn-2022-003686. <https://doi.org/10.1136/pn-2022-003686>
- OMANA, H., MADOU, E., MONTERO-ODASSO, M., PAYNE, M., VIANA, R., & HUNTER, S. (2021). The Effect of Dual-Task Testing on Balance and Gait Performance in Adults with Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus : A Systematic Review. *CDR*, 17(5), e011020186496. <https://doi.org/10.2174/1573399816999201001203652>

- ÕUNPUU, S., PIERZ, K. A., ACSADI, G., & WREN, T. A. (2020). Changes in walking velocity and stride parameters with age in children with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscular Disorders*, 30(10), 825-832. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.08.359>
- PALAZZO, F., NARDI, A., LAMOUCHEDELI, N., CARONTI, A., ALASHRAM, A., PADUA, E., & ANNINO, G. (2021). The effect of age, sex and a firm-textured surface on postural control. *Exp Brain Res*, 239(7), 2181-2191. <https://doi.org/10.1007/s00221-021-06063-2>
- PALM, H.-G., STROBEL, J., ACHATZ, G., VON LUEBKEN, F., & FRIEMERT, B. (2009). The role and interaction of visual and auditory afferents in postural stability. *Gait & Posture*, 30(3), 328-333. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2009.05.023>
- PARÉYSON, D., & MARCHESI, C. (2009). Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *The Lancet Neurology*, 8(7), 654-667. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70110-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70110-3)
- PARK, J., JOO, S. Y., CHOI, B.-O., KIM, D.-H., PARK, J. B., LEE, J. W., & KIM, D. Y. (2023). Gait Pattern in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A According to Disease Severity. *JPM*, 13(10), 1473. <https://doi.org/10.3390/jpm13101473>
- PATTI, A., BIANCO, A., ŞAHİN, N., SEKULIC, D., PAOLI, A., IOVANE, A., MESSINA, G., GAGEY, P. M., & PALMA, A. (2018). Postural control and balance in a cohort of healthy people living in Europe : An observational study. *Medicine*, 97(52), e13835. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013835>
- PATZKÓ, Á., & SHY, M. E. (2011). Update on Charcot-Marie-Tooth Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 11(1), 78-88. <https://doi.org/10.1007/s11910-010-0158-7>
- PAULUS, W. M., STRAUBE, A., & BRANDT, T. (1984). Visual stabilization of posture. Physiological stimulus characteristics and clinical aspects. *Brain*, 107 (Pt 4), 1143-1163. <https://doi.org/10.1093/brain/107.4.1143>
- PELICIONI, P. H. S., TIJSSMA, M., LORD, S. R., & MENANT, J. (2019). Prefrontal cortical activation measured by fNIRS during walking : effects of age, disease and secondary task. *PeerJ*, 7, e6833. <https://doi.org/10.7717/peerj.6833>
- PÉRÉON, Y., NGUYEN THE TICH, S., & GUIHÉNEUC, P. (2003). Peripheral neuropathy : a picture is worth a thousand words. *Neurophysiol Clin*, 33(1), 31-32. [https://doi.org/10.1016/s0987-7053\(03\)00004-2](https://doi.org/10.1016/s0987-7053(03)00004-2)
- PERRY, J. (1992). *Gait analysis : normal and pathological function*. Slack.
- PERRY, J. (2010). *Gait Analysis : Normal and Pathological Function, Second Edition* (2nd ed). SLACK, Incorporated.
- PETERKA, R. J. (2002). Sensorimotor integration in human postural control. *J Neurophysiol*, 88(3), 1097-1118. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.88.3.1097>
- PETERS, D. M., O'BRIEN, E. S., KAMRUD, K. E., ROBERTS, S. M., ROONEY, T. A., THIBODEAU, K. P., BALAKRISHNAN, S., GELL, N., & MOHAPATRA, S. (2021). Utilization of wearable technology to assess gait and mobility post-stroke : a systematic review. *J Neuroeng Rehabil*, 18(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s12984-021-00863-x>

- PFEIFFER, C., SERINO, A., & BLANKE, O. (2014). The vestibular system : a spatial reference for bodily self-consciousness [Publisher : Frontiers]. *Front. Integr. Neurosci.*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00031>
- PLUMMER, P., ZUKOWSKI, L. A., GIULIANI, C., HALL, A. M., & ZURAKOWSKI, D. (2015). Effects of Physical Exercise Interventions on Gait-Related Dual-Task Interference in Older Adults : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontology*, 62(1), 94-117. <https://doi.org/10.1159/000371577>
- PONTILLO, G., DUBBIOSO, R., COCOZZA, S., TOZZA, S., SEVERI, D., IODICE, R., TEDESCHI, E., ELEFANTE, A., BRUNETTI, A., MANGANELLI, F., & QUARANTELLI, M. (2020). Brain Plasticity in Charcot-Marie-Tooth Type 1A Patients ? A Combined Structural and Diffusion MRI Study. *Front. Neurol.*, 11, 795. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00795>
- PRESTON, D. C., & SHAPIRO, B. E. (2021). *Electromyography and neuromuscular disorders : clinical-electrophysiologic-ultrasound correlations* (Fourth edition). Elsevier.
- PRIETO, T., MYKLEBUST, J., HOFFMANN, R., LOVETT, E., & MYKLEBUST, B. (1996). Measures of postural steadiness : differences between healthy young and elderly adults. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 43(9), 956-966. <https://doi.org/10.1109/10.532130>
- PROVOST, C., TASSEEL-PONCHE, S., LOZERON, P., PICCININI, G., QUINTAINE, V., ARNULF, B., KUBIS, N., & YELNIK, A. (2018). Standing postural reaction to visual and proprioceptive stimulation in chronic acquired demyelinating polyneuropathy. *J Rehabil Med*, 50(3), 278-284. <https://doi.org/10.2340/16501977-2314>
- RAJABALLY, Y. A., MIN, Y. G., NAZEER, K. K., & ENGLEZOU, C. (2024). Treatment response amplitude and timing in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with routine care : Study of a UK cohort. *Eur J Neurol*, 31(10), e16399. <https://doi.org/10.1111/ene.16399>
- RAJABALLY, Y. A., & NARASIMHAN, M. (2010). Characteristics and correlates of sensory function in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*, 297(1-2), 11-14. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.07.003>
- RAJABALLY, Y. A., SIMPSON, B. S., BERI, S., BANKART, J., & GOSALAKKAL, J. A. (2009). Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria : Study of a UK population. *Muscle and Nerve*, 39(4), 432-438. <https://doi.org/10.1002/mus.21206>
- RAMDHARRY, G. M., REILLY-O'DONNELL, L., GRANT, R., & REILLY, M. M. (2018). Frequency and circumstances of falls for people with Charcot-Marie-Tooth disease : A cross sectional survey. *Physiother Res Int*, 23(2), e1702. <https://doi.org/10.1002/pri.1702>
- REILLY, M. M. (2007). Sorting out the inherited neuropathies. *Pract Neurol*, 7(2), 93-105.
- REMAUD, A. (2007). ADAPTATIONS NERVEUSES DU SYSTÈME NEUROMUSCULAIRE À L'EXERCICE ISOTONIQUE VERSUS ISOCINETIQUE.
- RIBIERE, C., BERNARDIN, M., SACCONI, S., DELMONT, E., FOURNIER-MEHOUS, M., RAUSCENT, H., BENCHORTANE, M., STACCINI, P., LANTÉRI-MINET, M., & DESNUELLE, C. (2012). Pain assessment in Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 55(3), 160-173. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2012.02.005>

- RIEMANN, B. L., & LEPHART, S. M. (2002). The Sensorimotor System, Part I : The Physiologic Basis of Functional Joint Stability. *J Athl Train*, 37(1), 71-79. Récupérée mai 24, 2025, à partir de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC164311/>
- RINALDUZZI, S., SERAFINI, M., CAPOZZA, M., ACCORNERO, N., MISSORI, P., TROMPETTO, C., FATTAPPOSTA, F., & CURRÀ, A. (2016). Stance Postural Strategies in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (N. M. MAURITS, Éd.). *PLoS ONE*, 11(3), e0151629. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151629>
- ROBERTS, H. C., DENISON, H. J., MARTIN, H. J., PATEL, H. P., SYDDALL, H., COOPER, C., & SAYER, A. A. (2011). A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies : towards a standardised approach. *Age Ageing*, 40(4), 423-429. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr051>
- ROCHESTER, L., MAZZÀ, C., MUELLER, A., CAULFIELD, B., MCCARTHY, M., BECKER, C., MILLER, R., PIRAINO, P., VICECONTI, M., DARTEE, W. P., GARCIA-AYMERICH, J., AYDEMIR, A. A., VEREIJKEN, B., ARNERA, V., AMMOUR, N., JACKSON, M., HACHE, T., & ROUBENOFF, R. (2020). A Roadmap to Inform Development, Validation and Approval of Digital Mobility Outcomes : The Mobilise-D Approach. *Digit Biomark*, 4(Suppl 1), 13-27. <https://doi.org/10.1159/000512513>
- RÖSSLER, R., WAGNER, J., KNAIER, R., ROMMERS, N., KRESSIG, R. W., SCHMIDT-TRUCKSÄSS, A., & HINRICHS, T. (2024). Spatiotemporal gait characteristics across the adult lifespan : Reference values from a healthy population – Analysis of the COMLETE cohort study. *Gait & Posture*, 109, 101-108. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2024.01.005>
- ROUGIER, P. (2004). Optimising the visual feedback technique for improving upright stance maintenance by delaying its display : behavioural effects on healthy adults. *Gait & Posture*, 19(2), 154-163. [https://doi.org/10.1016/S0966-6362\(03\)00056-0](https://doi.org/10.1016/S0966-6362(03)00056-0)
- RUHE, A., FEJER, R., & WALKER, B. (2010). The test-retest reliability of centre of pressure measures in bipedal static task conditions—a systematic review of the literature. *Gait Posture*, 32(4), 436-445. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2010.09.012>
- SAID, G. (2007). Diabetic neuropathy—a review. *Nat Rev Neurol*, 3(6), 331-340. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0504>
- SALZER, J. L. (2015). Schwann Cell Myelination. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7(8), a020529. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020529>
- SANTINELLI, F. B., VAN EMMERIK, R. E., SILVA, F. A., IMAIZUMI, L. F. I., PENEDO, T., CANZONIERI, A. M., RODRIGUES, S. T., ZAGO, P. F. P., & BARBIERI, F. A. (2019). Saccadic eye movements are able to reduce body sway in mildly-affected people with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 30, 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.02.005>
- SCELSA, S. N. (2010). Familial, demyelinating sensory and motor polyneuropathy with conduction block. *Muscle Nerve*, 41(4), 558-562. <https://doi.org/10.1002/mus.21558>
- SCHÄRLI, A., VAN DE LANGENBERG, R., MURER, K., & MÜLLER, R. (2012). The influence of gaze behaviour on postural control from early childhood into adulthood. *Gait & Posture*, 36(1), 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.01.008>

- SHUMWAY-COOK, A., WOOLLACOTT, M., KERNS, K. A., & BALDWIN, M. (1997). The Effects of Two Types of Cognitive Tasks on Postural Stability in Older Adults With and Without a History of Falls. *The Journals of Gerontology Series A : Biological Sciences and Medical Sciences*, 52A(4), M232-M240. <https://doi.org/10.1093/gerona/52A.4.M232>
- SHY, M. E. (2004). Charcot-Marie-Tooth disease : an update : *Current Opinion in Neurology*, 17(5), 579-585. <https://doi.org/10.1097/00019052-200410000-00008>
- SHY, M. E., LUPSKI, J. R., CHANCE, P. F., KLEIN, C. J., & DYCK, P. J. (2005). Hereditary Motor and Sensory Neuropathies : An Overview of Clinical, Genetic, Electrophysiologic, and Pathologic Features. In *Peripheral Neuropathy* (p. 1623-1658). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7216-9491-7.50072-7>
- SILSBY, M., YIANNIKAS, C., FOIS, A. F., NG, K., KIERNAN, M. C., FUNG, V. S. C., & VUCIC, S. (2023). Imbalance and lower limb tremor in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripheral Nervous Sys*, 28(3), 415-424. <https://doi.org/10.1111/jns.12574>
- SILSBY, M., YIANNIKAS, C., NG, K., KIERNAN, M. C., FUNG, V. S. C., & VUCIC, S. (2022). Posturography as a biomarker of intravenous immunoglobulin efficacy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*, 65(1), 43-50. <https://doi.org/10.1002/mus.27398>
- SKIVINGTON, K., MATTHEWS, L., SIMPSON, S. A., CRAIG, P., BAIRD, J., BLAZEY, J. M., BOYD, K. A., CRAIG, N., FRENCH, D. P., MCINTOSH, E., PETTICREW, M., RYCROFT-MALONE, J., WHITE, M., & MOORE, L. (2021). A new framework for developing and evaluating complex interventions : update of Medical Research Council guidance. *BMJ*, n2061. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2061>
- STINO, A. M., NADDAF, E., DYCK, P. J., & DYCK, P. J. B. (2021). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy—Diagnostic pitfalls and treatment approach. *Muscle & Nerve*, 63(2), 157-169. <https://doi.org/10.1002/mus.27046>
- STUDENSKI, S., PERERA, S., PATEL, K., ROSANO, C., FAULKNER, K., INZITARI, M., BRACH, J., CHANDLER, J., CAWTHON, P., CONNOR, E. B., NEVITT, M., VISSER, M., KRITCHEVSKY, S., BADINELLI, S., HARRIS, T., NEWMAN, A. B., CAULEY, J., FERRUCCI, L., & GURALNIK, J. (2011). Gait speed and survival in older adults. *JAMA*, 305(1), 50-58. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1923>
- STURNIEKS, D. L., ST GEORGE, R., & LORD, S. R. (2008). Balance disorders in the elderly. *Neurophysiol Clin*, 38(6), 467-478. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2008.09.001>
- SZIGETI, K., & LUPSKI, J. R. (2009). Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Hum Genet*, 17(6), 703-710. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.31>
- THOMAS, P. (1997). The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain*, 120(3), 465-478. <https://doi.org/10.1093/brain/120.3.465>
- TOMASELLI, P. J., BLAKE, J., POLKE, J. M., do NASCIMENTO, O. J. M., REILLY, M. M., MARQUES JÚNIOR, W., & LAURÁ, M. (2024). Intermediate conduction velocity in two cases of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Eur J Neurol*, 31(5), e16199. <https://doi.org/10.1111/ene.16199>
- TOZZA, S., ACETO, M. G., PISCIOTTA, C., BRUZZESE, D., IODICE, R., SANTORO, L., & MANGANELLI, F. (2016). Postural instability in Charcot-Marie-Tooth 1A disease. *Gait Posture*, 49, 353-357. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.07.183>

- UNCINI, A., CAVALLARO, T., FABRIZI, G. M., MANGANELLI, F., & VALLAT, J.-M. (2024). Conduction slowing, conduction block and temporal dispersion in demyelinating, dysmyelinating and axonal neuropathies : Electrophysiology meets pathology. *J Peripheral Nervous Sys*, 29(2), 135-160. <https://doi.org/10.1111/jns.12625>
- VALLAT, J.-M., SOMMER, C., & MAGY, L. (2010). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *The Lancet Neurology*, 9(4), 402-412. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70041-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70041-7)
- van DEURSEN, R. W. M., & SIMONEAU, G. G. (1999). Foot and Ankle Sensory Neuropathy, Proprioception, and Postural Stability [Publisher : Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy]. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 29(12), 718-726. <https://doi.org/10.2519/jospt.1999.29.12.718>
- van PAASSEN, B. W., van der KOOI, A. J., van SPAENDONCK-ZWARTS, K. Y., VERHAMME, C., BAAS, F., & de VISSER, M. (2014). PMP22 related neuropathies : Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 38. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-38>
- VAN DEN BERGH, P. Y. K., HADDEN, R. D. M., BOUCHE, P., CORNBLATH, D. R., HAHN, A., ILLA, I., KOSKI, C. L., LÉGER, J.-M., NOBILE-ORAZIO, E., POLLARD, J., SOMMER, C., van DOORN, P. A., van SCHAIK, I. N., EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES & PERIPHERAL NERVE SOCIETY. (2010). European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol*, 17(3), 356-363. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x>
- VAN DEN BERGH, P. Y. K., DOORN, P. A., HADDEN, R. D. M., AVAU, B., VANKRUNKELSVEN, P., ALLEN, J. A., ATTARIAN, S., BLOMKWIST-MARKENS, P. H., CORNBLATH, D. R., EFTIMOV, F., GOEDEE, H. S., HARBO, T., KUWABARA, S., LEWIS, R. A., LUNN, M. P., NOBILE-ORAZIO, E., QUEROL, L., RAJABALLY, Y. A., SOMMER, C., & TOPALOGLU, H. A. (2021). European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : Report of a joint Task Force—Second revision. *J Peripheral Nervous Sys*, 26(3), 242-268. <https://doi.org/10.1111/jns.12455>
- VAN DEN BERGH, P. Y., & RAJABALLY, Y. A. (2013). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *La Presse Médicale*, 42(6), e203-e215. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.01.056>
- van der LINDEN, M. H., van der LINDEN, S. C., HENDRICKS, H. T., van ENGELN, B. G. M., & GEURTS, A. C. H. (2010). Postural instability in Charcot-Marie-Tooth type 1A patients is strongly associated with reduced somatosensation. *Gait Posture*, 31(4), 483-488. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2010.02.005>
- VAN NES, S. I., VANHOUTTE, E. K., VAN DOORN, P. A., HERMANS, M., BAKKERS, M., KUITWAARD, K., FABER, C. G., & MERKIES, I. S. J. (2011). Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for

- immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology*, 76(4), 337-345. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318208824b>
- VEREECK, L., WUYTS, F., TRUIJEN, S., & VAN DE HEYNING, P. (2008). Clinical assessment of balance : Normative data, and gender and age effects. *International Journal of Audiology*, 47(2), 67-75. <https://doi.org/10.1080/14992020701689688>
- VERGHESE, J., WANG, C., LIPTON, R. B., & HOLTZER, R. (2013). Motoric Cognitive Risk Syndrome and the Risk of Dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 68(4), 412-418. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls191>
- VERHAMME, C., VAN SCHAİK, I. N., KOELMAN, J. H. T. M., DE HAAN, R. J., VERMEULEN, M., & DE VISSER, M. (2004). Clinical disease severity and axonal dysfunction in hereditary motor and sensory neuropathy Ia. *J Neurol*, 251(12), 1491-1497. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0578-x>
- VIDELER, A., BEELEN, A., VAN SCHAİK, I., DE VISSER, M., & NOLLET, F. (2008). Manual dexterity in hereditary motor and sensory neuropathy type 1a : Severity of limitations and feasibility and reliability of 2 assessment instruments. *Acta Derm Venereol*, 40(2), 132-136. <https://doi.org/10.2340/16501977-0143>
- WEERDESTeyN, V., RIJKEH, H., GEURTS, A. C. H., SMITS-ENGELSMAN, B. C. M., MULDER, T., & DUYSSENS, J. (2006). A five-week exercise program can reduce falls and improve obstacle avoidance in the elderly. *Gerontology*, 52(3), 131-141. <https://doi.org/10.1159/000091822>
- WHITTLE, M. W. (2014). *Gait Analysis : An Introduction*. Elsevier Science.
- WINTER, D. A., PATLA, A. E., PRINCE, F., ISHAC, M., & GIELO-PERCZAK, K. (1998). Stiffness control of balance in quiet standing. *J Neurophysiol*, 80(3), 1211-1221. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.3.1211>
- WINTER, D. (1995). Human balance and posture control during standing and walking. *Gait & Posture*, 3(4), 193-214. [https://doi.org/10.1016/0966-6362\(96\)82849-9](https://doi.org/10.1016/0966-6362(96)82849-9)
- WINTER, D. A. (2009, septembre). *Biomechanics and Motor Control of Human Movement* (1^{re} éd.). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9780470549148>
- WOJCIECHOWSKI, E., SMAN, A., CORNETT, K., RAYMOND, J., REFSHAUGE, K., MENEZES, M. P., & BURNS, J. (2017). Gait patterns of children and adolescents with Charcot-Marie-Tooth disease. *Gait & Posture*, 56, 89-94. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.05.005>
- WOOLLACOTT, M., & SHUMWAY-COOK, A. (2002). Attention and the control of posture and gait : a review of an emerging area of research. *Gait & Posture*, 16(1), 1-14. [https://doi.org/10.1016/S0966-6362\(01\)00156-4](https://doi.org/10.1016/S0966-6362(01)00156-4)
- YOGEV-SELIGMANN, G., HAUSDORFF, J. M., & GILADI, N. (2008). The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord*, 23(3), 329-342, quiz 472. <https://doi.org/10.1002/mds.21720>
- YOGEV-SELIGMANN, G., ROTEM-GALILI, Y., MIRELMAN, A., DICKSTEIN, R., GILADI, N., & HAUSDORFF, J. M. (2010). How does explicit prioritization alter walking during dual-task performance ? Effects of age and sex on gait speed and variability. *Phys Ther*, 90(2), 177-186. <https://doi.org/10.2522/ptj.20090043>

- YOUNG, W. R., & MARK WILLIAMS, A. (2015). How fear of falling can increase fall-risk in older adults : applying psychological theory to practical observations. *Gait Posture*, 41(1), 7-12.
<https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.09.006>