JANVIER 2019

SAVOIR & COMPRENDRE
ZOOM SUR...

la recherche dans la MALADIE DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

CMT
Neuropathies sensitivomotrices héréditaires (HSMN)
Neuropathies motrices héréditaires (HMN)
Neuropathies de type Charcot-Marie-Tooth
Maladie de Dejerine-Sottas

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une maladie d'origine génétique qui se manifeste dès l'enfance ou à l'âge adulte par une faiblesse musculaire et une diminution de la sensibilité des pieds et des mains (déformations des pieds, chutes, manque de dextérité...).
La recherche dans la CMT est à la fois fondamentale et génétique (compréhension de la physiologie du nerf, identification des causes génétiques et des mécanismes de chacun des sous-types de CMT...), clinique (histoire naturelle de la maladie, base de données...) et thérapeutique (pharmacologie, thérapie génique, pléothérapie...).
Ce document présente une synthèse de la recherche médico-scientifique dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth : mécanismes en cause, études cliniques, pistes thérapeutiques, organisation de la recherche... Il ne peut en aucun cas se substituer à l'avis d'un médecin, même s'il peut vous faciliter le dialogue avec votre équipe soignante.
Destiné aux personnes atteintes de la maladie et à leur entourage, il est disponible auprès du Service Régional AFM-Téléthon de votre région et téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations dans les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques en lien avec la maladie de Charcot-Marie-Tooth :

WEB www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > Maladie de Charcot-Marie-Tooth.

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR

LA MALADIE DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

Qu'est-ce que la maladie de Charcot-Marie-Tooth ? 3
À quoi est-elle due ? 6

RECHERCHE FONDAMENTALE

Des outils pour la recherche 21
Protéines impliquées 22
Réseaux biologiques..... 23
Structure de la myéline..... 23
Les mitochondries..... 24
Le trafic intracellulaire . 24

PISTES THÉRAPEUTIQUES

Agir sur la démyélinisation des fibres nerveuses 31
Cibler le transport axonal dans la CMT2D et la CMT2F 31
Agir sur les mitochondries dans la CMT2A 31
Agir sur le système immunitaire dans la CMTX1 32
Remplacer le gène défectueux dans la CMTX1 32
Explorer des pistes thérapeutiques dans la CMT1A 32
Essais du PXT3003..... 35
L'IFB-088..... 37

RECHERCHE CLINIQUE

Bases de données 26
Études d'histoire naturelle..... 27
Marqueurs biologiques 28
Outils d'évaluation clinique 29

RECHERCHE GÉNÉTIQUE

Nouvelles techniques d'analyse génétique..... 19
Fréquence des différents gènes impliqués 20

PARTICIPER À LA RECHERCHE

Comment est organisée la recherche ?..... 40
Comment y participer ? .. 43

Qu'est-ce que la maladie de Charcot-Marie-Tooth ?

La maladie de Charcot-Marie-Tooth[1] (CMT) est une *maladie rare* d'origine *génétique*. Elle touche entre 30 000 personnes et 50 000 personnes en France.

- Elle se manifeste par une diminution de la force musculaire et une fonte des muscles au niveau des extrémités des jambes (pieds et mollets) et plus tardivement, des mains et des avant-bras. Des troubles de l'équilibre et une diminution de la sensiliblité (au toucher, à la chaleur, au froid...) au niveau des pieds et des mains y sont fréquemment associés.
- Ces manifestations sont la conséquence d'une atteinte des nerfs des jambes et des bras (*nerfs périphériques*).
- Elles débutent la plupart du temps dans l'enfance ou chez l'adulte jeune par des difficultés à la marche et/ou des déformations des pieds. L'âge auquel les premiers symptômes se font ressentir, leur intensité et leur évolution varient grandement d'une personne à l'autre, y compris parmi les membres d'une même famille.
- La prise en charge médicale vise essentiellement à prévenir les complications, en particulier au niveau des muscles et des articulations (*kinésithérapie*, soins des pieds, canne, *ergothérapie*, *releveur de pied*, rééducation des troubles de l'équilibre, voire chirurgie orthopédique...). La pratique régulière d'une activité sportive adaptée aux capacités motrices entretient la force musculaire et l'endurance ; elle diminue les sensations de fatigue et de douleur chez les personnes atteintes de CMT.
- Pour en savoir plus sur la prise en charge dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth, le *Zoom sur... la maladie de Charcot-Marie-Tooth* présente une information générale, médicale, psychologique et sociale sur la CMT : Est-elle fréquente ? Comment se manifeste-t-elle ? Comment évolue-t-elle ? Comment se transmet-elle ? Quelle prise en charge médicale ? Où consulter ? Quand ? Quelles démarches administratives ?...

➤➤ Zoom sur... la maladie de Charcot-Marie-Tooth, AFM-Téléthon, Février 2015.

*Une **maladie** est dite **rare** quand elle touche moins d'une personne sur 2 000. Les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune dans les domaines de la recherche, de l'information et de la prise en charge.*
WEB www.orphanet.fr
WEB http://www.eurordis.org/fr > Les maladies rares
WEB http://sante.gouv.fr/les-maladies-rares.html

*Les **nerfs périphériques** relient les organes du corps (dont les muscles) au système nerveux central (moelle épinière, cerveau...). C'est par eux que l'information nerveuse circule. Ces nerfs peuvent être **moteurs** (transmettant aux muscles l'ordre de se contracter), **sensitifs** (transmettant les sensations - toucher, chaleur, position du corps... - jusqu'au système nerveux central) ou **mixtes**.*

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Des associations engagées dans le combat contre la maladie de Charcot-Marie-Tooth

En France, deux associations de malades et de parents de malades, l'AFM-Téléthon et CMT-France, soutiennent la recherche dans la CMT et accompagnent les familles concernées par cette maladie.
Vous pouvez entrer en contact avec elles pour aider la recherche dans la CMT, rencontrer d'autres personnes concernées par la maladie ou trouver des solutions aux difficultés qu'entraine la CMT (liées au suivi médical, à l'intégration scolaire, à l'acquisition de matériels, à une demande de financements...).

- **CMT-France :**
WEB http://cmt-france.org ou par téléphone ☏ 07 88 28 23 60.
- **AFM-Téléthon :**
WEB www.afm-telethon.fr ou par téléphone ☏ 01 69 47 11 78

[1] Ne pas confondre la maladie de Charcot-Marie-Tooth avec la maladie de Charcot (ou sclérose latérale amyotrophique), une maladie qui évolue et se manifeste très différemment.
Pour en savoir plus sur la maladie de Charcot, consulter le site internet de l'Association pour la Recherche sur la Sclérose latérale amyotrophique et autres maladies du motoneurone ARSLA :
WEB www.arsla-asso.com/

*Un **gène** est un "segment" d'ADN situé à un endroit bien précis (locus) sur un chromosome. Chaque gène contient des informations constituant le "plan de fabrication" d'une protéine.*
L'ensemble des gènes d'un même organisme constitue son génome. Le génome contient toutes les instructions nécessaires au développement, au fonctionnement et à la reproduction d'un organisme biologique.

*La **vitesse de conduction nerveuse** est la vitesse à laquelle un nerf transmet l'influx nerveux (vitesse de conduction motrice pour les nerfs moteurs, vitesse de conduction sensitive pour les nerfs de la sensibilité). Elle est mesurée entre deux points par lors d'études électrophysiologiques du nerf et/ou du muscle.*
➤➤ Diagnostic des maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une maladie génétique héréditaire. Elle se transmet des parents aux enfants par les *gènes*. De nombreux gènes sont impliqués dans l'apparition et la transmission de la CMT. Selon les gènes impliqués, le mode de transmission de la maladie est différent (*autosomique* ou lié au *chromosome* X, *dominant* ou *récessif*). Certains médecins préfèrent parler de "maladies de Charcot-Marie-Tooth" au pluriel, car si toutes ces formes se manifestent de façon similaire, les mécanismes en jeu et les futurs traitements innovants à l'étude sont spécifiques de chaque forme génétique de la maladie.

Différentes formes de maladie de Charcot-Marie-Tooth

Il existe plus d'une soixantaine de formes différentes de maladies de Charcot-Marie-Tooth, classées selon 3 critères :
- la nature de l'atteinte du *nerf périphérique*, déterminée d'après les **vitesses de conduction nerveuse** :
  - forme axonale : *vitesse de conduction nerveuse* > 40 m/s, elle est normale ou légèrement ralentie (c'est surtout l'intensité (amplitude) de l'influx nerveux qui est diminuée),
  - forme démyélinisante (ou myélinique) : vitesse de conduction nerveuse < 35 m/s,
  - forme intermédiaire : vitesse de conduction nerveuse entre 25 m/s et 45 m/s ;
- le **mode de transmission** génétique : *autosomique dominant*, *autosomique récessif* et lié à l'X ;
- l'**anomalie génique** en cause.

Il existe ainsi 6 grands types de CMT : CMT1, CMT2, CMT4[2], CMTX DI-CMT et RI-CMT.

Atteinte nerveuse	Mode de transmission génétique	Dénomination
Démyélinisante	Autosomique dominant	CMT1
	Autosomique récessif	CMT4
Axonale	Autosomique (dominant ou récessif)	CMT2
Intermédiaire	Liée au chromosome X (dominant ou récessif)	CMTX
	Autosomique dominant	DI-CMT
	Autosomique récessif	RI-CMT

Ces 6 grands types sont divisés en sous-types (1A, 1B, 1C..., 2A, 2B...) qui correspondent chacun à une anomalie génique.
Par exemple, la CMT1A correspond à la forme démyélinisante, autosomique dominante, liée au *gène PMP22*, tandis que la CMT1B correspond à la forme démyélinisante, autosomique dominante, liée au gène *MPZ*.

Cette classification complexe s'adresse en premier lieu aux médecins et aux chercheurs qui étudient la CMT. Elle leur permet de disposer d'un système

[2] Historiquement, l'appellation CMT3 a été utilisée mais elle a aujourd'hui disparu.

pouvant rendre compte de la grande variété génétique rencontrée dans la CMT.

- Elle facilite la démarche diagnostique et oriente les *tests génétiques* à pratiquer en priorité (en fonction de la vitesse de conduction nerveuse et de l'histoire familiale, le médecin choisit un ou quelques gènes à analyser en premier).
- Elle permet aussi d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques visant à améliorer les troubles observés à l'intérieur de la cellule qui sont spécifiques à une anomalie génique précise, et donc à un sous-type de CMT particulier.
- Une proposition de la faire évoluer vers une classification plus simple, plus pratique et plus compréhensible par tous (patients, neurologues, chercheurs…) est en cours de discussion.

Faire réviser le diagnostic de sa maladie en pratique

De nouveaux gènes impliqués dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth qui jusque-là n'étaient pas connus, ont été découverts ces 10 dernières années.
Il est possible d'actualiser un diagnostic ancien pour lequel aucune anomalie génétique n'avait pu être identifiée à l'époque. Si ce diagnostic n'a pas été reconsidéré depuis quelques années, il est important de reprendre contact avec le médecin qui a fait le diagnostic ou de consulter auprès d'une consultation spécialisée "Maladies neuromusculaires" pour compléter la démarche diagnostique.
Les coordonnées de la consultation spécialisée "Maladies neuromusculaires" la plus proche de chez vous sont disponibles sur le site internet de l'AFM-Téléthon : **WEB** www.afm-telethon.fr/services-proximite-aux-malades, ou en appelant l'Accueil Familles AFM-Téléthon : ☏ 01 69 47 11 78, ou sur le site de Filnemus : **WEB** www.filnemus.fr

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

*Les **maladies génétiques** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes, elle nous est transmise par nos parents et nous la transmettons à nos enfants. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales, c'est-à-dire qu'il peut y avoir plusieurs membres d'une même famille atteints.*

*La **moelle épinière** transmet les informations nerveuses entre le cerveau et le reste du corps. C'est la partie du système nerveux qui fait suite au cerveau et qui descend à l'intérieur de la colonne vertébrale, dans un canal constitué par l'empilement des vertèbres. A chaque niveau vertébral, des racines nerveuses s'en détachent pour aller constituer les nerfs périphériques qui innervent le corps.*

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

*L'**axone** est le prolongement de la cellule nerveuse (neurone) qui conduit l'influx nerveux jusqu'à un autre neurone ou un organe.*

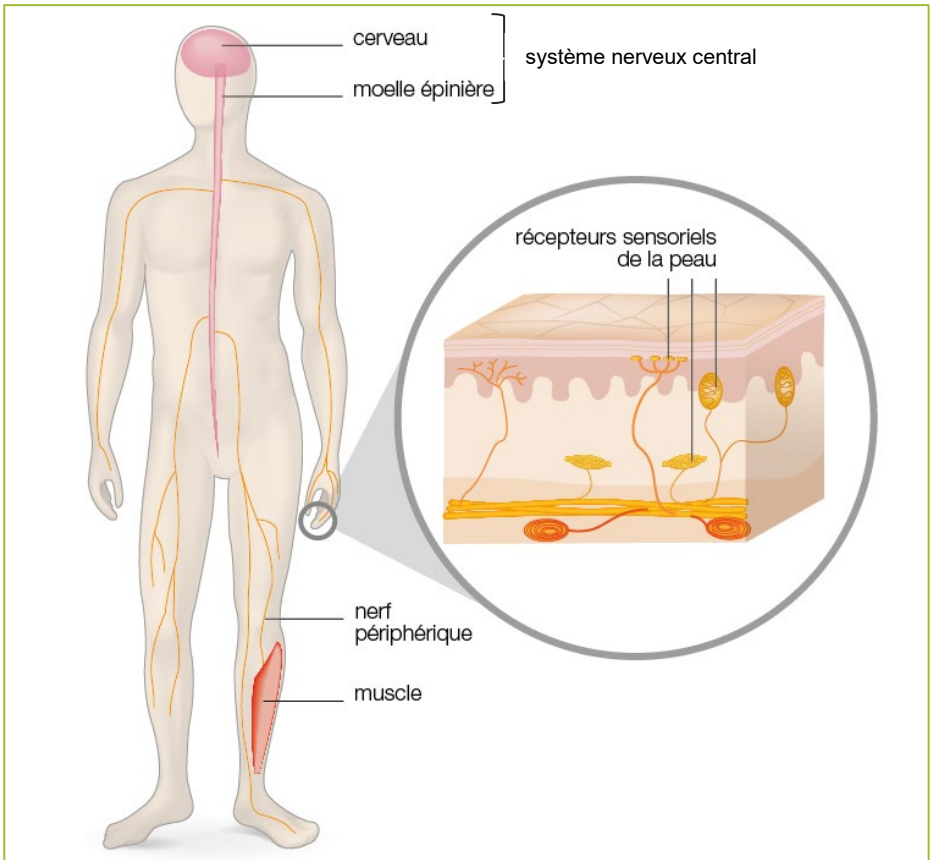
*La **myéline** est une substance formant une gaine (appelée gaine de myéline) qui entoure et protège certaines fibres nerveuses. Elle permet d'augmenter la vitesse de conduction de l'influx nerveux. La gaine de myéline est constituée par les cellules de Schwann, cellules indispensables à la survie et à la maturation des neurones.*

À quoi la maladie de Charcot-Marie-Tooth est-elle due ?

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est due à une modification de l'ADN : c'est une *maladie génétique*. L'apparition de cette anomalie de l'ADN est due au hasard.

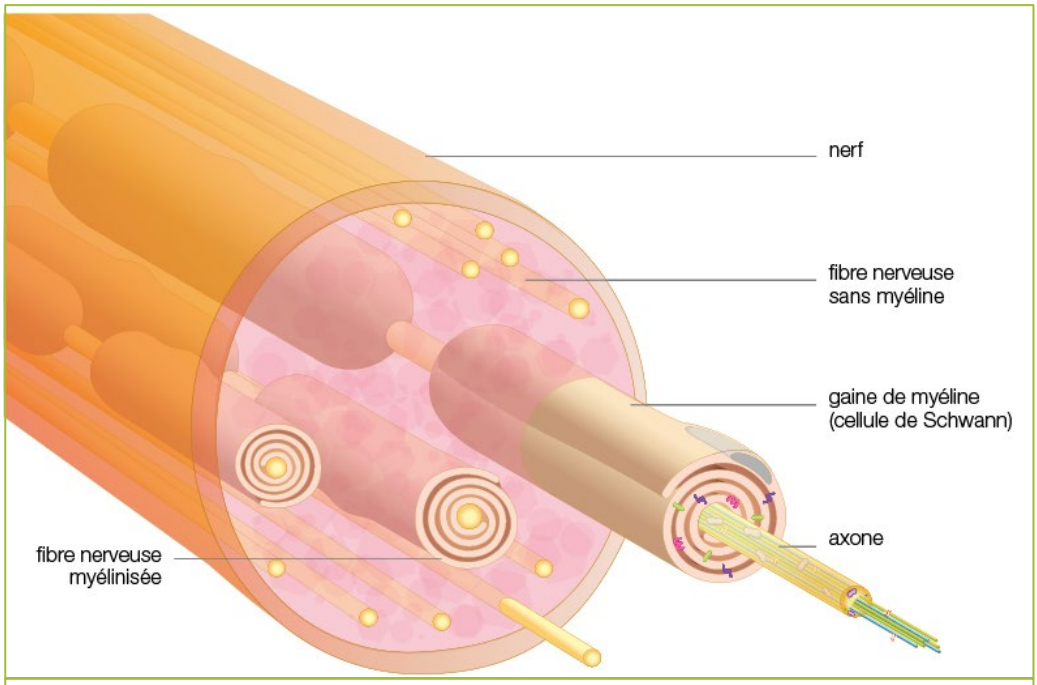
Un nerf périphérique qui transmet moins bien l'influx nerveux

Les anomalies génétiques en cause dans la CMT perturbent le fonctionnement des *nerfs périphériques*.
Les nerfs périphériques relient les cellules périphériques (cellules musculaires, cellules sensorielles de la peau, cellules sensorielles des articulations...) à la *moelle épinière*, elle-même reliée au cerveau (*système nerveux central*).



Les nerfs périphériques relient les organes du corps (dont les muscles) au système nerveux central (moelle épinière, cerveau...).
Ils peuvent être moteurs (transmettant l'ordre de se contracter du cerveau jusqu'aux muscles), sensitifs (transmettant les sensations - toucher, chaleur, position du corps... - des récepteurs sensoriels jusqu'au système nerveux central) ou mixtes (moteurs et sensitifs).

Les **nerfs périphériques** sont constitués de fibres nerveuses, ou *axones*. Les axones véhiculent un signal de nature électrique : l'influx nerveux. De nombreux axones sont entourés d'une gaine isolante, la *myéline*, qui permet une transmission plus rapide du signal. On parle alors de fibres nerveuses myélinisées.



La maladie de Charcot-Marie-Tooth est due à une atteinte des nerfs périphériques.
Un nerf est constitué de plusieurs fibres nerveuses (ou axones). Certains axones sont recouverts par une gaine de myéline, enveloppe isolante qui permet à l'influx nerveux de circuler plus rapidement (fibres myélinisées). La gaine de myéline est constituée de cellules de Schwann qui s'enroulent autour de l'axone. Les cellules de Schwann contribuent aussi à la nutrition des axones.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Ce sont les **cellules de Schwann** qui produisent la myéline. Elles assurent ainsi l'isolation électrique des axones qui permet la conduction rapide de l'influx nerveux. Elles sont également impliquées dans la croissance et la nutrition des axones, la survie des neurones, la réparation des lésions nerveuses…

Vitesse de conduction nerveuse

La vitesse de circulation de l'influx nerveux le long des nerfs (*vitesse de conduction nerveuse* ou *VCN*) est mesurée lors de la réalisation d'un *électroneuromyogramme* (ou ENMG).
Elle dépend du diamètre de la fibre nerveuse et de la présence ou non de myéline. Normalement, elle est supérieure à 40 m/s.

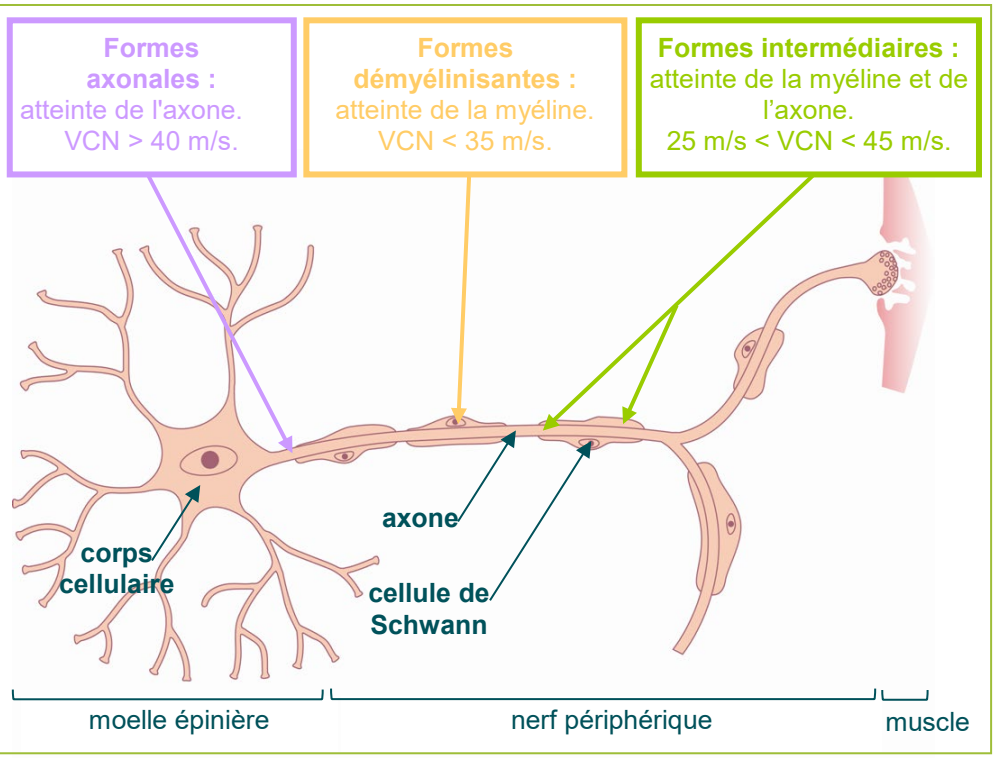
L'électroneuromyogramme permet de distinguer différentes formes de CMT :
- les **formes démyélinisantes** (ou myéliniques), dans lesquelles la vitesse de conduction nerveuse est inférieure à 35 m/s ; elles sont dues à des anomalies génétiques qui altèrent la myéline ou les cellules de Schwann qui la fabriquent.
- les **formes axonales**, dans lesquelles la vitesse de conduction nerveuse est supérieure à 40 m/s ; elles sont dues à des anomalies génétiques entrainant une dégénérescence des axones. Comme il y a moins d'axones, qui participent à la transmission de l'influx nerveux à l'intérieur du nerf, le signal est moins intense (on dit qu'il a une plus faible amplitude).
- les **formes intermédiaires**, dans lesquelles la vitesse de conduction nerveuse est comprise entre 25 m/s < VCN <45 m/s.

L'électroneuromyogramme *(ENMG) est un examen qui consiste à recueillir à l'aide de fines aiguilles - servant d'électrodes - implantées dans le muscle, les signaux électriques transmis par les nerfs ou émis par les fibres musculaires au repos, pendant et après un mouvement.*
➤➤ Diagnostic des maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

La maladie de Charcot-Marie-Tooth est due à une atteinte des nerfs périphériques, lesquels relient la moelle épinière aux muscles.

L'axone est un prolongement qui émerge du corps cellulaire du neurone. Il conduit l'influx nerveux sous la forme de signal électrique.

La mesure des vitesses de conduction nerveuse (VCN) permet de faire la distinction entre les formes axonales, les formes démyélinisantes et les formes intermédiaires de maladie de Charcot-Marie-Tooth.



SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Plus le nerf est long, plus il est susceptible d'être abîmé

Que le signal soit moins intense ou moins rapide, les nerfs périphériques sont moins efficaces pour transmettre leur message.

Ce message est soit une sensation comme le toucher (*sensibilité superficielle*), soit une information sur la position du corps dans l'espace, nécessaire à l'équilibre (*sensibilité profonde*), ou encore un ordre de contraction à destination d'un muscle pour réaliser un mouvement (force musculaire).

▪ Dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT), l'atteinte des nerfs périphériques entraîne principalement des troubles de la sensibilité et un manque de sollicitation des muscles, au niveau des extrémités des membres ; on parle d'*atteinte musculaire distale*. Les muscles insuffisamment sollicités ont tendance à diminuer de volume (atrophie musculaire), à perdre de leur force (faiblesse musculaire) et à se raccourcir (rétraction musculaire).

*La **sensibilité superficielle** nous permet d'être en contact avec l'extérieur : elle véhicule les informations du toucher (sensibilité à la pression, à la piqûre), de la température ou la douleur.*

*La **sensibilité profonde** véhicule, notamment, des informations en provenance des muscles, des capsules articulaires (qui enveloppent les articulations), des tendons, des ligaments, qui nous indiquent quelle est la position des différentes parties du corps dans l'espace (proprioception). C'est grâce à cette sensibilité que nous pouvons attraper une main avec l'autre en ayant les yeux fermés ou tenir debout en équilibre les yeux fermés...*

Atteinte musculaire distale

Les muscles distaux sont les muscles qui sont éloignés de l'axe du corps. Ils sont situés aux extrémités des membres : muscles des mains et des avant-bras pour les membres supérieurs, muscles des pieds et des jambes pour les membres inférieurs.

➤➤ Le système musculaire squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Quelle est la différence entre le système nerveux central et le système nerveux périphérique ?
Le **système nerveux central** comprend l'encéphale (cerveau, cervelet, tronc cérébral) et son prolongement, la moelle épinière. Il est protégé par une structure osseuse (la boîte crânienne pour l'encéphale et la colonne vertébrale pour la moelle épinière). Il analyse les informations sensorielles, programme le mouvement et transmet les ordres de contraction au muscle.
Le **système nerveux périphérique** prolonge le système nerveux central et fonctionne en étroite collaboration avec lui. Il est formé par l'ensemble des nerfs périphériques, moteurs ou sensitifs, qui relient le système nerveux central au reste de l'organisme (organes, muscles, récepteurs sensoriels...). Les nerfs moteurs transmettent aux muscles l'ordre de se contracter ; les nerfs sensitifs transmettent les sensations - toucher, chaleur, position du corps... - jusqu'au système nerveux central.

Des protéines aux fonctions variées

Les connaissances sur les fonctions des *protéines* codées par les gènes impliqués dans les différentes formes de CMT se sont améliorées au cours des dernières années.

Principales fonctions cellulaires altérées dans la CMT
Certains gènes altérés dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth codent des protéines qui interviennent dans la constitution de la myéline, dans le fonctionnement de l'axone au niveau du transport intracellulaire (qui fournit du « matériel »), dans le fonctionnement des mitochondries (qui fournissent de l'énergie) et dans la synthèse protéique.

Constitution de la myéline

PMP22 | MPZ | PRX | SH3TC2 | EGR2 | MED25 | Cx32 ou GJB1

La myéline est composée de graisses et de protéines spécifiques qui forment une gaine autour de l'axone de neurones. Elle protège un grand nombre de fibres nerveuses et permet d'augmenter la vitesse de conduction de l'influx.

Transport intracellulaire

LITAF | FIG4 | DYNC1H1 | HSPB8 | RAB7 | PLEKHG5 | FGD4 | SBF1 | KIF1B
TFG | GAN | MTMR2 | DNM2 | NDRG1 | NEFL | HSPB1 | SBF2 | SPG11
DCNTN2 | DNAH10

Le transport intracellulaire est l'ensemble des mécanismes qui permettent à une cellule de faire circuler du matériel d'un compartiment cellulaire à un autre. Dans les cellules nerveuses, il existe un mouvement continu de matériel depuis le corps cellulaire du neurone jusqu'à la terminaison axonale et inversement.

Fonctionnement des mitochondries

MT-ATP6 | SURF1 | MFN2 | PDK3 | GDAP1 | AIFM1 | DHTKD1 | COX6A11 | CHCHD10

Les mitochondries produisent l'énergie indispensable au fonctionnement de nos cellules. L'axone en contient un grand nombre qui fournissent à la cellule nerveuse l'énergie dont elle a besoin pour bien fonctionner.

Synthèse protéique

GARS | AARS | MARS | HARS | YARS | KARS

La synthèse protéique permet à la cellule de fabriquer toutes les protéines nécessaires à son fonctionnement.

Des protéines de la myéline

La myéline est constituée par les cellules de Schwann qui s'enroulent autour des axones en formant des couches. La superposition de ces couches constitue une gaine isolante (gaine de myéline) qui permet à l'influx nerveux de se propager très rapidement.
Certaines *protéines* constitutives de la myéline, comme les protéines PMP22, P0 ou la connexine 32, sont impliquées dans des formes de maladie de Charcot-Marie-Tooth.

*Chaque **protéine** a un (ou plusieurs) rôle(s) précis dans l'organisme. Leurs fonctions sont très variées : elles participent aux réactions chimiques essentielles à la vie, permettent la communication de "messages" à travers l'organisme, constituent l'architecture des tissus et organes, participent à la défense contre les maladies... Elles sont constituées d'un assemblage d'acides aminés.*

La protéine P0

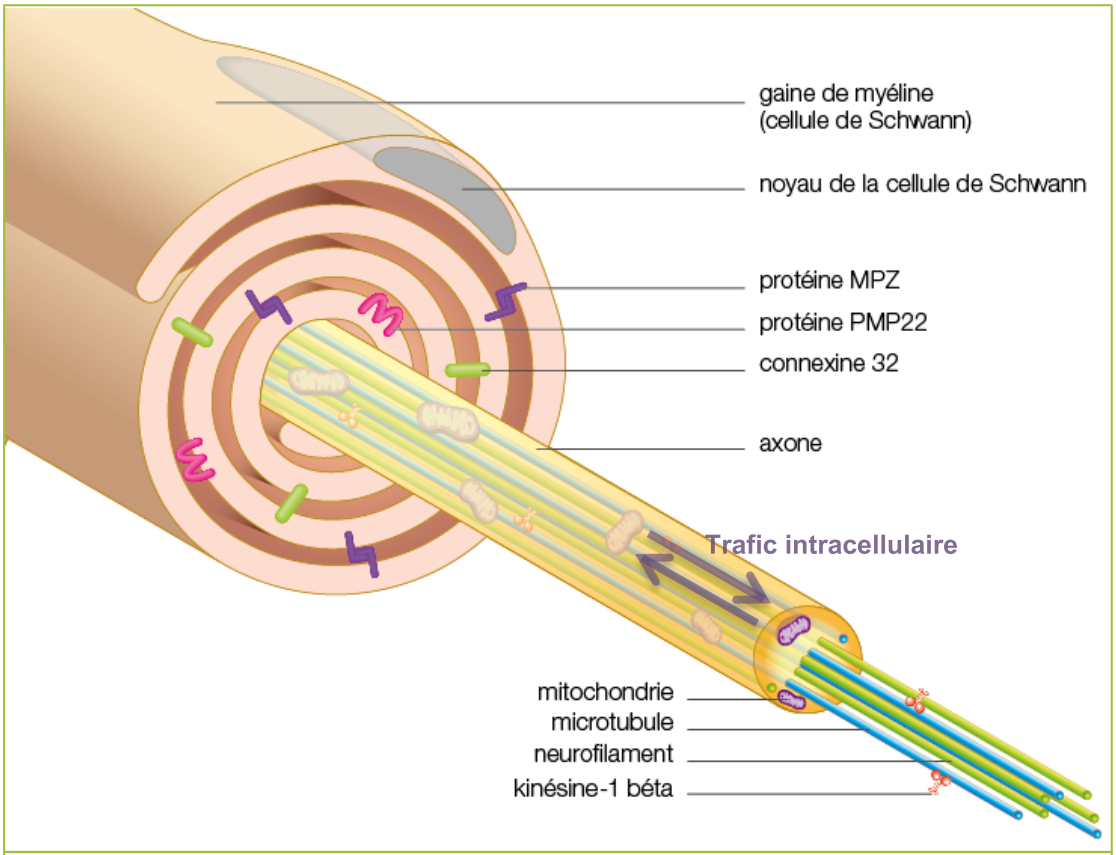
La protéine P0, codée par le gène *MPZ* (pour *myelin protein zero*), est la protéine la plus importante de la myéline, puisqu'elle représente 50% des protéines de la myéline. La protéine P0 est anormale dans la CMT1B, la CMT2I, la CMT2J et la DI-CMTD.
La protéine P0 est une protéine indispensable à la compaction et à la stabilité de la myéline car elle constitue un lien entre deux couches de myéline formées par les cellules de Schwann.

*La **différenciation cellulaire** est le processus biologique qui permet à une cellule souche de se spécialiser en un type de cellule particulier (cellule musculaire, cellule nerveuse, cellule du foie...).*

La protéine PMP22

La protéine de myéline périphérique 22 ou PMP22 est codée par le gène *PMP22*. Elle représente 2 à 5% des protéines de la myéline. Le rôle précis de la protéine PMP22 est encore mal connu mais des études suggèrent qu'elle intervient dans la croissance et la *différenciation* des cellules de Schwann.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES



Protéines absentes ou altérées dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth.
Les protéines en cause dans la CMT peuvent être des composants de la myéline (PMP22, MPZ et P0), des composants des axones impliqués dans la régulation du fonctionnement des mitochondries (mitofusine...) ou dans le trafic intracellulaire (kinésine-1 bêta)...

La protéine PMP22 est exprimée principalement dans le système nerveux périphérique mais on la retrouve également en petite quantité dans le système nerveux central (cerveau).

La connexine 32

La connexine 32 est une protéine retrouvée uniquement dans la myéline. Elle est codée par le gène *GJB1* (aussi appelé *Cx32*), qui, lorsqu'il présente des anomalies, entraine une CMTX1.
Les connexines 32 s'assemblent deux par deux pour constituer un canal entre deux couches de myéline qui permet le passage de molécules d'une couche de myéline à l'autre.
Dans la grande majorité des cas, les anomalies génétiques en cause affectent le fonctionnement du canal, ce qui désorganise la myéline et entraine une diminution de la vitesse de propagation de l'influx nerveux.

Des protéines de l'axone

Certaines protéines axonales sont impliquées dans une forme ou une autre de CMT :
- des protéines qui jouent un rôle dans la régulation du fonctionnement des mitochondries (comme la mitofusine 2, la protéine GDAP1…),
- des protéines qui interviennent dans le trafic intracellulaire (comme la dynamine 2, la kinésine-1 bêta…),
- d'autres protéines aux rôles variés (comme l'hexokinase 1, une enzyme qui participe à la transformation du glucose en énergie…).

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Des protéines impliquées dans la dynamique des mitochondries des cellules nerveuses

Les *mitochondries* sont les centrales énergétiques de la cellule qui assurent la production de l'essentiel de l'énergie directement utilisable par la cellule. Le nombre de mitochondries au sein d'une cellule est variable ; il est fonction des besoins en énergie de la cellule.
Les mitochondries subissent en permanence des fusions et des fissions (séparation en deux mitochondries) afin de former de nouvelles mitochondries, d'éliminer les mitochondries altérées et d'échanger du matériel et des informations entre elles. Ce mécanisme de fusion/fission est donc important pour la croissance des mitochondries, leur distribution et le maintien d'un réseau mitochondrial en bon état.
- Dans la CMT, les anomalies de la dynamique fusion/fission des mitochondries dans les neurones sont responsables d'une mauvaise transmission de l'influx nerveux et peuvent altérer la survie des neurones.

- Parmi les protéines qui interviennent dans la dynamique des mitochondries, **la mitofusine** (altérée dans la CMT2A) joue un rôle dans le processus de fusion des mitochondries en faisant le lien entre deux mitochondries pour leur permettre de s'accoler l'une à l'autre.

- La **protéine GDAP1** (altérée dans les CMT2H, CMT2K et CMT4A) joue un rôle dans la fission des mitochondries mais son rôle exact est encore mal connu.

Des protéines impliquées dans le trafic intracellulaire des cellules nerveuses

Le trafic intracellulaire est l'ensemble des mécanismes qui font circuler du matériel (protéines, vésicules, organites…) à l'intérieur d'une cellule.
Dans les neurones, le trafic intracellulaire est important pour la croissance, le remodelage et le maintien fonctionnel des axones.
Il est également nécessaire au processus de myélinisation en apportant les composants de la myéline aux cellules de Schwann.

Plusieurs protéines en cause dans différentes formes de CMT jouent un rôle dans le trafic intracellulaire des cellules nerveuses.

- La **dynamine 2** (CMT2M, DI-CMTB) régule la stabilité des microtubules qui participent au déplacement des vésicules à l'intérieur des cellules.
- La **kinésine-1 bêta** (CMT2A1) permet de transporter les mitochondries le long de des microtubules, dans l'axone.
- La **protéine LITAF** (CMT1C) est normalement retrouvée dans des vésicules qui participent au trafic intracellulaire (endosome, lysosome…). Lorsqu'elle est anormale, la protéine est délocalisée et retrouvée dans les mitochondries.

*Les **acides aminés** constituent une famille de petites molécules qui sont utilisées dans les cellules principalement pour fabriquer les protéines.*

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Des protéines impliquées dans la synthèse des protéines

Lors de la synthèse des protéines, les *acides aminés* sont assemblés les uns à la suite des autres pour fabriquer une protéine.
Les aminoacyl-ARNt synthétases sont les enzymes, qui permettent d'attacher un acide aminé à l'ARN de transfert correspondant.
Dans les CMT, certaines aminoacyl-ARNt synthétases sont anormales :
- la glycyl-ARNt synthetase (GARS),
- l'alanyl-ARNt synthetase (AARS),
- la methionyl-ARNt synthetase (MARS),
- la histidyl-ARNt synthetase (HARS),
- la tyrosyl-ARNt synthetase (YARS)
- la lysyl-ARNt synthetase (KARS).

*Une **mutation** est une modification du matériel génétique (ADN). Elle peut être spontanée ou induite par des agents extérieurs (agents dits "mutagènes" comme les radiations, certains produits toxiques…).*

Un grand nombre de gènes impliqués

La découverte des gènes impliqués dans la CMT s'est faite progressivement.

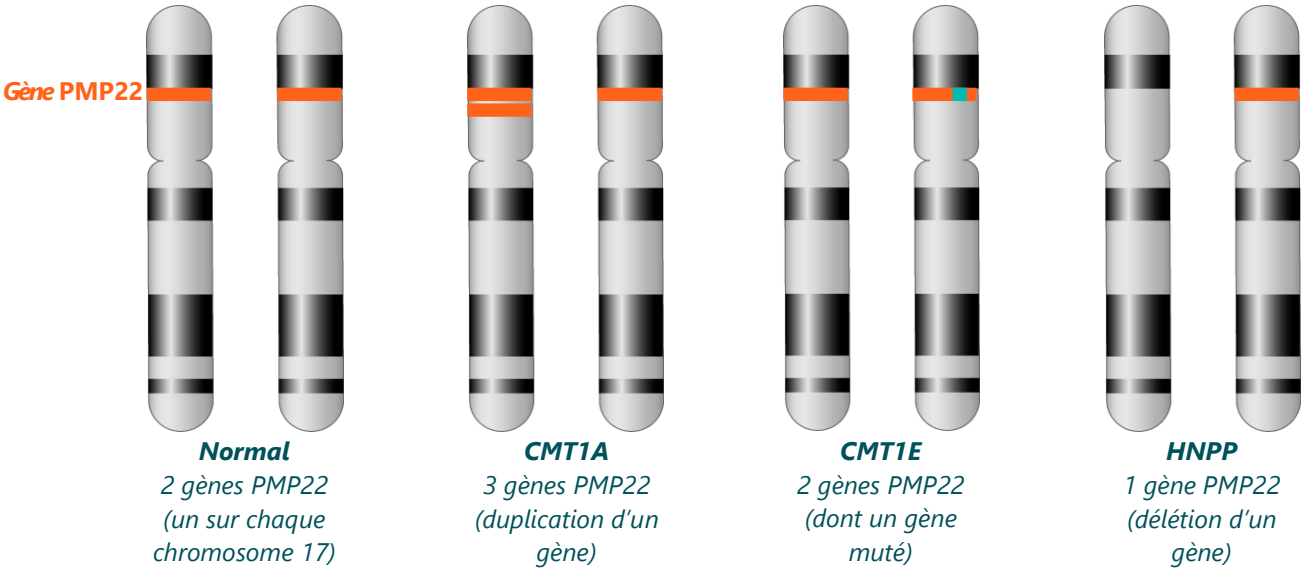
Le gène *PMP22*

C'est en 1992 que le 1er gène impliqué dans une CMT a été identifié : il s'agit du gène *PMP22* (localisé sur le chromosome 17) qui code la protéine PMP22.

- La CMT1A est liée à une duplication du gène *PMP22* : il y a un exemplaire du gène *PMP22* en plus, avec pour conséquence une plus forte production de la protéine PMP22 et un ralentissement de la vitesse de propagation de l'influx nerveux.
- Deux autres formes de maladie sont liées au gène *PMP22* :

- la CMT1E due à des *mutations* dans le gène *PMP22,* provoquant également un ralentissement de la vitesse de conduction de l'influx nerveux.
- la *neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression (HNPP)* ou *neuropathie tomaculaire* due à une *délétion* du gène *PMP22* (c'est-à-dire qu'il y a un exemplaire du gène *PMP22* en moins) ; la protéine PMP22 est alors produite en moindre quantité ce qui fragilise la gaine de myéline. Le nerf devient alors sensible à la compression mécanique prolongée.

*La **neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression (HNPP)** ou **neuropathie tomaculaire** se manifeste par des accès de paralysie et de fourmillements (paresthésies), voire d'insensibilité (anesthésie) dans le territoire d'un nerf (cubital, sciatique poplité externe, médian…), souvent secondaires à un traumatisme mineur ou à la compression prolongée de ce nerf. Ces accès régressent de façon complète dans la plupart des cas,*
Le traitement consiste à éviter les situations à risque de compressions nerveuses prolongées (maintien de positions en appui sur le coude, jambes croisées, à genoux…, plâtres compressifs…).



***Différentes anomalies du gène* PMP22.**
*Selon leur type, les anomalies du gène PMP22 entraînent différentes maladies : **duplication** dans la CMT1A, **mutation** dans la CMT1E et **délétion du gène** dans la neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression (HNPP).*

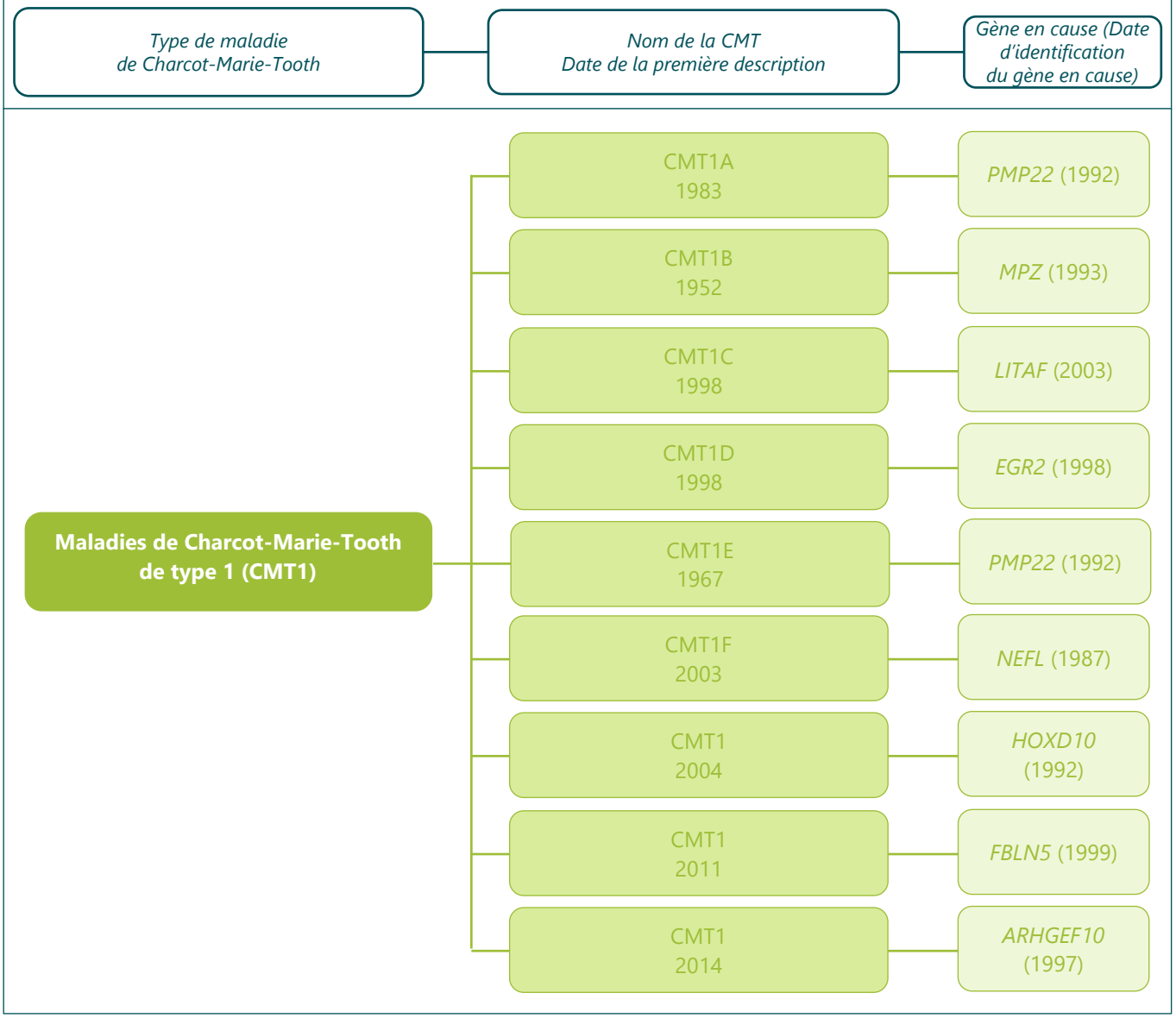
Plus de soixante-dix gènes identifiés

- En 1993, deux autres gènes ont été identifiés : le gène *MPZ* (localisé sur le chromosome 1) qui code la protéine P0 et le gène *GJB1* (localisé sur le chromosome X) qui code la connexine 32.
- Depuis, de nombreux gènes ont été identifiés comme étant impliqués dans l'apparition d'une forme de CMT. Même s'il en reste encore à découvrir, chaque année des chercheurs trouvent de nouveaux gènes impliqués dans la CMT. La liste des gènes impliqués dans la CMT est donc amenée à s'enrichir au fur et à mesure de la découverte de nouveaux gènes. Par exemple, dans la CMTX3, il n'y a pas de gène en cause connu mais une anomalie chromosomique a été récemment localisée au niveau du chromosome X (il s'agit d'une grande insertion d'un morceau du chromosome 8 dans la région q26.3-q27.3 du chromosome X).

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

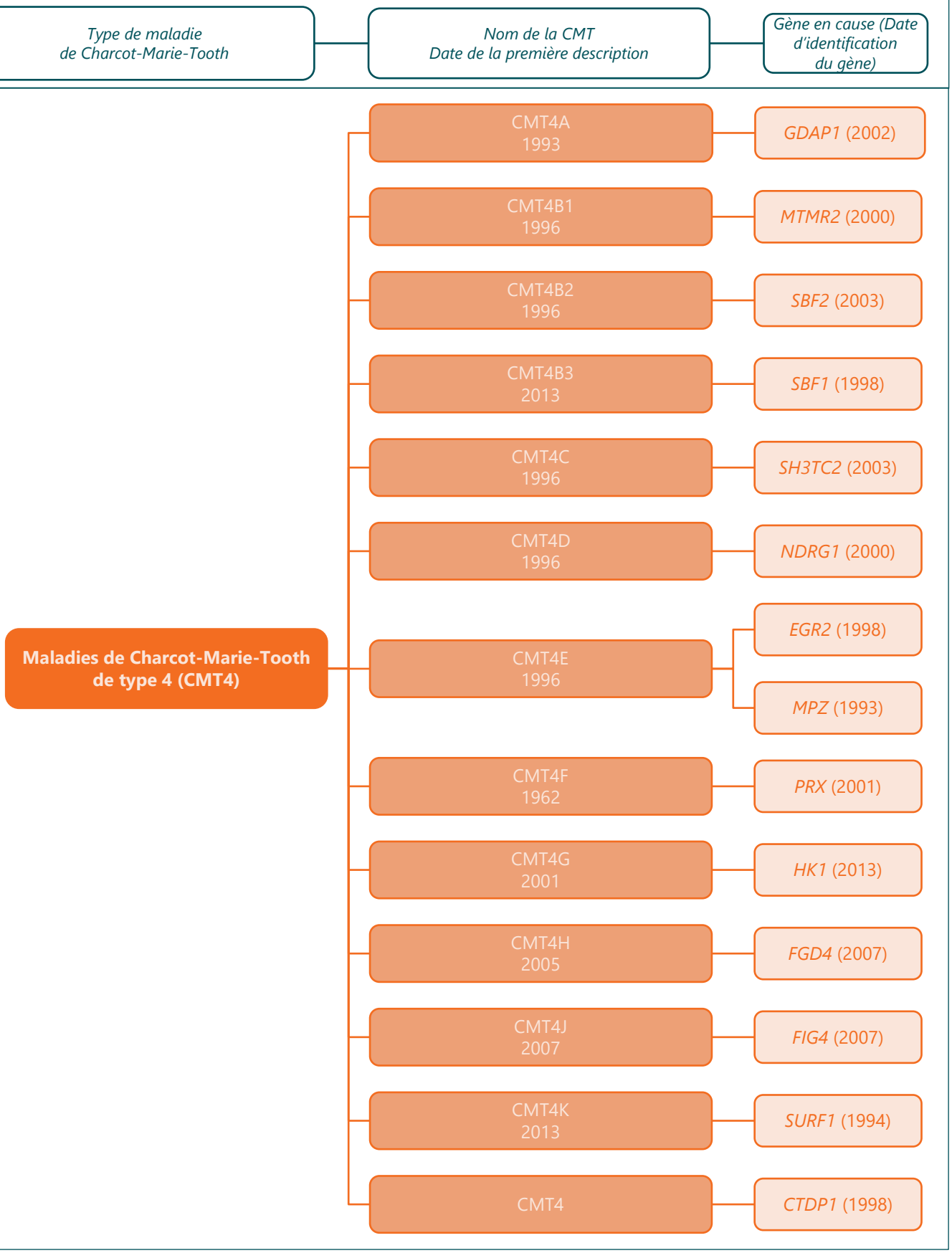
La maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1 (CMT1)

Les CMT1 sont des formes démyélinisantes de la maladie, qui se transmettent sur le mode autosomique dominant.



La maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 4 (CMT4)

Les CMT4 sont des formes démyélinisantes de la maladie, qui se transmettent sur le mode autosomique récessif.



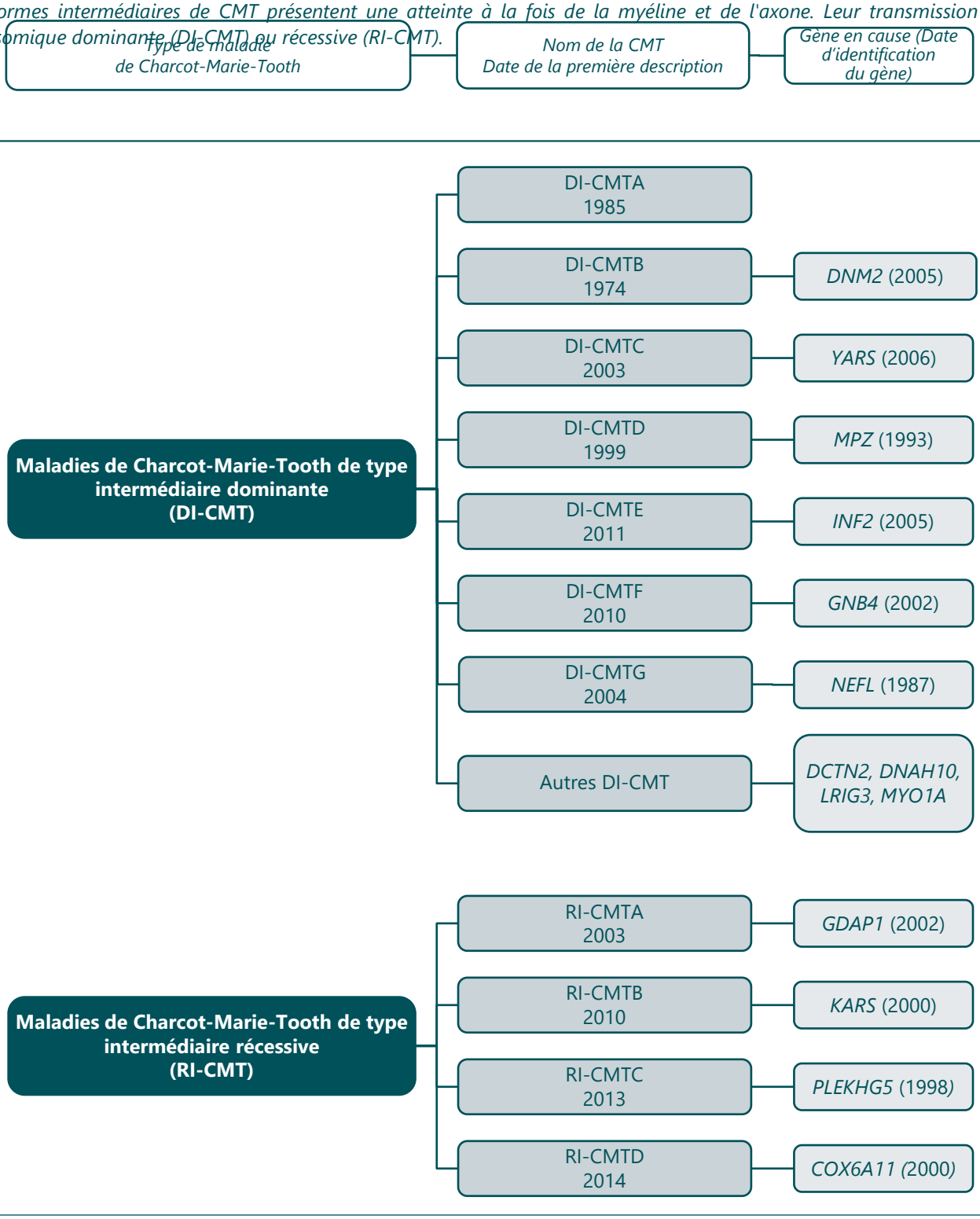
La maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2)

Formes axonales de la maladie, les CMT2 se transmettent sur le mode autosomique, récessif ou dominant.

Type de maladie de Charcot-Marie-Tooth	*Nom de la CMT (Date de la première description)*	*Gène en cause (Date d'identification du gène)*
Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2)	CMT2A1 (1993)	*KIF1B* (2001)
	CMT2A2 (2003)	*MFN2* (2004)
	CMT2B (1995)	*RAB7* (2003)
	CMT2B1 (1999)	*LMNA* (2002)
	CMT2B2 (2001)	*MED25* (2001)
	CMT2C (2000)	*TRPV4* (2009)
	CMT2CC (2016)	*NEFH* (1993)
	CMT2D (1996)	*GARS* (1994)
	CMT2E (2000)	*NEFL* (1987)
	CMT2F (2001)	*HSPB1* (1986)
	CMT2H (2001)	
	CMT2I (1998)	*MPZ* (1993)
	CMT2J (1999)	*MPZ* (1993)
	CMT2K (2003)	*GDAP1* (2002)
	CMT2L (2004)	*HSPB8* (2001)
	Autres CMT2	*BAG3, CHCHD10, DGAT2, ERG2, GAN, HINT1, MT-ATP6, PNKP, SGPL1, TFG, SACS, ATP1A1*
	CMT2M (2007)	*DNM2* (1995)
	CMT2N (2010)	*AARS* (1995)
	CMT2O (2011)	*DYNC1H1* (1993)
	CMT2P (2010)	*LRSAM1* (2003)
	CMT2Q (2012)	*DHTKD1* (2000)
	CMT2R (2013)	*TRIM2* (1998)
	CMT2S (2014)	*IGHMBP2* (1993)
	CMT2T (2016)	*MME* (1989)
	CMT2U (2013)	*MARS* (1984)
	CMT2V (2015)	*NAGLU* (1984)
	CMT2W (2013)	*HARS* (1995)
	CMT2X (2016)	*SPG11* (2001)
	CMT2Y 2014)	*VCP* (1995)
	CMT2Z (2016)	*MORC2* (1998)

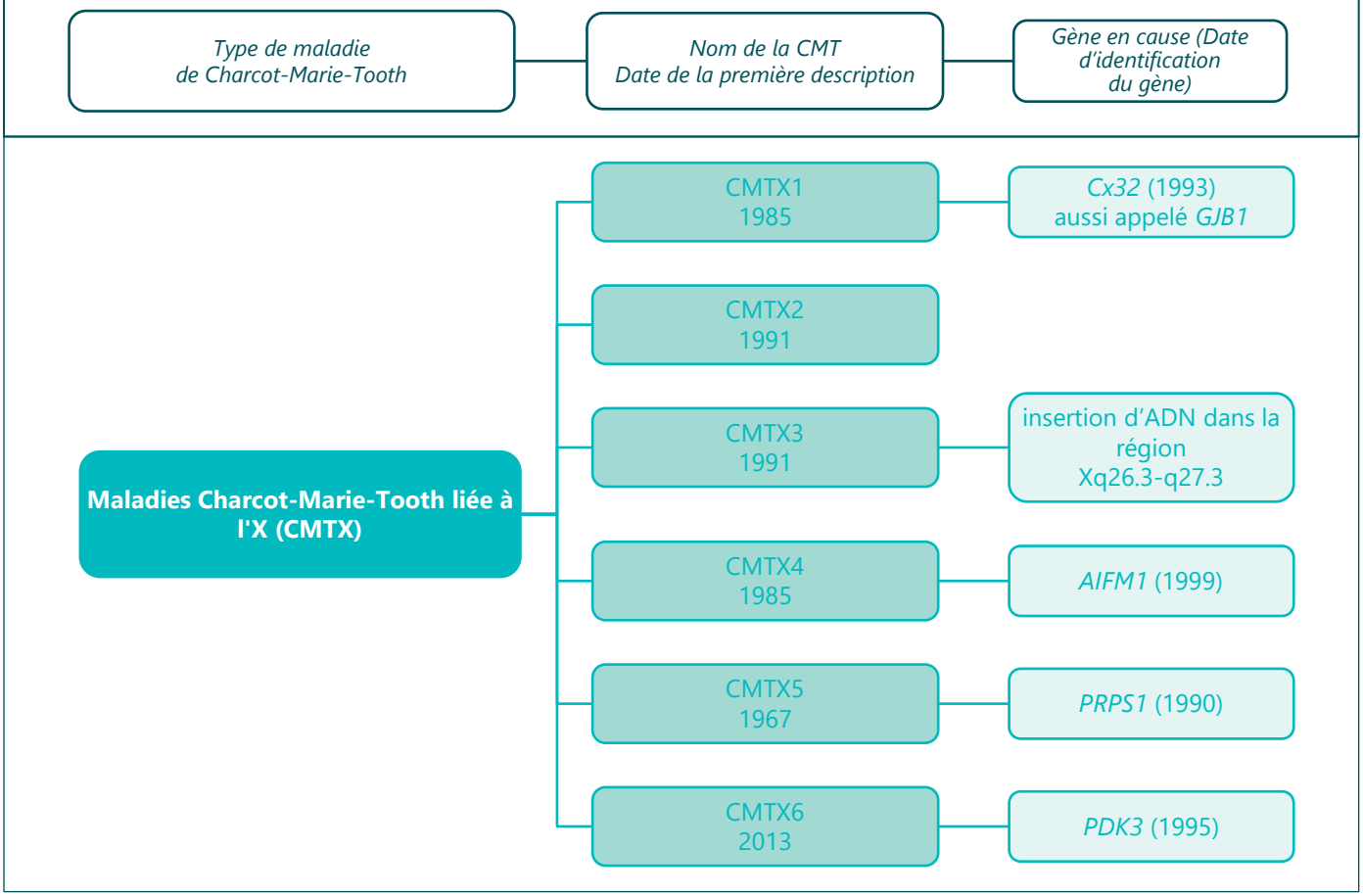
Les formes intermédiaires de maladie de Charcot-Marie-Tooth

Les formes intermédiaires de CMT présentent une atteinte à la fois de la myéline et de l'axone. Leur transmission est autosomique dominante (DI-CMT) ou récessive (RI-CMT).



La maladie de Charcot-Marie-Tooth liée à l'X (CMTX)

Les formes liées à l'X de CMT présentent une atteinte à la fois de la myéline et de l'axone. Leur transmission est généralement dominante liée à l'X ; de rares cas de transmission récessive liée à l'X ont été observés.



Où en est la recherche génétique dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth ?

Depuis l'identification du premier *gène* impliqué dans la CMT en 1992, le gène *PMP22*, plus de soixante-dix gènes ont été identifiés. Les médecins parlent d'hétérogénéité génétique.
Tous les modes de transmissions génétiques sont retrouvés dans la CMT.
▪ En France, les formes *dominantes* (CMT1, CMT2, CMTX1 et DI-CMT) concernent 90% des patients.
La CMT1A est la plus fréquente ; la CMTX1 est la deuxième plus fréquente. Les formes *autosomiques récessives* (CMT4 et RI-CMT) sont moins fréquentes.
▪ Depuis 1992, les techniques d'analyse génétique se sont développées et sont devenues de plus en plus précises pour identifier de nouveaux gènes en lien avec la CMT et mettre en évidence de nouvelles anomalies génétiques sur ces gènes, ce qui a conduit à l'identification de nouvelles formes de la maladie.

De nouvelles techniques d'analyse génétique

Les techniques d'analyse génétique qui se sont développées ces dernières années, comme la technique d'hybridation génomique comparative ou les techniques de séquençage dites de nouvelle génération (*Next Generation Sequencing* ou NGS), sont utilisées pour mettre en évidence de nouvelles anomalies dans des gènes déjà connus d'une forme de CMT et/ou d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans une CMT.
▪ La **technique d'hybridation génomique comparative** consiste à analyser tous les gènes connus dans la CMT sur une même *puce d'hybridation génomique comparative*. Cette puce détecte des anomalies de l'ADN sur l'ensemble des gènes (génome) : délétions, amplifications de l'ADN…
La technique d'hybridation génomique comparée a ainsi permis de mettre en évidence de nouvelles anomalies génétiques dans la CMT.
▪ De nouvelles **techniques de séquençage de nouvelle génération** ont été mises au point plus récemment. Plus rapides et plus précises, elles permettent de séquencer simultanément des centaines de gènes, voire l'*exome* ou le *génome* entier.

Des outils pour la recherche

Grâce à ces techniques, une quinzaine de nouveaux gènes impliqués dans différentes formes de CMT ont été identifiés ces trois dernières années :
- le gène *SPG11* dans la CMT2X,
- le gène *MORC2* dans la CMT2Z,
- le gène *ERG2* dans une forme de CMT2 alors qu'il est déjà connu pour être impliqué dans la CMT1D et CMT4E,
- les gènes *MME*, *CHCHD10*, *PNKP* et *DGAT2* dans différentes formes de CMT2,
- les gènes *DCTN2*, *DNAH10*, *LRIG3* et *MYO1A* dans différentes formes de CMT intermédiaire,
- le gène *NEFH* dans la CMT2CC,
- le gène *BAG3* dans une forme de CMT2,
- le gène *SACS* dans une forme axonale de CMT à début précoce,
- le gène *ATP1A1* dans une forme de CMT2 autosomique dominante.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

*Une **puce d'hybridation génomique comparative** (ou puce CGH) est un outil qui détecte des anomalies de l'ADN sur l'ensemble des gènes (génome).*

*L'**exome** est l'ensemble des exons du génome qui codent des protéines.*

*Le **génome** est l'ensemble des gènes d'un même organisme. Il contient toutes les instructions nécessaires au développement, au fonctionnement et à la reproduction des cellules et de l'organisme qu'elles constituent.
Le génome humain comporte environ 25 000 gènes.*

▪ Ces analyses génétiques étendues ne sont interprétables qu'à la lumière des observations cliniques. C'est notamment une analyse génétique couplée à une analyse clinique qui a permis d'identifier en 2016 des anomalies dans le gène *MORC2* responsable d'une CMT2Z.

Des outils pour le diagnostic

Ces techniques d'analyse génétique permettent de limiter les situations dans lesquelles le diagnostic génétique n'aboutit pas, sauf pour les cas *sporadiques* où le diagnostic génétique reste complexe.

*Une maladie **sporadique** est une maladie qui touche quelques personnes de façon éparse, par opposition aux maladies qui sévissent de façon constante dans une région (maladies endémiques) ou aux maladies qui touchent en même temps un grand nombre d'individus (maladies épidémiques) ou encore aux maladies qui touchent plusieurs membres d'une même famille (maladies génétiques héréditaires)*

▪ L'analyse des symptômes guide la recherche de gènes qui pourraient être impliqués dans la maladie.
▪ Chaque personne présente des différences au niveau de ses gènes lesquelles n'entrainent pas obligatoirement de maladie. Il faut donc identifier parmi ces différences génétiques lesquelles pourraient être en cause de la maladie.
Pour l'affirmer, il peut être très utile de pouvoir disposer, dans une famille, non seulement de l'ADN du malade mais aussi de l'ADN de membres de la famille qui présentent des manifestations cliniques de type CMT et de membres de la famille sans atteinte clinique.

La fréquence des différents gènes impliqués guide la démarche diagnostique

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Parmi les nombreux gènes impliqués dans la survenue d'une forme de CMT, certains sont fréquemment porteurs d'anomalies alors que d'autres n'ont été retrouvés que chez quelques personnes dans le monde.
Connaitre la fréquence de l'implication des différents gènes permet d'avoir une démarche diagnostique plus efficace et plus rapide.

▪ Une analyse génétique réalisée chez 17 880 personnes pour lesquelles a été effectuée une recherche d'anomalie dans 14 gènes impliqués dans la CMT (les gènes *PMP22*, *GJB1*, *MPZ*, *MFN2*, *SH3TC2*, *GDAP1*, *NEFL*, *LITAF*, *GARS*, *HSPB1*, *FIG4*, *EGR2*, *PRX* et *RAB7A)* a mis en évidence une anomalie génétique chez 18,5% d'entre elles. Dans 95% des causes génétiques de CMT identifiées, l'un des 4 gènes suivant était concerné : les gènes *PMP22* (CMT1A, CMT1E), *GJB1* (CMTX1), *MFN2* (CMT2A) ou *MPZ* (CMT1B, CMT2I, CMT2J, CMT DID). Il s'agit principalement de duplications (56,7%) et de délétions (21,9%) dans le gène *PMP22* et de mutations dans les gènes *GJB1* (6,7%), *MPZ* (5,3%) ou *MFN2* (4,3%).

▪ Dans la CMT, la recherche d'anomalie se fait d'abord dans les gènes les plus fréquemment impliqués : les gènes *PMP22* (CMT1A, CMT1E), *GJB1* (CMTX1), *MFN2* (CMT2A) ou *MPZ* (CMT1B, CMT2I, CMT2J, DI-CMTD).

Où en est la recherche fondamentale dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth ?

La connaissance des causes génétiques de la CMT permet d'étudier, sur des modèles de la maladie, les effets des anomalies génétiques ainsi que les processus perturbés dans la CMT. Ces étapes de compréhension des mécanismes moléculaires en jeu sont essentielles pour envisager de nouvelles pistes thérapeutiques. C'est ce qu'on appelle la recherche fondamentale. Elle se déroule dans des laboratoires, sur des *modèles cellulaires* ou *animaux* de la maladie, à la différence de la recherche clinique, qui se déroule à l'hôpital, auprès des malades. La recherche clinique s'appuie sur la recherche fondamentale pour définir les stratégies de diagnostic (analyses génétiques et moléculaires) et de traitement de la maladie (évaluation de candidat-médicament).

Développer des outils pour la recherche

Dans la CMT, des *modèles cellulaires* (*in vitro*) ou *animaux* (*in vivo*) qui reproduisent les anomalies génétiques et les altérations liées à la maladie ont été mis au point. Ces outils de recherche sont utilisés pour mieux comprendre les mécanismes pathologiques des différentes formes de CMT, pour comprendre le mode d'action d'un candidat-médicament, valider son efficacité et étudier sa toxicité avant de réaliser les études chez l'homme.

Modèles cellulaires

- Dans la CMT, les chercheurs travaillent sur des modèles cellulaires, tels que des cellules nerveuses (ou *motoneurones*), des cellules de Schwann.... Ces modèles cellulaires sont obtenus par la mise en culture de cellules qui proviennent de personnes atteintes de la maladie ou de cellules modifiées en laboratoire pour "mimer" la maladie.
- D'autres chercheurs ont mis au point des *cellules souches* pluripotentes induites (ou cellules iPS) à partir de *fibroblastes* ou de cellules de peau de personnes atteintes de CMT. Ces cellules "indifférenciées" peuvent s'auto-renouveler indéfiniment en culture et se différencier en n'importe quelles cellules spécialisées de l'organisme. Différenciées en cellules nerveuses, elles servent de modèles biologiques pour la CMT.

Modèles animaux

- La mouche présente les avantages d'être de petite taille et de se reproduire rapidement. Elle est utile pour tester les effets d'une molécule chimique en première approche. Plusieurs modèles de mouches (drosophile) présentant une anomalie dans les gènes *Rab7* (CMT2B), *Gars* (CMT2D), *Gdap1* (CMT2K) ou *Fig4* (CMT4J)... sont à l'étude en laboratoire.

- Le *poisson-zèbre* est un modèle animal couramment utilisé en laboratoire pour mieux comprendre la biologie du développement, la génétique, la formation des organes et le développement de maladies. Il présente les avantages d'une petite taille, d'une reproduction très facile, d'un développement rapide et d'une peau translucide qui laisse voir les organes. Des modèles de poisson zèbre liés à des anomalies dans les gènes *Mfn2* (CMT2A2), *Rab7* (CMT2B) ou *Dnm2* (DI-CMTB)... sont également étudiés par les chercheurs.

*Un **modèle cellulaire** permet d'étudier les mécanismes biologiques d'une maladie à partir de cellules cultivées en laboratoire qui reproduisent les caractéristiques de cette maladie. Ces cellules peuvent provenir de personnes atteintes par la maladie. Un modèle cellulaire permet aussi de tester les effets d'un traitement potentiel.*

*Un **modèle animal** est un animal qui reproduit les caractéristiques de la maladie (à la fois sur le plan génétique et sur le plan clinique) permettant l'étude des mécanismes de la maladie ou l'essai de traitements.*

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

*Les **cellules souches** possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches (auto-renouvellement) et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...).*

*Les **fibroblastes** sont les cellules du tissu conjonctif. Ils produisent les composés de la matrice extracellulaire (laminine, collagène...).*

▪ La grande majorité des modèles de souris étudiés ou utilisés en laboratoire concerne les formes de CMT1 (CMT1A, CMT1B...) qui sont les plus fréquentes (plus de 50% des cas de CMT).
Les souris modèles les plus utilisées sont les souris *Trembler* et *Trembler-J*, deux modèles spontanés de CMT1A liée à des anomalies dans le gène *PMP22*. La souris *Trembler-J* présente des signes cliniques plus sévères que la souris *Trembler*.
▪ Pour mieux comprendre les mécanismes de myélinisation, les chercheurs étudient aussi des modèles de souris qui présentent des défauts de myélinisation similaires à ceux observés dans la CMT démyélinisante.
▪ Il existe également des souris modèles de CMT2 (comme la CMT2A2 (gène *Mfn2*), la CMT2B1 (gène *Lmna*), la CMT2E (gène *Nefl*), la CMT2F (gène *Hspb21*) ; la CMT2Q (gène *Dhtkd1*)...) ou de CMT4 (comme la CMT4B1 (gène *Mtmr2)* ou la CMT4H (gène *Fgd4)...)*.

Élucider le rôle des protéines impliquées dans la CMT

On connait les principales fonctions de certaines *protéines* impliquées dans la CMT comme celles qui jouent un rôle dans la constitution de la *myéline*, dans le *transport intracellulaire*, ou encore dans le fonctionnement des *mitochondries*....
Pour d'autres protéines, les chercheurs savent qu'elles sont en cause dans la CMT, mais le mécanisme en jeu n'est pas identifié.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

*Les **amino-acyl synthétases** sont des enzymes qui permettent d'attacher un acide aminé (constituant des protéines) à l'ARN de transfert correspondant. Cela permet lors de la synthèse des protéines d'enchainer les acides aminés dans l'ordre qui convient pour fabriquer une protéine donnée.*

▪ Plusieurs formes de CMT sont liées à des protéines intervenant dans une étape de la synthèse des protéines, les *aminoacyl-ARNt synthétases*. Il y a au moins 6 formes :
- la CMT2D (liée au gène *GARS* qui code la glycyl-ARNt synthetase),
- la CMT2N (liée au gène *AARS* qui code l'alanyl-ARNt synthetase),
- la CMT2U (liée au gène *MARS* qui code la methionyl-ARNt synthetase),
- la CMT2W (liée au gène *HARS* qui code la histidyl-ARNt synthetase),
- la DI-CMTC (liée au gène *YARS* qui code la tyrosyl-ARNt synthetase)
- la RI-CMTB (liée au gène *KARS* qui code la lysyl-ARNt synthetase).

Pour étudier le rôle de ces aminoacyl-ARNt synthétases, les chercheurs ont mis au point plusieurs modèles animaux récapitulant les caractéristiques de ces formes de CMT associées à des anomalies dans un gène codant l'une de ces protéines.
▪ Les lamines A et C, codées par le gène *LMNA* (en cause dans la CMT2B1), participent à la formation d'un réseau fibreux tapissant la face interne du noyau de la cellule nécessaire au maintien et à la structure de ce noyau. Elles interagissent avec la *chromatine*, forme sous laquelle l'ADN est dans le noyau. Le rôle des lamines A/C est très étudié, notamment pour savoir si des anomalies de ces protéines peuvent modifier leurs interactions avec la chromatine et l'expression de gènes impliqués dans le développement du muscle ou du *système nerveux périphérique*.
▪ Les chercheurs étudient également le rôle des autres protéines dont on connait la fonction mais pas le mécanisme en jeu dans la survenue de la CMT.

Identifier les réseaux biologiques complexes en jeu

Habituellement, la protéine PMP22 interagit avec des partenaires protéiques qui eux-mêmes interagissent avec d'autres protéines, constituant ensemble un réseau biologique.
Dans la CMT1A, ce réseau biologique est perturbé. Des chercheurs ont mis au point un procédé permettant de reconstituer les perturbations du réseau biologique associées à la CMT1A. Ils ont ensuite pu identifier des composés qui ciblent spécifiquement ces perturbations et ainsi développer un candidat médicament, le PXT3003 dont l'efficacité est actuellement en cours d'évaluation chez l'Homme[3],

Étudier la structure de la myéline

Les formes démyélinisantes de CMT sont caractérisées par des anomalies de la myéline. Pour mieux comprendre les mécanismes en cause dans ces formes de CMT, les chercheurs étudient la structure de la myéline.

- C'est avec l'arrivée de **la microscopie électronique** à partir des années 1950 que les chercheurs ont pu mieux décrire la myéline. L'observation d'un axone myélinisé montre clairement l'empilement en spirale des couches de myéline autour de l'axone.

Myéline et axone d'un nerf périphérique humain normal. Microscopie électronique.
La myéline est composée de structures lamellaires concentriques très régulièrement compactées. Grossissement original x 100 000. (Photo : JM. Vallat)

- L'amélioration des **techniques d'analyse génétique et moléculaire** à partir des années 1990 a permis aux chercheurs d'étudier la composition protéique de la myéline. Il existe des différences au niveau de la myéline entre le système nerveux périphérique et le *système nerveux central*, qui pourraient expliquer les différentes atteintes possibles.

[3] Voir les essais du PXT3003 page 35.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

▪ Des **techniques d'évaluation de l'étanchéité électrique** de la myéline permettront de mieux comprendre comment les nerfs conduisent les signaux électriques et ce qu'il se passe lorsque la gaine de myéline est altérée.

Étudier les mitochondries

La dynamique des mitochondries

*Les **mitochondries** sont les centrales énergétiques de la cellule. Grâce à leur chaîne respiratoire, elles assurent la production de l'essentiel de l'énergie directement utilisable par la cellule.
Le nombre de mitochondries au sein d'une cellule est variable ; il est fonction des besoins de la cellule en énergie. Une fibre musculaire, très demandeuse en énergie, contient plusieurs milliers de mitochondries.*

L'étude des phénomènes de fission/fusion que subissent les *mitochondries* dans les neurones participe à la compréhension du fonctionnement des neurones.

Les neurones ajustent en permanence leur quantité de mitochondries en fonction de leurs besoins énergétiques. Cette quantité résulte de l'équilibre entre la fission (qui augmente leur nombre) et la fusion (qui diminue leur nombre) des mitochondries. Un déséquilibre dans ce processus altère la survie et le fonctionnement des neurones, en particulier la transmission de l'influx nerveux.

▪ L'étude de ces phénomènes contribue à expliquer le développement de maladies comme la CMT2A due à des anomalies de la mitofusine, protéine impliquée dans la fusion des mitochondries. Ces anomalies de la mitofusine empêchent, le plus souvent, la bonne fusion des mitochondries. Dans certains cas, elles peuvent, à l'inverse, entrainer une augmentation de la fusion des mitochondries.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Le stress oxydatif

*La **respiration cellulaire** est une suite de réactions chimiques qui, en présence d'oxygène, transforme les nutriments, comme le glucose ou des graisses, en énergie, gaz carbonique et eau. Les dernières étapes de la respiration cellulaire se déroulent au niveau de la chaîne respiratoire des mitochondries et aboutit à la production de molécules d'ATP, forme d'énergie directement utilisable par la cellule.*

Le *stress oxydatif* correspond à une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux libres, des molécules toxiques issues principalement de la *respiration cellulaire*. La constitution chimique de ces molécules fait qu'elles endommagent les cellules et l'ADN. C'est pourquoi il existe à l'état normal des processus de neutralisation des radicaux libres ainsi que des processus de réparation de l'ADN.

▪ La mitochondrie étant l'une des principales sources de production de radicaux libres, les chercheurs s'intéressent au stress oxydatif dans les mitochondries des neurones car il pourrait expliquer l'atteinte de la myéline ou de l'axone dans les formes de CMT liées à des anomalies mitochondriales.

Comprendre le trafic intracellulaire dans les cellules nerveuses

*Les **organites** constituent l'ensemble des éléments spécialisés pour une fonction particulière, délimités par une membrane et contenus dans le cytoplasme de la cellule (noyau, mitochondries, réticulum endoplasmique...)*

Le trafic intracellulaire, permet la circulation de matériel (protéines, vésicules, *organites*...) à l'intérieur d'une cellule. Il joue un rôle essentiel dans les cellules nerveuses qui ont la particularité, pour certaines, d'avoir des prolongements (*axones*) pouvant atteindre 1 mètre de long.
Un trafic intracellulaire performant est indispensable à la croissance et au bon fonctionnement de ces prolongements. Dans la CMT, ce sont les neurones les plus longs qui sont les plus fréquemment atteints (atteinte distale).

▪ Pour mieux comprendre le trafic intracellulaire des neurones, plusieurs techniques d'imagerie (microscopie à fluorescence, *live cell imaging*, vidéomicroscopie…) ont été mises au point.
Utilisées dans des modèles cellulaires mais aussi dans des petits modèles animaux comme la mouche (drosophile), le poisson zèbre et la souris, ces techniques permettent de visualiser et de suivre le transport au sein des axones, comme le mouvement de molécules ou d'organites le long des microtubules…

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Où en est la recherche clinique dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth ?

La recherche clinique dans la CMT permet de mieux décrire la façon dont la maladie se manifeste et dont elle évolue (étude d'*histoire naturelle* de la maladie), ainsi que l'impact de la prise en charge sur les symptômes de la maladie (étude observationnelle). Un autre aspect de la recherche clinique consiste à évaluer les effets d'un traitement potentiel dans une maladie (un candidat-médicament, un dispositif médical…) : ce sont les essais cliniques.

*Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle d'une maladie** est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.*

Des bases de données

Le développement de bases de données de patients permet d'effectuer un recensement (exhaustif en cas de registre) des personnes atteintes d'une maladie, de préciser l'histoire naturelle de celle-ci, d'établir des *corrélations génotype/phénotype*. Les bases de données permettent aussi d'étudier des groupes homogènes de patients et de faciliter le recrutement de patients dans des études ou des essais cliniques.

*Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie…). On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique de tel ou tel type et celle de telles ou telles manifestations d'une maladie génétique.*

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Les *gènes* impliqués dans les différentes formes de CMT sont mieux identifiés, mais il reste difficile de définir précisément un profil d'évolution clinique pour chaque anomalie génétique et d'établir des *corrélations génotype/phénotype*. En effet, à l'exception de la CMT1A qui est la forme de CMT la plus fréquente, le nombre de patients est faible pour la plupart des autres formes de la maladie. D'où la nécessité de mettre en place des *bases de données* de patients pour recueillir les données médico-scientifiques d'un plus grand nombre de personnes atteintes de CMT au cours du temps.

Une base de données française

Créée en 2015, la base de données neuropathies périphériques a pour objectif de collecter en France et en Suisse toutes les données cliniques et génétiques des personnes atteintes d'une forme de *neuropathie périphérique*, dont la CMT.
À ce jour, elle est opérationnelle dans 2 centres en France (Saint-Étienne et Créteil) et inclus les données de plus de 400 patients atteints de neuropathie périphérique. L'ouverture aux autres centres de référence Maladies neuromusculaires français se fait progressivement.

*Les **neuropathies périphériques** regroupent l'ensemble des maladies du nerf périphérique : des neuropathies héréditaires (maladie de Charcot-Marie-Tooth, neuropathies amyloïdes familiales…), des neuropathies métaboliques (formes rares de neuropathies diabétiques), des neuropathies dysimmunitaires (syndrome de Guillain-Barré, neuropathies démyélinisantes inflammatoires chroniques…), des neuropathies associées aux maladies systémiques rares…*

Base de données neuropathies périphériques Recueillir les données génétiques et cliniques de toutes les formes de neuropathies périphériques (soutenue par la Société Francophone du Nerf Périphérique)		
Statut	**Pays**	**Date de création**
Recrutement en cours	France, Suisse	2015
En avril 2018, plus de 400 patients atteints de neuropathie périphérique ont été inclus.		

Une base de données internationale

Débutée en 2010, cette base de données vise à recenser les données génétiques et cliniques de personnes atteintes de CMT1B, 2A, 4A et autres

CMT afin de mieux en décrire l'histoire naturelle, d'établir des corrélations génotype/phénotype, d'identifier des *marqueurs biologiques*...

Base de données CMT1B, 2A, 4A et autres CMT Recueillir les données cliniques et génétiques concernant ces maladies (Promoteur : *University of Iowa*)		
Statut	**Pays**	**Date de création**
Recrutement en cours	Australie, États-Unis, Italie, Royaume-Uni	Avril 2010

Trois autres études complémentaires à cette base de données dans les CMT1B, CMT2A, CMT4A, CMT4C et autres CMT, se déroulent actuellement, pour valider une échelle de mesure pédiatrique, mieux comprendre la génétique de la CMT et caractériser l'incapacité fonctionnelle due à la maladie.

Des études d'histoire naturelle

Les études d'*histoire naturelle* permettent de décrire l'évolution de la maladie au cours du temps. C'est un pré-requis important avant la mise en place d'essais cliniques.

Une évolution lente de la CMT1A et de la CMT2

Une équipe italienne a étudié l'histoire naturelle de la CMT1A et de la CMT2 sur 2 ans. L'évolution de ces formes de CMT était relativement lente : la force musculaire et la sensibilité des personnes atteintes de CMT1A ou de CMT2 ont légèrement diminué ; la capacité de marche des personnes atteintes de CMT2 est altérée.
Quant à la qualité de vie, elle est restée stable au cours de ces 2 années d'observation.

Histoire naturelle de CMT dans une population âgée de 3 à 20 ans

Une étude a été conduite en Australie dans le but de caractériser la sévérité de différentes formes de CMT chez 529 enfants et jeunes adultes atteints d'une CMT et âgés de 3 à 20 ans à l'aide d'une échelle de mesure pédiatrique qui évalue l'impact fonctionnel de la CMT, le *CMT Pediatric Scale (CMTPedS)*.
Dans cette étude, la forme la plus fréquente est la CMT1A (48,5%) suivie par la CMT2A (6%), la CMT1B (2,9%), la CMT4C (2,5%) et la CMTX1 (1,9%). Les symptômes les plus fréquents sont une instabilité de chevilles (52,3%), des chutes (42,3%) et une faiblesse des mains (41,5%).
L'atteinte fonctionnelle, mesurée par la CMTPedS, est moins sévère chez les personnes présentant une CMT1A ou une CMTX1 que chez ceux présentant une CMT1B, une CMT2A ou une CMT4C.

Étude observationnelle du système nerveux central dans la CMT1A

Bien qu'il n'y ait pas de signes d'atteinte du *système nerveux central* dans la CMT1A, des chercheurs se sont intéressés à l'existence possible de lésions dans le système nerveux central. Une IRM cérébrale réalisée chez 15 personnes atteintes de CMT1A a mis en évidence l'existence d'une démyélinisation de cellules nerveuses dans le cerveau.
Le processus de démyélinisation semble donc ne pas se cantonner aux nerfs périphériques. Des études sur un plus grand nombre de personnes sont néanmoins nécessaires pour confirmer ces résultats.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

*L'**échelle, de mesure pédiatrique** **CMT Pediatric Scale (CMTPedS)**, explore sept domaines (force, dextérité, sensation, marche, équilibre, puissance et endurance) et est basée sur 11 items. Elle est destinée à suivre l'évolution et à servir de critère de jugement pour les essais cliniques. Elle est facile à passer (en 25 minutes) et peut être utilisée dès l'âge de 3 ans. Elle a déjà été validée chez 172 personnes atteintes de CMT à travers le monde. Cette échelle est traduite en français*

*Le **système nerveux central** comprend l'encéphale (cerveau, cervelet, tronc cérébral) et son prolongement, la moelle épinière. Protégé par la boîte crânienne pour l'encéphale et la colonne vertébrale pour la moelle épinière), il analyse les informations sensorielles, programme le mouvement et transmet les ordres de contraction au muscle.*

Des marqueurs biologiques

*Un **marqueur biologique**, aussi appelé biomarqueur, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller l'évolution d'une maladie et l'efficacité de nouveaux traitements, que ces marqueurs soient physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque…) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine…).*

Pour suivre l'évolution d'une maladie qui progresse lentement, en particulier dans le cadre d'essais cliniques dont la durée est généralement courte, il est nécessaire de disposer de *marqueurs biologiques* de cette évolution.

Si certaines caractéristiques cliniques, biologiques, électrophysiologiques, permettent de caractériser une CMT, elles ne permettent pas toujours de suivre l'évolution de la maladie, soit parce que les anomalies évoluent lentement au cours du temps, soit parce que les techniques d'évaluation ne sont pas toujours assez précises pour détecter une évolution lente.

Dans la CMT, l'identification de nouveaux marqueurs biologiques va permettre de mieux suivre l'évolution de la maladie et/ou l'efficacité d'un traitement potentiel.

Modification du métabolisme lipidique

Une dérégulation de gènes intervenant dans le métabolisme lipidique a été mise en évidence dans le nerf sciatique et la biopsie cutanée de rats modèles de CMT1A. Ces gènes, qui s'expriment à un stade précoce du développement, sont prédictifs d'altérations cliniques d'apparition plus tardive.

À partir de prélèvements de peau de 46 personnes atteintes de CMT1A, les chercheurs ont identifié deux gènes du métabolisme dont l'expression est corrélée à la sévérité de la maladie.

Pour confirmer ces observations, une étude à plus grande échelle, financée par l'AFM-Téléthon, a été réalisée. L'analyse de 277 biopsies au terme d'un suivi de 2 ans a mis en évidence la variation de l'expression de ces deux gènes, alors que les mesures effectuées avec une échelle de mesure de sévérité de la CMT (la *Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Scale*) n'ont pas variées dans le même temps. Ainsi, ces deux gènes pourraient être de bons marqueurs biologiques de l'évolution de la CMT1A.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Recherche de marqueurs sanguins ou cutanés

- Deux études françaises, menées par la société Pharnext, visent à identifier de nouveaux marqueurs biologiques (marqueurs sanguins et/ou cutanés) chez des patients atteints de CMT1A. Des premiers résultats présentés au congrès international de la maladie de Charcot-Marie-Tooth et des neuropathies associées (Venise, 8-10 septembre 2016) ont mis en évidence deux nouveaux marqueurs sanguins. Ils devront être confirmés par une étude plus large.
- En 2017, une collaboration internationale impliquant l'Institut de Myologie (Paris) a identifié, à partir de biopsies cutanées de plus de 300 personnes atteintes de CMT1A, 5 marqueurs biologiques dont l'expression est corrélée à l'évolution mais aussi avec la sévérité de la maladie : les ARN messagers *GSTT2*, *CTSA*, *PPARG*, *CDA* et *ENPP1*.

Des outils d'évaluation clinique

Dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth, la grande variabilité des signes cliniques rend difficile la mise en place d'outils d'évaluation.

Certains outils d'évaluation clinique, comme l'ONLS (pour *Overall Neuropathy Limitations Scale*) qui évalue le retentissement de l'atteinte des muscles des bras et des jambes sur la réalisation de gestes du quotidien, sont utilisés comme critères d'évaluation dans les essais cliniques.

D'autres outils ont été mis au point afin de permettre aux patients eux-mêmes de recueillir les données (auto-évaluation, auto-questionnaire…). Les spécialistes cherchent à développer ou à améliorer ces outils pour qu'ils soient plus fiables, plus reproductibles et plus sensibles.

L'IRM musculaire

L'*imagerie par résonance magnétique* (IRM) musculaire représente un outil de mesure fiable et sensible chez les adultes atteints de CMT1A pour mesurer la répartition graisseuse dans les muscles.

- Une étude par IRM sur 12 mois a montré une augmentation de la quantité de graisse dans le muscle de personnes atteintes de CMT1A alors que cette quantité restait identique chez les personnes contrôles.

*L'**imagerie par résonance magnétique** ou **IRM** est une technique d'imagerie médicale indolore qui permet d'obtenir des images en coupe ou en volume d'un organe ou d'une région du corps humain. Pendant l'examen, la personne est allongée, immobile, sur un lit mobile qui coulisse dans un appareil cylindrique constitué d'un aimant très puissant. L'impression d'être enfermé, isolé, le bruit de la machine, la durée de l'examen peuvent cependant être un peu impressionnants.*

➤➤ Diagnostic des maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

L'échelle d'auto-évaluation CMTHI

Une échelle d'auto-évaluation appelée CMTHI (pour *Charcot-Marie-Tooth Health Index)* et composée de 18 thèmes a été récemment mise en place pour explorer la manière dont les atteintes (musculaires, diminution de la sensibilité, troubles de l'équilibre, diminution de la force…) retentissent sur la santé des personnes atteintes de CMT. Sa validité et sa fiabilité ont été mises en évidence dans une étude réalisée auprès de plus de 400 personnes atteintes de CMT.

Deux questionnaires sur le ressenti des patients à l'étude

Une étude est en cours aux États-Unis et au Royaume-Uni pour mettre au point et valider deux questionnaires sur le ressenti des personnes atteintes de CMT.

- L'un des questionnaires repose sur une échelle de sévérité du handicap dans la CMT pour savoir comment la maladie retentit sur la mobilité.
- L'autre repose sur un score fonctionnel évaluant les activités quotidiennes et l'état de santé général des répondants : difficultés à marcher, à manipuler des objets, à exercer une tâche ménagère, à rencontrer d'autres personnes, étudier, à travailler…

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Etude du ressenti des personnes atteintes de CMT
Développer de deux questionnaires d'évaluation des symptômes de la CMT
(Promoteur : *University of Iowa*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	415 (plus de 10 ans)	États-Unis Royaume-Uni	Étude transversale	Avril 2014 – Décembre 2018

Quelles sont les pistes thérapeutiques dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth ?

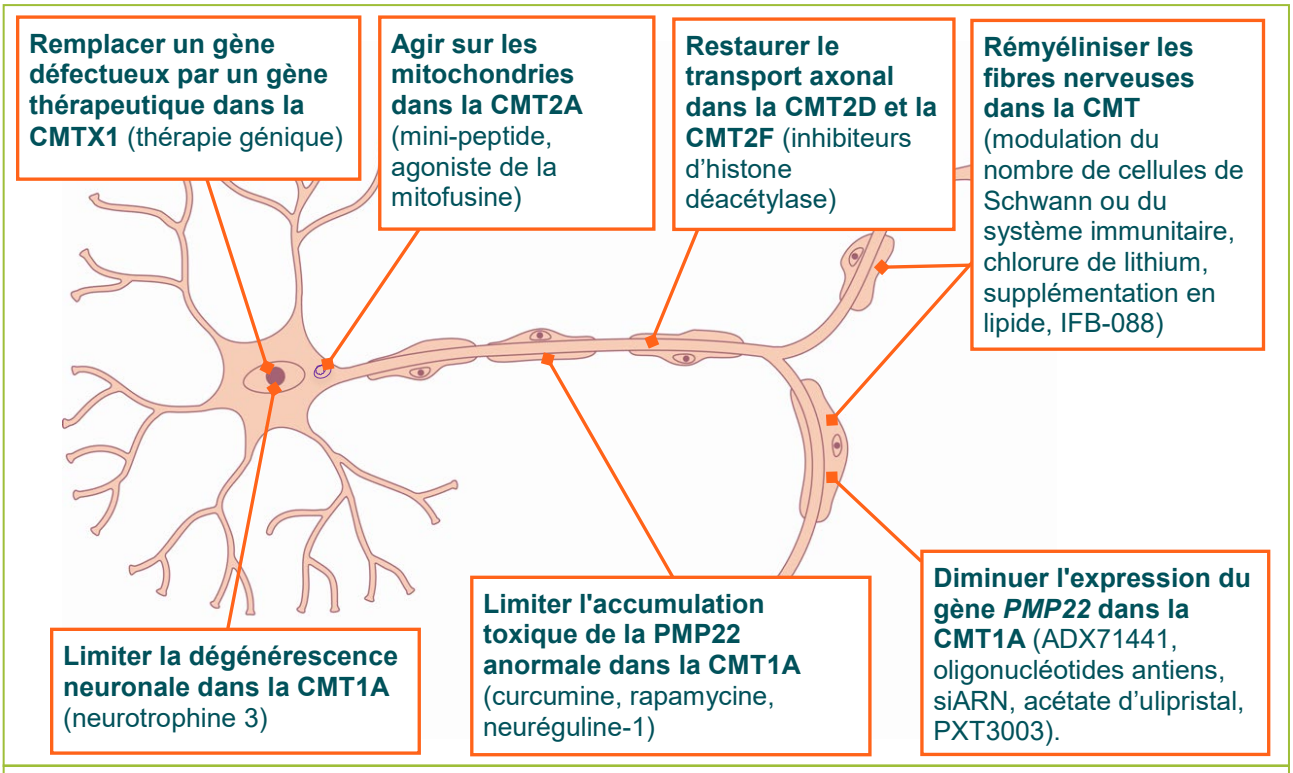
Le nombre important de *gènes* impliqués dans la CMT et l'hétérogénéité clinique de la maladie rendent la recherche de pistes thérapeutiques dans la CMT complexe.
Dans les CMT1, la CMT2F, la CMTX1, des pistes thérapeutiques sont étudiées sur des *modèles cellulaires* et *animaux* (recherche préclinique).
Dans la CMT1A, la forme la plus fréquente de CMT, des pistes thérapeutiques sont à l'étude sur des modèles cellulaires et animaux (recherche préclinique) ainsi que chez l'homme (recherche clinique).

*Les techniques **in vitro** (en latin : "dans le verre") sont, par opposition aux techniques in vivo (en latin : "dans le vivant") effectuées dans un récipient de laboratoire (autrefois en verre).*

*Les techniques **in vivo** (en latin : "dans le vivant") sont, par opposition aux techniques in vitro (en latin : "dans le verre") effectuées sur un organisme vivant (modèle cellulaire, modèle animal...).*

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

En quoi consiste la recherche préclinique ?
La recherche préclinique correspond à l'étude du comportement de candidats-médicaments dans des cellules en culture *(in vitro)* et des modèles animaux *(in vivo)*. C'est un préalable indispensable à l'administration d'un candidat-médicament chez l'homme.
Au cours de la phase préclinique du développement d'un candidat-médicament, les chercheurs étudient la **pharmacologie,** la **pharmacocinétique** et la **toxicologie** de la molécule : mécanismes d'action, propriétés physico-chimiques, devenir du composé dans l'organisme, organes ciblés, toxicité... La recherche préclinique permet ainsi de déterminer une première estimation de la dose, sans effet toxique, que l'on pourra administrer chez l'homme.
Ces données sont indispensables à la constitution du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du futur médicament auprès des agences règlementaires.



Pistes thérapeutiques à l'étude dans la CMT.
Plusieurs pistes thérapeutiques sont à l'étude dans différentes formes de CMT, certaines en laboratoire, d'autres chez des personnes atteintes de CMT.

Agir sur la démyélinisation des fibres nerveuses dans les CMT1

Une stratégie de recherche consiste à cibler des mécanismes thérapeutiques qui pourraient s'appliquer à plusieurs formes de CMT, comme la remyélinisation (réparation de la myéline) pour les formes de CMT démyélinisantes (CMT1).

Augmenter le nombre de cellules de Schwann

Puisque la gaine de myéline est constituée par des cellules de Schwann, une piste thérapeutique explore si l'augmentation du nombre de ces cellules peut favoriser la remyélinisation des fibres nerveuses.

- Des études sont en cours dans des souris modèles de CMT pour évaluer les effets sur la remyélinisation de l'implantation de cellules précurseurs de cellules de Schwann.

Protéger le motoneurone avec du chlorure de lithium

Le chlorure de lithium (utilisé comme traitement des troubles bipolaires) a montré des effets bénéfiques dans le processus de remyélinisation des nerfs.

- Des souris traitées par du chlorure de lithium présentent une gaine de myéline plus épaisse que les souris non traitées. Cet effet neuroprotecteur du chlorure de lithium pourrait avoir un intérêt dans les formes démyélinisantes de CMT.

Le chlorure de lithium doit cependant encore être testé dans le cadre d'essais cliniques pour évaluer son efficacité et son absence de toxicité dans ces formes de CMT chez l'homme.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Cibler le transport axonal dans la CMT2D et la CMT2F

En utilisant des molécules appelées inhibiteurs d'histone déacétylase, on peut améliorer le transport axonal dans les cellules. Ces molécules agissent sur des protéines, les *histones* lesquelles se lient à l'ADN pour l'aider à se replier et permettre l'expression de gènes cibles.

- Les modèles de souris de CMT2F (liée au gène *HSPB1*) présentent des anomalies du transport axonal. Le traitement de ces souris par des inhibiteurs d'histone déacétylase a permis de restaurer leur transport axonal et d'améliorer leurs signes cliniques.
- Les souris modèles de CMT2D (liée au gène *GARS*) présentent des défauts dans le transport axonal des mitochondries. Elles ont aussi des difficultés sensitives et motrices. Un traitement par inhibiteur d'histone déacétylase de ces souris améliore leurs manifestations cliniques.

*Les **histones** sont des petites protéines qui s'associent à l'ADN et qui jouent un rôle dans son repliement. C'est lorsque les histones sont « acétylées » que les gènes vont pouvoir s'exprimer.*

Agir sur les mitochondries dans la CMT2A

La mitofusine joue un rôle dans le processus de fusion des mitochondries. Dans la CMT2A, les anomalies de la mitofusine empêchent le plus souvent la bonne fusion des mitochondries et leur mobilité le long des axones des cellules nerveuses. Cela s'expliquerait par un changement de forme de la mitofusine passant d'une forme favorisant la fusion à une forme l'en empêchant.

- Des chercheurs ont mis au point une molécule (un mini-peptide) qui favorise la forme de la mitofusine permettant la fusion des mitochondries. Administrée dans un modèle cellulaire de CMT2A, cette molécule a permis de corriger les anomalies des mitochondries.

▪ Plus récemment, cette même équipe a mis au point un autre type de molécule qui, comme la mitofusine, favorise la fusion des mitochondries. Dans des cultures de neurones présentant des anomalies de la mitofusine, cette molécule améliore les anomalies des mitochondries. Dans des souris modèles de CMT2A, elle a également permis de corriger les anomalies des mitochondries et de restaurer leur mobilité le long des axones des cellules nerveuses.

Agir sur le système immunitaire dans la CMTX1

Dans la CMTX1, certaines cellules du système immunitaire sont présentes en forte quantité dans les nerfs périphériques et joueraient un rôle dans le processus de démyélinisation.

▪ Pour savoir si une action sur le système immunitaire pourrait améliorer la myélinisation des axones, les chercheurs ont mis au point une souris modèle de CMTX1, déficiente en connexine 32, et présentant aussi à un déficit immunitaire. Ces souris ont une dégénérescence de la myéline et des axones moins importante que les souris atteintes de CMTX1 avec un système immunitaire normal. Une approche thérapeutique pourrait ainsi consister à moduler le fonctionnement du système immunitaire pour diminuer la démyélinisation.

Remplacer le gène défectueux dans la CMTX1

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

La thérapie génique consiste à remplacer le gène défectueux ou manquant par un gène thérapeutique normal transporté à l'aide d'un vecteur (vecteur viral, vecteur synthétique…).

Dans la CMTX1, c'est le gène *GJB1* (aussi appelé *Cx32*) codant la connexine 32, qu'il faut apporter.

▪ L'injection d'un lentivirus transportant le gène *GJB1* dans le nerf sciatique d'une souris modèle de CMTX1 a entrainé l'expression de la connexine 32 dans les cellules de Schwann du nerf sciatique. Administrée à des souris âgées de 2 mois, juste avant le début de la démyélinisation, cette thérapie génique a réduit le nombre de fibres nerveuses anormalement myélinisées et l'inflammation qui en résulte.

▪ Le produit a été également injecté dans le liquide céphalo-rachidien (par voie intrathécale) de trois souris modèles de CMTX1 présentant différentes anomalies du gène *GJB1*. La thérapie génique n'a été efficace que dans un seul modèle. Ces résultats suggèrent que certaines anomalies du gène *GJB1* peuvent mettre en échec la thérapie génique, nécessitant de développer pour celles-ci d'autres pistes thérapeutiques.

Explorer des pistes thérapeutiques chez l'animal dans la CMT1A

Les pistes thérapeutiques dans la CMT1A visent différents niveaux :

- le gène *PMP22*, en diminuant son expression,
- les cellules de Schwann, en améliorant leur différenciation, en diminuant leur dégénérescence, en limitant l'accumulation toxique de la protéine PMP22 anormale,
- ou encore, les nerfs périphériques pour empêcher leur dégénérescence en utilisant des facteurs de croissance neuronale.

La curcumine

La curcumine, principal constituant du curcuma, est connue pour ses vertus antioxydante et anti-inflammatoire.

▪ L'administration de curcumine par voie orale à des souris *Trembler-J* (modèle de CMT1A) limite l'accumulation toxique de protéines PMP22 anormales. Cela entraine une diminution de la mortalité des cellules de Schwann, une augmentation du nombre et de la taille des axones myélinisés des nerfs sciatiques ainsi qu'une amélioration des performances motrices des souris.

La rapamycine

La rapamycine est un immunosuppresseur qui module l'*autophagie*. Elle réduit la formation d'agrégats de PMP22 et améliore la myélinisation de cellules de Schwann de souris modèles de CMT1A en culture.

▪ Administrée à des souris modèles de CMT1A, la rapamycine améliore la capacité de myélinisation des cellules de Schwann. En revanche, elle s'est avérée toxique pour les souris et n'a pas amélioré leur fonction locomotrice des souris.

*L'**autophagie** est un processus permettant à une cellule de dégrader une partie de son contenu.*

La neuréguline-1

La neuréguline-1 aurait la capacité de restaurer la *différenciation* des cellules de Schwann, perturbée dans la CMT1A.

▪ La *surexpression* de la neuréguline-1 dans des axones de jeunes souris modèles de CMT1A améliore la différenciation des cellules de Schwann et le développement des nerfs périphériques.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

L'ADX71441

L'ADX71441 est un produit développé par la société *Addex Therapeutics* qui réduit l'expression de PMP22 dans un modèle de souris atteinte de CMT1A. Il entraine également une augmentation du nombre d'axones myélinisés des nerfs périphériques et une amélioration de la force de préhension des souris modèles.

▪ Une collaboration entre la société *Addex Therapeutics* et la *Charcot-Marie-Tooth Association*, va permettre d'évaluer les effets de l'ADX71441 dans différents modèles de CMT1A.

Une supplémentation en lipide

La membrane de la gaine de myéline est principalement constituée de lipides lesquels participent à la croissance et au maintien de l'intégrité à long terme de la membrane de la myéline.

Dans la CMT1A, le métabolisme des lipides de la myéline est perturbé ce qui entraine une réduction de l'incorporation des lipides dans la membrane de la myéline.

▪ Dans des rats modèles de CMT1A, une supplémentation en lipide permet d'augmenter le nombre d'axones myélinisés et d'améliorer les manifestations cliniques.

Des inhibiteurs du gène *PMP22*

Deux équipes travaillent avec des petits ARN (siARN) ou des *oligonucléotides antisens* qui inhibent le gène *PMP22* :

▪ L'injection intrapéritonéale d'un de ces siARN à des souris *Trembler J,* un modèle spontané de CMT1A liée à des anomalies dans le gène *PMP22*, a permis d'améliorer significativement la fonction motrice, d'augmenter le volume musculaire et d'améliorer la myélinisation de ces souris *Trembler J*.

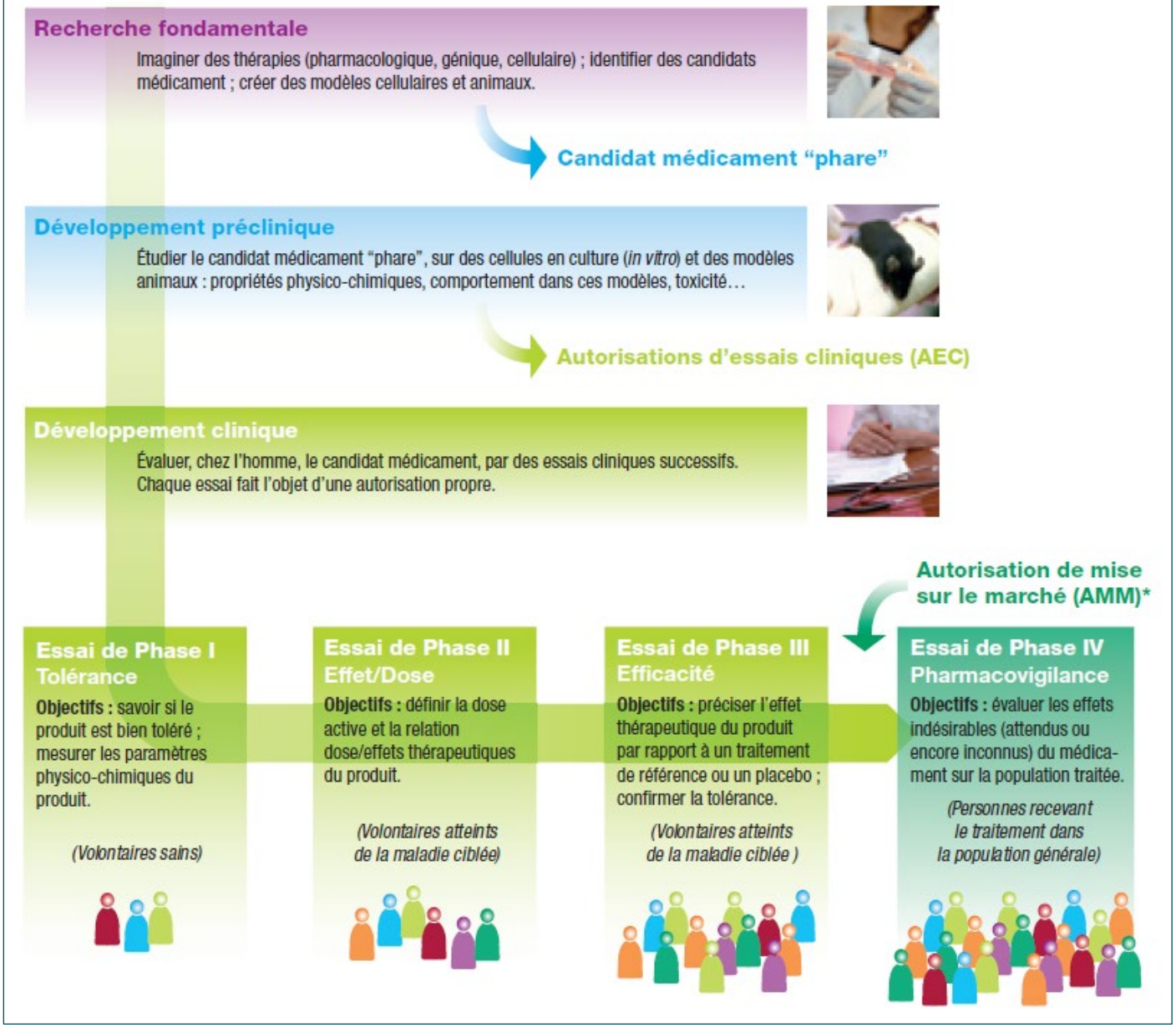
*Un **oligonucléotide antisens** est un fragment d'ARN, généralement synthétisé en laboratoire qui se lie spécifiquement à un ARN messager naturel (la séquence de l'oligonucléotide antisens est complémentaire de celle de l'ARN messager). Il peut ainsi modifier l'ARN messager (saut ou incorporation d'exon(s) en intervenant à l'étape de sa maturation (l'épissage).*

▪ L'injection d'un de ces oligonucléotides antisens à des souris modèles de CMT1A a amélioré leurs manifestations cliniques en diminuant la quantité de protéine PMP22.

Des molécules à l'essai chez l'homme

Les essais cliniques consistent à évaluer les effets d'un traitement potentiel (un candidat-médicament, un dispositif médical…) chez l'homme, dans le but de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans la maladie.

Les étapes du développement d'un médicament.
Il se passe plusieurs années (voire dizaine d'années) entre le moment où germe l'idée d'un traitement (pharmacologique, de thérapie cellulaire ou de thérapie génique) et celui de sa mise à disposition aux malades.
➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.



Différents candidats-médicaments font l'objet d'essais cliniques pour évaluer leur efficacité et leur sécurité d'utilisation chez des personnes atteintes de CMT. Certaines de ces molécules sont déjà disponibles dans le commerce, pour d'autres maladies. Si vous avez des questions sur l'opportunité de prendre ces molécules dans votre cas personnel, renseignez-vous auprès de votre médecin référent de la consultation spécialisée dans les maladies neuromusculaires.

Dans la CMT1A

Le PXT3003

Le PXT3003 est composé d'une association de faibles doses de trois produits déjà commercialisés (le baclofène, la naltrexone et le sorbitol), qui cible le réseau biologique perturbé dans la CMT1A.

- Des travaux soutenus par l'AFM-Téléthon ont montré chez des rats modèles de CMT1A que le PXT3003 diminue la production de la protéine PMP22 et améliore la myélinisation et les signes de la maladie.
- Un premier essai français multicentrique, de *phase II*, réalisé chez 80 personnes atteintes de CMT1A, a évalué les effets de 3 doses ("faible", "intermédiaire", "forte") de PXT3003 pendant 1 an. Publiés en 2014, les résultats ont montré que ce traitement a été bien toléré à toutes les doses testées. Seule la forte dose de PXT3003 a entrainé une amélioration de certains paramètres fonctionnels et électrophysiologiques après un an de traitement.
- Un essai international de *phase III* du PXT3003 contre *placebo*, l'essai PLEO-CMT, a démarré en décembre 2015, en France, en Europe, au Canada et aux États-Unis, afin de démontrer l'efficacité du PXT3003 et de déterminer la dose la plus efficace du produit sur un plus grand nombre de patients et pendant plus longtemps que lors de l'essai de phase II. En France, le coordinateur de l'essai est le Pr Shahram Attarian (CHU la Timone, Marseille).
- En octobre 2018, Pharnext a annoncé dans un communiqué de presse des résultats préliminaires de l'essai. Chez les personnes traitées avec la dose la plus élevée, le PXT3003 entraine une diminution moyenne statistiquement significative du *score ONLS* de 0,4 point par rapport à celles sous placebo, une réduction statistiquement significative de 0,5 seconde au test chronométré de marche sur 10 mètres et une bonne tolérance au traitement.

Essai de phase III dans la CMT1A : essai PLEO-CMT
Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité du PXT3003
(Promoteur : *Pharnext*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé. Essai en cours	323 (16 à 65 ans)	France, Allemagne, Belgique, Canada, Espagne, États-Unis, Pays-Bas, Royaume-Uni	15 mois	Décembre 2015 – Décembre 2018

WEB www.afm-telethon.fr/essai-pleo-cmt-pxt3003-dans-cmt-1a-6378

*Au cours d'un essai clinique de **phase II**, un médicament, dont il a été montré au préalable qu'il était bien toléré (au cours d'un essai de phase I) est administré à un groupe de malades dans le but de déterminer l'efficacité thérapeutique, les doses optimales et la sécurité du traitement (Quel est le mode d'administration et la dose maximale tolérée ?).*
➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

*Au cours d'un essai clinique de **phase III**, un médicament, pour lequel on a déterminé lors d'essais antérieurs l'innocuité et le dosage optimum (phase I et II), est administré à un grand groupe de malades, sur une longue durée, dans le but d'évaluer son efficacité thérapeutique en la comparant à celle d'un traitement de référence ou un placebo, de mettre en évidence les interactions indésirables et les effets secondaires à moyen terme. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.*
➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

*Le **score ONLS** (Overall Neuropathy Limitations Scale) évalue le retentissement de l'atteinte des muscles des bras et des jambes sur la réalisation de gestes du quotidien (difficultés pour tourner une clé dans une serrure, pour monter des escaliers...) : plus il est élevé et plus les conséquences de l'atteinte musculaire sont sévères.*

▪ L'essai PLEO-CMT est suivi d'une phase d'extension soit de 9 mois, soit de 24 mois au cours de laquelle tous les participants reçoivent du PXT3003.

Extension de l'essai PLEO-CMT Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité du PXT3003 à long terme (Promoteur : *Pharnext*)				
Statut	**Nombre de participants (âge)**	**Pays**	**Durée du suivi**	**Début - Fin**
Recrutement en cours	323 (16 à 65 ans)	France, Europe, Canada, États-Unis	9 ou 24 mois	Mars 2017 – Octobre 2019

▪ Les autorités de santé américaine (*Food and drug administration* ou FDA) et européenne (Agence européenne du médicament ou EMA) ont accordé le statut de *médicament orphelin* au PXT3003 dans le traitement de la CMT1A. Cette désignation s'applique à des « candidats-médicaments » (qui n'ont pas encore fait leur preuve d'efficacité) dans les maladies rares, dans le but de faciliter les différentes étapes de leur développement clinique.

*Un **médicament orphelin** est un candidat-médicament développé pour le traitement d'une maladie dite orpheline, c'est-à-dire une maladie rare. Pour les entreprises pharmaceutiques, le coût de mise sur le marché d'un produit préconisé dans une maladie rare ne serait pas couvert par les ventes attendues sur ce marché "restreint" du fait du peu de personnes concernées. C'est pourquoi, sous la pression des associations de maladies rares, une politique incitative économique a été mise en place pour encourager les entreprises pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments orphelins à destination des patients atteints de maladies rares et laissées pour compte.*
WEB www.eurordis.org/fr > Médicaments orphelins

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Une thérapie génique avec le gène de la neurotrophine 3

La neurotrophine 3 joue un rôle dans la croissance et la survie des cellules de Schwann.

▪ Dans des souris modèles de CMT1A, l'administration de neurotrophine 3 augmente la régénération des axones. Chez l'homme, elle s'est montrée moins efficace du fait de sa dégradation rapide dans le sang.

▪ Pour contourner cette difficulté, une piste consiste à apporter le gène de la neurotrophine 3 par thérapie génique à l'aide d'un *virus adéno-associé (AAV)* afin qu'elle soit secrétée plus durablement dans l'organisme.

L'efficacité de cette méthode à long terme (au moins 40 semaines) a été démontrée dans une souris modèle de CMT1A. Le taux sanguin de neurotrophine 3 obtenu a été suffisant pour améliorer la fonction des nerfs périphériques ainsi que la fonction motrice des souris. Ces améliorations ont concerné aussi bien la patte où a eu lieu l'injection que le membre opposé qui n'a pas reçu d'injection.

*Le **virus adéno-associé** (**AAV** pour adeno-associated virus) est un petit virus à ADN, qui peut infecter l'être humain. Toutefois, il ne provoque pas de maladie et n'entraine qu'une réponse immunitaire de défense modérée Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.*

▪ Aux États-Unis, un essai de thérapie génique visant à apporter le gène de la neurotrophine 3 est prévu chez 9 personnes atteintes de CMT1A.

Essai de phase I/II dans la CMT1A Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'injection intramusculaire du produit scAAV1.tMCK.NTF3 (Promoteur : *Nationwide Children's Hospital*)				
Statut	**Nombre de participants (âge)**	**Pays**	**Durée du suivi**	**Début - Fin**
Recrutement en cours	9 (de 15 à 35 ans)	États-Unis	2 ans	Octobre 2018 – Avril 2020

L'acétate d'ulipristal

Comme la progestérone augmente l'expression des gènes *MPZ* (CMT1B) et *PMP22* (CMT1A), les chercheurs se sont intéressés aux effets des antagonistes de la progestérone.

- Chez le rat modèle de CMT 1A, les anti-progestérones réduisent la synthèse de la protéine PMP22 et améliorent les symptômes de la maladie.

L'acétate d'ulipristal est un antagoniste de la progestérone déjà commercialisé (Ellaone®, Esmya®) comme contraceptif d'urgence et comme traitement des fibromes utérins.

- Démarré en octobre 2015, l'essai UPACOMT, visant à évaluer les effets de l'acétate d'ulipristal dans la CMT1A, a été arrêté prématurément en novembre 2017 suite à la survenue, en-dehors de cet essai, de quatre signalements européens d'atteintes hépatiques graves chez des patientes traitées par acétate d'ulipristal. Ces évènements ont conduit l'Agence européenne des médicaments (EMA) à engager une réévaluation du rapport bénéfice/risque du médicament Esmya® (acétate d'ulipristal) utilisé dans le traitement des fibromes utérins (tumeurs non cancéreuses de l'utérus) et à suspendre l'initiation et le renouvellement d'un traitement par acétate d'ulipristal chez de nouvelles patientes.

Compte-tenu des données actuelles, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a recommandé au promoteur de l'essai UPACOMT l'arrêt de la recherche.

L'IFB-088

L'IFB-088 (ou sephine 1) est une molécule qui intervient dans le contrôle du bon repliement de certaines protéines de la myéline. Elle n'intervient que lorsqu'un stress (mécanique, thermique, oxydatif...) entraine le mauvais repliement de ces protéines.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

- Des travaux précliniques ont montré que l'administration de séphine 1 à des souris modèles de CMT1A ou de CMT1B restaure leurs fonctions motrices.
- La société *Inflectis Bioscience* a annoncé en mai 2018 avoir reçu l'autorisation de démarrer un essai de phase I de l'IFB-088 chez 72 volontaires sains. Si les résultats de cet essai de phase I sont positifs, un essai de phase II sera mené chez des personnes atteintes de CMT (CMT1A et/ou CMT1B).
- Le candidat-médicament IFB-088, développé par *Inflectis Bioscience*, a reçu la désignation de *médicament orphelin* par les autorités de santé américaine (*Food and drug administration* ou FDA) et européenne (Agence européenne des médicaments ou EMA). Le développement de ce candidat-médicament (en préclinique et pour la phase I) est soutenu par l'AFM-Téléthon.

La vitamine C (acide ascorbique)

Des études chez la souris modèle de CMT1A avaient montré des effets positifs de la vitamine C (ou acide ascorbique) en laboratoire.

- Au cours de ces 10 dernières années, de nombreux essais cliniques évaluant les effets de la vitamine C ont été réalisés à travers le monde, dont un essai en France, soutenu par l'AFM-Téléthon, chez 179 participants.
- Aucune amélioration significative des paramètres étudiés (fonction motrice, vitesses de conduction nerveuse, force musculaire, périmètre de marche, qualité de vie...) n'a été constatée.

▪ Au vu de l'ensemble des résultats de ces essais, la vitamine C n'est donc pas préconisée dans le traitement de la CMT1A.

La mélatonine

La mélatonine présente des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes.

Prise pendant 6 mois par 3 enfants atteints de CMT1A âgées de 8 à 10 ans, la mélatonine a entrainé des effets bénéfiques au niveau cellulaire en réduisant le stress oxydatif et l'inflammation. Des études à plus grande échelle et à plus long terme sont toutefois nécessaires pour évaluer les effets de la mélatonine dans la CMT1A.

Dans la CMT1 et la CMTX : l'ACE-083

L'ACE-083 est un inhibiteur de facteurs de croissance, développé par le laboratoire *Acceleron*. Il se lie à la myostatine et à l'activine, deux inhibiteurs naturels de la croissance musculaire. *Acceleron* a conçu l'ACE-083 de telle sorte qu'il favorise la croissance musculaire spécifiquement dans les muscles dans lesquels la molécule aura été injectée. Il pourrait alors augmenter le volume et potentiellement la force musculaires dans des maladies où la perte musculaire est restreinte à un groupe de muscles particulier, comme dans la CMT.

▪ Des résultats préliminaires d'un essai de l'ACE-083 chez des volontaires sains ont montré une bonne tolérance du produit et une augmentation du volume musculaire proportionnelle à la dose.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

▪ Un essai de phase II de l'ACE-083 dans la CMT1 et la CMTX est en cours aux États-Unis.

▪ Des résultats préliminaires encourageants de la première partie de l'essai concernant 18 participants qui ont reçu une injection d'ACE-083 (une escalade de dose - 150 mg, 200 mg ou 240 mg - *en ouvert*) dans les muscles tibiaux antérieurs (toutes les 3 semaines pendant 3 mois), ont été présentés au Congrès annuel de la *Peripheral Nerve Society* (22-25 juillet 2018, Baltimore, USA) : l'ACE-083 permet d'augmenter le volume musculaire et de diminuer la quantité de graisse dans le muscle. Ces résultats positifs vont permettre le démarrage de la deuxième partie de l'essai, contre placebo, pour tester chez 40 participants la dose sélectionnée pendant 6 mois.

Essai de phase II
Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et le devenir dans l'organisme (pharmacocinétique) de l'ACE-083 dans la CMT1 et la CMTX
(Promoteur : *Acceleron Pharma*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	42 (plus de 18 ans)	États-Unis	141 jours	Juillet 2017 – Juillet 2019

Dans la CMT

Le FLX-787

Le FLX-787 est un composé développé par la société FLEX Pharma, qui vise à réduire la fréquence et la sévérité des crampes musculaires dans les maladies neurologiques.

▪ Démarré en octobre 2017, un essai de phase II visant à tester les effets d'une prise orale de FLX-787 pendant un mois chez 120 adultes atteints de CMT aux États-Unis a été arrêté en juin 2018 suite à des problèmes de tolérance du produit observé chez certains participants.

Le coenzyme Q10

Le coenzyme Q10 est une molécule anti-oxydante présente essentiellement dans les mitochondries. En améliorant le fonctionnement des mitochondries, une supplémentation en coenzyme Q10 pourrait réduire la faiblesse, la fatigue et la douleur dans la CMT.

▪ C'est dans ce but qu'un essai du coenzyme Q10 a été mené aux États-Unis chez 23 personnes atteintes de CMT ; les données cliniques sont en cours d'analyse.

Le modafinil

Comme le coenzyme Q, le modafinil pourrait agir sur la fatigue dans la CMT.

▪ La prise de modafinil, un psychostimulant indiqué dans le traitement de la narcolepsie, chez 4 personnes atteintes de CMT a réduit leur état de fatigue.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Comment est organisée la recherche dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth ?

Les équipes de recherche impliquées dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) sont concentrées dans les pays développés, notamment les États-Unis, la France, la Grande-Bretagne et l'Italie, sans oublier le Japon, l'Allemagne, l'Espagne ou encore l'Australie.
Le cas de la Belgique (et plus spécifiquement des chercheurs basés à Anvers) est un peu à part, car elle est très impliquée depuis des années dans le domaine de la cartographie génétique de la CMT, sans que la fréquence de la maladie y soit plus élevée qu'ailleurs.

Des rencontres internationales

*L'**European Neuromuscular Center (ENMC)** est une organisation internationale visant à soutenir la recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires. Il organise régulièrement des rencontres internationales (workshop ou atelier de travail en français) rassemblant scientifiques et cliniciens sur une thématique donnée.*
WEB *www.enmc.org/*

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

▪ Les chercheurs et cliniciens impliqués dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth se réunissent régulièrement lors d'ateliers de travail (*workshops*) spécifiques organisés par l'*European Neuromuscular Center* (ENMC). Ces ateliers qui réunissent un nombre réduit de participants (une vingtaine environ) permettent des échanges denses et fructueux en termes de projets collaboratifs.
Depuis 15 ans, 6 ateliers de travail ENMC concernant la CMT ont été organisés et ont portés sur :
- la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (avril 2005),
- les critères d'évaluation et les essais cliniques dans la CMT (septembre 2009),
- les études précliniques sur des modèles animaux de CMT (mai 2011),
- les maladies neuromusculaires liées à des défauts de fusion/fission des mitochondries ; mécanismes moléculaires et stratégies thérapeutiques (avril 2013),
- Le dernier atelier de travail ENMC intitulé « Chirurgie du pied dans la CMT » s'est déroulé en juin 2016. Il a été l'occasion de faire le point sur les différentes techniques de chirurgie du pied utilisées pour traiter les déformations du pied des personnes atteintes de CMT. Les discussions ont aussi portées sur le meilleur moment pour opérer, le type de chirurgie et le protocole de suivi des patients ayant recours à une chirurgie du pied.

▪ Le premier congrès international consacré à la CMT2A s'est déroulé à Milan (Italie) en avril 2014. Il avait pour but de présenter les dernières avancées de la recherche dans la CMT2A et de promouvoir de potentielles collaborations scientifiques internationales.

▪ Le congrès biennal de la *Peripheral Nerve Society* inclut un meeting sur la CMT. La dernière édition s'est déroulée du 22 au 25 juillet 2018 à Baltimore (États-Unis).

▪ Le « Congrès international de la Maladie de Charcot-Marie-Tooth et des Neuropathies associées » réunit régulièrement cliniciens et chercheurs spécialisé dans ce domaine.
La 6e édition a eu lieu du 8 au 10 septembre 2016 à Venise. À cette occasion, une nouvelle classification des différentes formes de CMT a été proposée à la communauté scientifique. Elle repose sur 3 paramètres :

- le **mode de transmission** de la forme de CMT : autosomique dominant (AD), autosomique récessif (AR), lié à l'X (XL), sporadique (Spo) ;
- l'**atteinte nerveuse** : « De » pour démyélinisante, « Ax » pour axonale et « In » pour intermédiaire ;
- le **nom du gène en cause** (avec l'intitulé « inconnu » pour un gène encore inconnu).

Ainsi, la CMT1A deviendrait « AD-CMT(De)-*PMP22* ».
Afin de connaitre l'avis de la communauté scientifique sur cette proposition de classification, un questionnaire a été envoyé à 300 experts de la CMT du monde entier. Sur les 107 qui ont répondu, 65% considèrent qu'une simplification de la classification actuelle est nécessaire.
Si la proposition de la nouvelle classification a été bien reçue par la communauté scientifique, elle doit encore être discutée et travaillée en petits groupes d'experts.

▪ La *Charcot-Marie-Tooth Association* organise également chaque année une à deux conférences pour les personnes concernées par la CMT qui leur permettent d'obtenir des informations récentes sur la recherche et la prise en charge de la CMT.
La dernière a eu lieu le 16 juin 2018 à New York (États-Unis).

▪ La thématique de la maladie de Charcot-Marie-Tooth est régulièrement abordée dans les congrès internationaux plus "généralistes" (congrès nationaux ou internationaux de neurologie, de génétique, notamment en Amérique du Nord, congrès scientifiques AFM-Téléthon…). De manière générale, la recherche sur la maladie de Charcot-Marie-Tooth s'intègre dans celle, plus vaste, dédiée aux neurosciences.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

En France

▪ L'AFM-Téléthon organise tous les 3 ou 4 ans un colloque international dédié aux maladies neuromusculaires sur 3 ou 4 jours au cours desquels des experts scientifiques et médicaux du monde entier présentent leur travaux, échangent, nouent des relations de travail, établissent des collaborations...
Myology 2016, la 5e édition du congrès international de myologie organisé par l'AFM-Téléthon, a eu lieu à Lyon du 14 au 18 mars 2016. Une matinée a été consacrée aux neuropathies périphériques et en particulier à la CMT.
Les chercheurs ont échangé sur les gènes codant les protéines de choc thermique, dont plusieurs sont impliquées dans des formes de CMT, sur la nécessité de trouver des *marqueurs biologiques* pertinents pour les essais cliniques, ainsi que sur les nouvelles molécules à l'étude dans la CMT, comme IFB-088 (ou sephine 1) dans la CMT1B et la CMT1A.
La prochaine édition se déroulera du 25 au 28 mars 2019 à Bordeaux.
WEB www.myology2019.org/

▪ La Société Francophone du Nerf Périphérique (ou SFNP) est une société dont le but est de promouvoir l'étude du nerf périphérique (aspects médicaux, biologiques…), de favoriser les collaborations, d'organiser des congrès… Elle a également participé à la mise en place de la base de données neuropathies périphériques.
Elle organise chaque année des journées d'information clinique et scientifique. Les 21èmes journées de la SFNP ont eu lieu les 26 et 27 janvier

2018 à Paris. Cela a été l'occasion d'échanger sur les avancées concernant les maladies du système nerveux périphérique, y compris la CMT. Les prochaines journées auront lieu les 8 et 9 février 2019 et comporteront une session consacrée à la CMT.
WEB www.societedunerfperipherique.org/

▪ Des réunions de recherche translationnelle sur les neuropathies périphériques sont organisées chaque année par le Centre de Référence Neuropathies Périphériques Rares de Limoges.
La prochaine réunion, consacrée à l'axone, se déroulera le 13 juin 2019 à l'Institut de Myologie.

▪ Au sein de l'AFM-Téléthon, le Groupe de Réflexion et d'Actions dédié à la maladie de Charcot-Marie-Tooth (GRAC) réunit chercheurs, professionnels impliqués dans la prise en charge de la maladie de Charcot-Marie-Tooth et des représentants de l'association CMT-France. Son objectif est d'accélérer la recherche dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth.
WEB www.afm-telethon.fr

▪ L'assemblée générale annuelle de l'association CMT-France est l'occasion de faire partager les avancées de la recherche à un public plus large.
Le dernier congrès national de l'association CMT-France s'est tenu le 24 mars 2018 à Saint-Étienne. Plus de 200 personnes étaient présentes. Cela a été l'occasion notamment de présenter la base de données neuropathies périphériques et de faire un point sur les essais en cours dans la CMT.
WEB http://www.cmt-france.org/

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Des financements institutionnels et associatifs

Les équipes de recherche financent habituellement leurs projets grâce à des subventions et bourses obtenues auprès d'organismes nationaux ou européens (INSERM, CNRS…) mais aussi des associations de malades.

▪ En France, l'appel à projets scientifiques de l'AFM-Téléthon joue un rôle prépondérant tout comme la *Muscular Dystrophy Association* (MDA) et la *Charcot-Marie-Tooth-Association* en Amérique du Nord.
WEB www.mda.org/
WEB www.cmtausa.org/

Comment participer à la recherche ?

Dans l'état actuel des connaissances, les chercheurs ont surtout besoin d'ADN, de cellules et d'échantillons de muscles et de nerfs prélevés chez des personnes atteintes de maladie de Charcot-Marie-Tooth pour continuer à étudier les différents mécanismes en jeu dans ces maladies. Les fragments de peau peuvent également s'avérer utiles.
Une autre façon de participer à la recherche est de participer à des études ou à des essais cliniques.

Don d'ADN (par une prise de sang), de peau, de muscle

Ces prélèvements sont utilisés par des équipes de recherche pour étudier les mécanismes de la maladie ou tester de nouvelles pistes thérapeutiques.

Faire un don de tissu en pratique
A l'occasion d'une intervention chirurgicale dont vous avez besoin ou lors d'une biopsie, vous pouvez, si vous le souhaitez profiter de cette occasion pour faire don de tissu à Myobank AFM-Téléthon / Institut de Myologie.
Pour ce faire, parlez-en à votre chirurgien, et celui-ci, ou vous-même, informe Myobank par téléphone au ☏ 01 42 17 74 63 / 01 42 17 75 06 ou par e-mail à l'adresse myobank-afm@institut-myologie.org. Myobank se met alors en contact avec le médecin pour organiser, dans des conditions réglementaires et sanitaires strictes, le recueil et le stockage du matériel biologique (tissus, cellules, ADN), ainsi que son acheminement vers les équipes de recherche qui en font la demande.

Myobank-AFM-Téléthon / Institut de Myologie *est une banque de tissus pour la recherche qui a été créée par l'AFM-Téléthon pour recueillir et conserver des prélèvements de tissus (muscle, peau...) et les acheminer vers des équipes de recherche qui travaillent dans le domaine des maladies rares.*
➤➤ ADN, cellules, tissus... des banques pour la recherche, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon
WEB www.institut-myologie.org/ > Recherche > Banque de Tissus MYOBANK-AFM de l'Institut de Myologie

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Grâce à un suivi par le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires

En vous faisant régulièrement suivre par le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires, vous pourrez alors être facilement identifié si vous souhaitez être candidat à un essai clinique ou participer à la base de données de patients atteints de CMT.
Le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires est structuré, depuis 2014, en une *filière de soins maladies rares neuromusculaires* appelée *FILNEMUS*. Au sein de FILNEMUS, certaines de ces consultations sont labellisées « centres de référence » compte tenu de l'importance de leur activité dans le domaine des maladies neuromusculaires tant sur le plan du diagnostic et de la prise en charge que sur le plan de la recherche clinique.
Ce réseau de consultations spécialisées travaille, souvent sous l'impulsion et avec le soutien de l'AFM-Téléthon, à élaborer des recommandations à la fois pour l'établissement du diagnostic mais aussi pour les bonnes pratiques de suivi, afin d'assurer le plus de cohérence possible entre les différents centres.

La ***Filière de santé maladies rares neuromusculaires FILNEMUS*** *anime, coordonne et favorise les échanges entre les acteurs participant au diagnostic, à la prise en charge et à la recherche dans les maladies neuromusculaires (centres de références et centres de compétences, laboratoires de diagnostic, équipes de recherche, associations de personnes concernées...). Elle a été créée en février 2014, dans le cadre du deuxième Plan National Maladies Rares 2011-2014.*
WEB www.filnemus.fr
➤➤ Organisation des soins et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

Où trouver une consultation spécialisée dans les maladies neuromusculaires en pratique

Les coordonnées de la consultation spécialisée dans les maladies neuromusculaires de votre région sont disponibles sur le site internet de l'AFM-Téléthon : **WEB** www.afm-telethon.fr/services-proximite-aux-malades ou sur celui de Filnemus : **WEB** www.filnemus.fr.
Vous pouvez les obtenir aussi en téléphonant à l'Accueil Familles AFM-Téléthon ☏ 01 69 47 11 78 ou auprès d'un Service Régional de l'AFM-Téléthon ou auprès de l'association CMT-France ☏ 07 88 28 23 60.

Comment savoir s'il y a des essais cliniques en cours ou en préparation auxquels je pourrais participer ? A qui dois-je m'adresser pour participer à un essai ?

▪ Le site internet de l'AFM-Téléthon publie
- un panorama des essais cliniques en cours en France dans les maladies neuromusculaires :
WEB www.afm-telethon.fr>Médecin/Chercheur>Recherche clinique
- la liste des essais financés par l'AFM-Téléthon en préparation et en cours : **WEB** www.afm-telethon.fr>Guérir>Essais

▪ Le site internet de l'association CMT France contient une rubrique « Essais cliniques et protocoles » :
WEB www.cmt-france.org/Essais-cliniques-et-protocoles

▪ En France les consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires, organisées en réseau, sont les premières impliquées dans le recrutement de malades atteints de maladies neuromusculaires pour des essais cliniques. Le mieux est donc d'être régulièrement suivi par une de ces consultations.

▪ Le site Orphanet, serveur d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins, répertorie des projets de recherche et des essais cliniques ayant lieu en Europe dans le domaine des maladies rares.
WEB www.orphanet.fr > Recherche essais cliniques

Participer à une étude clinique ou à un essai thérapeutique en pratique

Pour participer à une étude, il faut :
- avoir un diagnostic clinique et moléculaire précis
- être suivi régulièrement sur le plan médical,
- satisfaire aux critères d'inclusion de l'étude ou de l'essai
- donner son consentement éclairé.

Parlez-en à votre médecin.
➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Pour en savoir plus

Avancées dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth

Actualisées chaque année, les *Avancées dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth* présentent les actualités de la recherche dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...
Ce document est consultable et téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon :
WEB www.afm-telethon.fr > Maladies > maladie de Charcot-Marie-Tooth

Zoom sur... la maladie de Charcot-Marie-Tooth

Le *Zoom sur... la maladie de Charcot-Marie-Tooth* présente une information générale sur ce qui peut être fait sur les plans médical, psychologique, social et dans la vie quotidienne lorsque l'on a une maladie de Charcot-Marie-Tooth.
Il est consultable et téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon :
WEB www.afm-telethon.fr > Maladies > maladie de Charcot-Marie-Tooth

Fiche Technique Savoir & Comprendre *« Maladie de Charcot-Marie-Tooth »*

Cette Fiche Technique Savoir & Comprendre présente une synthèse destinée aux professionnels de santé sur cette maladie neuromusculaire chronique et lentement progressive. Réalisée par l'AFM-Téléthon avec le concours d'experts de la maladie de Charcot-Marie-Tooth, elle est disponible uniquement en format numérique et est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon :
WEB www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/ft_maladie_de_cmt/files/html5/index.html

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Documentation de l'association CMT-France

▪ CMTmag
Le magazine d'information de l'association CMT-France est publié tous les 3 mois. Il présente l'actualité des essais et des connaissances sur la CMT, ainsi que des dossiers sur la prise en charge médicale de la maladie. Il comporte aussi des rubriques consacrées au mieux vivre et au partage d'informations pratiques.
▪ Connaître, comprendre, vivre avec la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT), CMT-France, février 2008.
▪ Neuropathies périphériques héréditaires de Charcot-Marie-Tooth – Aspects thérapeutiques chez l'enfant, Dr Michèle Mayer, CMT-France, 2005.
▪ Maladie de Charcot-Marie-Tooth et exercice physique, rééducation et appareillage, Dr Christian Gilardeau, CMT-France, Mai 2010.
▪ La chirurgie du pied, Dr Philippe Denormandie, CMT-France, février 2009.
▪ Maladie de Charcot-Marie-Tooth et micronutrition, Dr Frédérique Arndt-Vankemmel, CMT-France, 2017.

Repères Savoir & Comprendre

Les *Repères Savoir et Comprendre* sont des documents publiés par l'AFM-Téléthon. Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ils traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux. Ils sont disponibles auprès du Service

Régional ;AFM-Téléthon de votre région ou en téléchargement sur le site internet de l'AFM-Téléthon : **WEB** http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

- ADN, cellules, tissus... des banques pour la recherche
- Arthrodèse vertébrale et maladies neuromusculaires
- Bien assis dans son fauteuil roulant
- Bien s'équiper pour bien dormir
- Bilan neuropsychologique et maladies neuromusculaires
- Chikungunya et maladies neuromusculaires
- Conduite automobile et maladies neuromusculaires
- Conseil génétique et maladies neuromusculaires
- Dengue et maladies neuromusculaires
- Devenir parents avec une maladie neuromusculaire
- Diagnostic des maladies neuromusculaires
- Domotique et maladies neuromusculaires
- Douleur et maladies neuromusculaires
- Droit des patients et maladies neuromusculaires
- Du bon usage de l'Alpha 300 et autres relaxateurs de pression
- Emploi et maladies neuromusculaires
- Essais cliniques et maladies neuromusculaires
- Évaluation de la fonction respiratoire dans les maladies neuromusculaires
- Exercice physique et maladies neuromusculaires
- Financement des aides humaines
- Fonction digestive et maladies neuromusculaires,
- Fonction respiratoire et maladies neuromusculaires
- Handicap ou situation de handicap ?
- L'annonce du diagnostic... et après
- L'avenir financier d'un proche handicapé
- La compensation technique des membres supérieurs
- Le ballon insufflateur manuel : une ventilation de secours
- Le muscle squelettique
- Le système musculaire squelettique
- Les aides humaines à domicile
- Les essais thérapeutiques en questions
- Lève-personne et maladies neuromusculaires
- Maladies neuromusculaires : des solutions pour bien dormir
- Maladie de Steinert
- Manutention des personnes
- Myasthénie auto-immune
- Ordinateur et maladies neuromusculaires
- Organisation de la motricité
- Organisation des soins et maladies neuromusculaires
- Prestation de compensation et maladies neuromusculaires
- Prévention et maladies neuromusculaires
- Prise en charge cardiologique et maladies neuromusculaires
- Prise en charge nutritionnelle des maladies neuromusculaires
- Prise en charge orthopédique et maladies neuromusculaires
- Prise en charge respiratoire et maladies neuromusculaires
- S'autoriser à souffler
- Salle de bain et maladies neuromusculaires
- Scolarité et maladies neuromusculaires
- Soins bucco-dentaires et maladies neuromusculaires
- Soutien psychologique et maladies neuromusculaires
- Trachéotomie et maladies neuromusculaires
- Urgences médicales et maladies neuromusculaires
- Vacances et maladies neuromusculaires
- Vaccination et maladies neuromusculaires
- Ventilation non invasive et maladies neuromusculaires

Myobase

Myobase est un portail documentaire publié par l'AFM-Téléthon. Cette base de données bibliographique recense plus de 35 000 références de documents publiés dans le domaine des maladies neuromusculaires.
Chaque document enregistré dans *Myobase* est décrit par des concepts-clés (descripteurs) qui peuvent être utilisés pour interroger la base. Pour certains d'entre eux, un résumé permet de se faire une idée de leur contenu. D'autres publications, libres de droit, sont accessibles en texte intégral.

WEB www.myobase.org/

Numéros de téléphone utiles

• CMT-France
☏ 07 88 28 23 60

• Accueil Familles AFM-Téléthon
Service de l'Association Française contre les Myopathies qui a pour mission d'accueillir et d'orienter toute personne atteinte d'une maladie neuromusculaire vers les réseaux et les compétences internes ou externes à l'AFM-Téléthon en fonction de leurs besoins.
☏ 01 69 47 11 78

• Santé Info Droits : pour toute question juridique ou sociale
☏ 0 810 004 333 (prix d'un appel local)

• Droits des malades Info pour toute question sur le droit des malades
☏ 0 810 51 51 51 (prix d'un appel local)

• Maladies Rares Info Service
☏ 01 56 53 81 36

Sites internet

• Site internet de CMT-France
WEB http://cmt-france.org/

• Site internet de l'AFM-Téléthon (Association Française contre les Myopathies).
WEB www.afm-telethon.fr

• Site internet de l'Alliance française des associations de patients atteints de neuropathies périphériques (AFANP)
WEB www.alliance-neuro.org/

• Site français consacré aux maladies rares et aux médicaments orphelins
WEB www.orphanet.fr

• Site de l'association américaine *Charcot-Marie-Tooth Association*
WEB http://www.cmtausa.org/ (en anglais)

• Site de l'association anglaise *CMT United Kingdom*
WEB http://www.cmt.org.uk (en anglais)

• Site de l'association Dystrophie musculaire Canada
WEB www.muscle.ca

• Site de la Muscular Dystrophy Association
WEB www.mda.org/ (en anglais, certaines publications sont disponibles en espagnol).

Glossaire

AAV (ADENO-ASSOCIATED VIRUS)
*Le virus **AAV** (adeno-associated virus) peut infecter l'être humain, mais il ne provoque pas de maladie et n'entraine qu'une réponse immunitaire de défense modérée de la part de l'organisme infecté. Une fois à l'intérieur des cellules, le virus AAV, comme tous les virus, incorpore ses gènes dans l'ensemble des gènes de la cellule infectée. Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.*

ACIDES AMINÉS
*Les **acides aminés** constituent une famille de petites molécules qui sont utilisées dans les cellules principalement pour fabriquer les protéines.*

AMINO-ACYL SYNTHÉTASES
*Les **amino-acyl synthétases** sont des enzymes qui permettent d'attacher un acide aminé (constituant des protéines) à l'ARN de transfert correspondant. Cela permet lors de la synthèse des protéines d'enchainer les acides aminés dans l'ordre qui convient pour fabriquer une protéine donnée.*

AUTOPHAGIE
L'autophagie est un processus permettant à une cellule de dégrader une partie de son contenu.

AUTOSOMIQUE
*La transmission **autosomique** concerne les gènes portés sur les autosomes, c'est-à-dire un des 46 chromosomes humains à l'exception des 2 chromosomes sexuels (X et Y). Un caractère autosomique peut donc se retrouver aussi bien chez les hommes que chez les femmes.*

AXONE
*L'**axone** est le prolongement du neurone qui conduit l'influx nerveux jusqu'à un autre neurone ou un organe.*

BASE DE DONNÉES DE PATIENTS
*Les **bases de données de patients** sont des recueils centralisés de données médicales concernant des personnes atteintes par une même maladie. Ces données sont fournies, avec l'autorisation de celles-ci (consentement éclairé ou non opposition) dans le respect du secret médical, par les médecins qui les suivent. Les bases de données permettent de mieux connaitre l'évolution de la maladie, d'en améliorer la prise en charge et d'identifier les personnes pouvant participer à un essai.*

CELLULE SOUCHE
*Les **cellules souches** possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches (auto-renouvellement) et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...).*
WEB www.inserm.fr > Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie > Dossiers d'information > Cellules souches embryonnaires humaines

Les Repères Savoir & Comprendre.
Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.
Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.
WEB www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

CHROMATINE
*La **chromatine** est une substance contenue dans le noyau des cellules. Elle est constituée à la fois d'ADN (matériel génétique de la cellule) et de protéines qui organisent et protègent cet ADN. Lorsque la cellule se divise, la chromatine se condense en petits bâtonnets : les chromosomes.*

CHROMOSOMES
*Les **chromosomes** sont de fins bâtonnets visibles au microscope dans le noyau des cellules qui sont en train de se diviser. C'est dans les chromosomes que se situe le support de l'information génétique : l'ADN. Les cellules de l'être humain, comportent 23 paires de chromosomes (soit 46 chromosomes). Vingt-deux paires sont constituées de 2 chromosomes identiques, appelés autosomes. La vingt-troisième paire est constituée des chromosomes sexuels, XX chez la femme et XY chez l'homme.*

CORRÉLATIONS GÉNOTYPE/PHÉNOTYPE
*Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques : le génotype, et les caractéristiques physiques : le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie...).*
On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique de tel ou tel type et celle de telles ou telles manifestations d'une maladie génétique.

DÉLÉTION
*Une **délétion** est un type d'anomalie génétique correspondant à la perte d'un fragment d'ADN plus ou moins grand (de quelques nucléotides à un gène entier, voire plus).*

DIFFERENTIATION CELLULAIRE
*La **différenciation cellulaire** est le processus biologique qui permet à une cellule souche de se spécialiser en un type de cellule particulier (cellule musculaire, cellule nerveuse, cellule du foie...).*

DOMINANT(E)
*Une maladie héréditaire est dite "**dominante**" lorsqu'une seule copie du gène de la personne malade est touchée par l'anomalie génique. La maladie, conséquence de l'anomalie sur l'une des deux copies du gène, se manifeste même si l'autre copie du gène n'est pas altérée.*
➤➤ Conseil génétique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

ECHELLE, DE MESURE PÉDIATRIQUE CMT PEDIATRIC SCALE (CMTPEDS),
*L'**échelle, de mesure pédiatrique CMT Pediatric Scale (CMTPedS)**, explore sept domaines (force, dextérité, sensation, marche, équilibre, puissance et endurance) et est basée sur 11 item. Elle est destinée à suivre l'évolution et à servir de critère de jugement pour les essais cliniques. Elle est facile à passer (en 25 minutes) et peut être utilisée dès l'âge de 3 ans. Elle a déjà été validée chez 172 personnes atteintes de CMT à travers le monde.*

ERGOTHÉRAPIE
*L'**ergothérapie** est méthode de rééducation aux gestes de la vie quotidienne. L'ergothérapeute évalue les besoins de la personne en situation de handicap, organise des activités pour lui apprendre à compenser ses déficiences et fournit des solutions pratiques (aides techniques et/ou aménagements des lieux de vie) afin de lui permettre de maintenir ou développer son autonomie.*

EUROPEAN NEUROMUSCULAR CENTER
*L'**European Neuromuscular Center (ENMC)** est une organisation internationale visant à soutenir la recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires. Il organise régulièrement des rencontres internationales rassemblant scientifiques et cliniciens sur une thématique donnée.*
WEB www.enmc.org/

EXOME
*L'**exome** est l'ensemble des exons du génome qui codent des protéines.*

EXPRESSION DES GÈNES
*L'**expression** des gènes correspond à la quantité de protéine fabriquée à partir de ce gène. Un gène fortement exprimé conduit à la production de grosse quantité de protéine, un gène faiblement exprimé à la production de petite quantité de protéine.*

FILIÈRE DE SANTÉ MALADIES RARES NEUROMUSCULAIRES FILNEMUS
*La **Filière de santé maladies rares neuromusculaires FILNEMUS** anime, coordonne et favorise les échanges entre les acteurs participant au diagnostic, à la prise en charge et à la recherche dans les maladies neuromusculaires (centres de références et centres de compétences, laboratoires de diagnostic, équipes de recherche, associations de personnes concernées...). Elle a été créée en février 2014, dans le cadre du deuxième Plan National Maladies Rares 2011-2014.*
WEB www.filnemus.fr
➤➤ Organisation des soins et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

GÈNE
*Un **gène** est un "segment" d'ADN situé à un endroit bien précis (locus) sur un chromosome. Chaque gène contient des informations constituant le "plan de fabrication" d'une protéine.*

GÉNOME
*Le **génome** est l'ensemble des gènes d'un même organisme. Il contient toutes les instructions nécessaires au développement, au fonctionnement et à la reproduction des cellules et de l'organisme qu'elles constituent.*
Le génome humain comporte environs 25 000 gènes.

HISTOIRE NATURELLE D'UNE MALADIE
*Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle d'une maladie** est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.*

Les Repères Savoir & Comprendre.
Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.
Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.
WEB www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE OU IRM
*L'**imagerie par résonance magnétique** ou **IRM** est une technique d'imagerie médicale qui permet d'obtenir des images en coupe ou en volume d'un organe ou d'une région du corps humain. Pendant l'examen, la personne est allongée, immobile, sur un lit mobile qui coulisse dans un appareil cylindrique constitué d'un aimant très puissant. Cet examen n'est pas douloureux. L'impression d'être enfermé, isolé, le bruit de la machine, la durée de l'examen peuvent cependant être un peu impressionnants.*
➤➤ Diagnostic des maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

IN VITRO
*Les techniques **in vitro** (en latin : "dans le verre") sont, par opposition aux techniques in vivo (en latin : "dans le vivant") effectuées dans un récipient de laboratoire (autrefois en verre).*

IN VIVO
*Les techniques **in vivo** (en latin : "dans le vivant") sont, par opposition aux techniques in vitro (en latin : "dans le verre") effectuées sur un organisme vivant (modèle cellulaire, modèle animal...).*

KINÉSITHÉRAPIE
*La **kinésithérapie** (kinêsis : mouvement en grec) dans les maladies neuromusculaires vise à minimiser les conséquences de l'immobilisation sur les muscles, les tendons et les articulations. Les mobilisations passives, les étirements et les postures luttent contre l'enraidissement, les rétractions musculaires, les déformations articulaires.*
Les principales techniques de kinésithérapie utilisées dans les soins des maladies neuromusculaires sont les massages, la physiothérapie, les mobilisations, les étirements, les postures, le travail actif aidé ou mobilisation active, la kinésithérapie respiratoire (toux assistée, désencombrement bronchique ...).
➤➤ Prise en charge orthopédique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

MALADIE GÉNÉTIQUE
*Les **maladies** (d'origine) **génétiques** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes. Nous l'héritons de nos parents et nos enfants héritent de la nôtre. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales, c'est-à-dire qu'il peut y avoir plusieurs membres d'une même famille atteints par la maladie génétique.*

MALADIE RARE
*Une **maladie** est dite **rare** quand elle touche moins d'une personne sur 2 000. Les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune dans les domaines de la recherche, de l'information et de la prise en charge.*
WEB www.eurordis.org/fr > Les maladies rares
WEB sante.gouv.fr/ > Les dossiers de la santé de A à Z > Maladies rares

MARQUEUR BIOLOGIQUE
*Un **marqueur biologique**, aussi appelé biomarqueur, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques*

d'une maladie est très importante pour surveiller l'évolution d'une maladie et l'efficacité de nouveaux traitements, que ces marqueurs soient physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque...) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine...).

MÉDICAMENT ORPHELIN

*Les **médicaments orphelins** sont des médicaments utilisés pour soigner les personnes atteintes de maladies qui touchent, moins d'une personne sur 2 000, les maladies rares.*
Pour les entreprises pharmaceutiques, le coût de mise sur le marché d'un produit préconisé dans une maladie rare ne serait pas couvert par les ventes attendues sur ce marché "restreint" du fait du peu de personnes concernées. C'est pourquoi, sous la pression des associations de maladies rares, une politique incitative économique a été mise en place pour encourager les entreprises pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments "orphelins" à destination des patients atteints de maladies rares et laissées pour compte.
WEB www.eurordis.org/fr > Médicaments orphelins

MITOCHONDRIE

*Les **mitochondries** sont les centrales énergétiques de la cellule. Grâce à la chaîne respiratoire, elles fournissent l'énergie utilisée par la cellule. Le nombre de mitochondrie au sein d'une cellule est variable - il est fonction des besoins de la cellule en énergie - allant de quelques centaines à près d'un million. Une fibre musculaire, très demandeuse en énergie, contient plusieurs milliers de mitochondries.*

MODÈLE ANIMAL

*Un **modèle animal** est un animal qui reproduit les caractéristiques de la maladie (à la fois sur le plan génétique et sur le plan clinique) permettant l'étude des mécanismes de la maladie ou l'essai de traitements.*

MODÈLE CELLULAIRE

*Un **modèle cellulaire** permet d'étudier les mécanismes biologiques d'une maladie à partir de cellules cultivées en laboratoire qui reproduisent les caractéristiques de cette maladie. Ces cellules peuvent provenir de personnes atteintes par la maladie. Un modèle cellulaire permet aussi de tester les effets d'un traitement potentiel.*

MOTONEURONE

*Un **motoneurone** est une cellule nerveuse, un neurone, qui achemine les ordres de motricité (sous forme d'influx nerveux) du cerveau et de la moelle épinière vers les muscles qui effectuent le mouvement commandé. On distingue les motoneurones centraux des motoneurones périphériques. Les motoneurones centraux sont les cellules nerveuses de la motricité situées dans le système nerveux central : elles intègrent et acheminent les influx nerveux du cerveau et du cervelet vers la moelle épinière. Les motoneurones périphériques reçoivent l'influx nerveux des motoneurones centraux et le transmettent aux muscles.*
➤➤ Organisation de la motricité, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Les Repères Savoir & Comprendre.
Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.
Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.
WEB www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

MUSCLES DISTAUX

*Les **muscles distaux** sont les muscles qui sont éloignés de l'axe du corps. Ils sont situés aux extrémités des membres : muscles des mains et des avant-bras pour les membres supérieurs, muscles des pieds et des jambes pour les membres inférieurs.*
➤➤ Le système musculaire squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

MUTATION

*Une **mutation** est une modification du matériel génétique (ADN). Elle peut être spontanée ou induite par des agents extérieurs (agents dits "mutagènes" comme les radiations, certains produits toxiques...).*

MYÉLINE

*La **myéline** est une substance formant une gaine (appelée gaine de myéline) qui entoure et protège certaines fibres nerveuses. Elle permet d'augmenter la vitesse de conduction de l'influx nerveux. La gaine de myéline est constituée par les cellules de Schwann, cellules indispensables à la survie et à la maturation des neurones.*

MYOBANK-AFM / INSTITUT DE MYOLOGIE

***Myobank-AFM / Institut de Myologie** est une banque de tissus pour la recherche qui a été créée par l'AFM pour recueillir et conserver des prélèvements de tissus (muscle, peau...) et les acheminer vers des équipes de recherche qui travaillent dans le domaine des maladies rares.*
➤➤ ADN, cellules, tissus... des banques pour la recherche, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.
WEB www.institut-myologie.org/ > Recherche > Banque de Tissus MYOBANK-AFM de l'Institut de Myologie.

NERF PÉRIPHÉRIQUE

*Les **nerfs périphériques** relient les organes du corps (dont les muscles) au système nerveux central (moelle épinière, cerveau...). C'est par eux que l'information nerveuse circule. Ces nerfs peuvent être **moteurs** (transmettant aux muscles l'ordre de se contracter), **sensitifs** (transmettant les sensations - toucher, chaleur, position du corps... - jusqu'au système nerveux central) ou **mixtes**.*

NEUROPATHIE HÉRÉDITAIRE AVEC HYPERSENSIBILITÉ À LA PRESSION (HNPP) OU NEUROPATHIE TOMACULAIRE

*La **neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression (HNPP)** ou **neuropathie tomaculaire** se manifeste par des accès de paralysie et de fourmillements (paresthésies), voire d'insensibilité (anesthésie) dans le territoire d'un nerf (cubital, sciatique poplité externe, médian...), souvent secondaires à un traumatisme mineur ou à la compression prolongée de ce nerf. Ces accès régressent de façon complète dans la plupart des cas,*
Le traitement consiste à éviter les situations à risque de compressions nerveuses prolongées (maintien de positions en appui sur le coude, jambes croisées, à genoux..., plâtres compressifs...).

NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE
*Les **neuropathies périphériques** regroupent l'ensemble des maladies du nerf périphérique : des neuropathies héréditaires (maladie de Charcot-Marie-Tooth, neuropathies amyloides familiales...), des neuropathies métaboliques (formes rares de neuropathies diabétiques), des neuropathies dysimmunitaires (syndrome de Guillain-Barré, neuropathies démyélinisantes inflammatoires chroniques...), des neuropathies associées aux maladies systémiques rares...*

ORGANITES
*Les **organites** constituent l'ensemble des éléments spécialisés pour une fonction particulière, délimités par une membrane et contenus dans le cytoplasme de la cellule (noyau, mitochondries, réticulum endoplasmique...)*

PHASE II
*Au cours d'un essai clinique de **phase II**, un médicament, dont il a été montré au préalable qu'il était bien toléré (au cours d'un essai de phase I) est administré à un groupe de malades dans le but de déterminer l'efficacité thérapeutique, les doses optimales et la sécurité du traitement (Quel est le mode d'administration et la dose maximale tolérée ?).*
La phase II peut être divisée en deux étapes : la phase IIa étudie le dosage et la phase IIb l'efficacité du traitement.
➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

PHASE III
*Au cours d'un essai clinique de **phase III**, un médicament, pour lequel on a déterminé lors d'essais antérieurs l'innocuité et le dosage optimum (essais de phase I et II), est administré à un grand groupe de malades, sur une longue durée, dans le but d'évaluer son efficacité thérapeutique en la comparant à celle d'un traitement de référence ou un placebo. Il permet aussi de mettre en évidence les interactions indésirables et les effets secondaires du traitement à moyen terme. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.*
➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

POISSON-ZÈBRE
*Le **poisson-zèbre** est un modèle animal très utilisé en biologie du développement. Son rythme de vie est adapté au travail de recherche en laboratoire et ses embryons sont totalement transparents, ce qui permet d'observer directement le développement des organes sans recourir à des techniques longues ou sophistiquées.*

PROTÉINE
*Chaque **protéine** a un (ou plusieurs) rôle(s) précis dans l'organisme. Leurs fonctions sont très variées : elles participent aux réactions chimiques essentielles à la vie, permettent la communication de "messages" à travers l'organisme, constituent l'architecture des tissus et organes, participent à la défense contre les maladies... Elles sont constituées d'un assemblage d'acides aminés.*

Les Repères Savoir & Comprendre.
Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.
Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.
WEB www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

PUCE D'HYBRIDATION GÉNOMIQUE COMPARATIVE
*Une **puce d'hybridation génomique comparative** (ou puce CGH) est un outil qui détecte des anomalies de l'ADN sur l'ensemble des gènes (génome).*

QUEUE POLYA
*La **queue polyA** est accrochée à une des extrémités des ARN messagers. Elle est constituée d'une succession de bases de type Adénine (A). Elle joue un rôle dans la stabilisation et le transport du noyau vers le cytoplasme des ARN messagers.*

RÉCESSIF(VE)
*Une maladie héréditaire est dite **récessive** lorsque les deux copies du gène de la personne malade - celle reçue de son père et celle reçue de sa mère - sont touchées par une anomalie génique. La maladie, conséquence de l'anomalie génétique, ne se manifeste, dans ce cas-là, que lorsque les deux copies du gène sont altérées.*
➤➤ Conseil génétique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

RELEVEUR DU PIED
*Une attelle **releveur de pied** est un appareillage orthopédique qui maintient le pied à angle droit, lui évitant ainsi d'accrocher le sol.*
Certaines sont en forme de gouttière, placées à l'arrière de la jambe et sous le pied et qui se glissent facilement dans la chaussure.
D'autres sont dites dynamiques et sont fixées à la chaussure elle-même.
D'autres encore sont des systèmes légers et souples qu'il est possible aussi de porter pieds nus (Releveur de pied Liberté®)
➤➤ Maladies neuromusculaires et prise en charge orthopédique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

SENSIBILITÉ SUPERFICIELLE
*La **sensibilité superficielle** nous permet d'être en contact avec l'extérieur : elle véhicule les informations du toucher (sensibilité à la pression, à la piqûre), de la température ou la douleur.*

SENSIBILITÉ PROFONDE
*La **sensibilité profonde** véhicule, notamment, des informations en provenance des muscles, des capsules articulaires (qui enveloppent les articulations), des tendons, des ligaments, qui nous indiquent quelle est la position des différentes parties du corps dans l'espace (proprioception).*
C'est grâce à cette sensibilité que nous pouvons attraper une main avec l'autre en ayant les yeux fermés ou tenir debout en équilibre les yeux fermés...

SPORADIQUE
Une maladie sporadique est une maladie qui touche quelques personnes de façon éparse, par opposition aux maladies qui sévissent de façon constante dans une région (maladies endémiques) ou aux maladies qui touchent en même temps un grand nombre d'individus (maladies épidémiques) ou encore aux maladies qui touchent plusieurs membres d'une même famille (maladies génétiques héréditaires).

Stress oxydatif
*Le **stress oxydatif** correspond à une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de molécules toxiques, issues principalement de la respiration cellulaire, les radicaux libres. Ils peuvent endommager les cellules et l'ADN.*

Surexprimer
***Surexprimer** une protéine, c'est la produire en quantité supérieure à la normale.*

Système nerveux central
*Le **système nerveux central** comprend l'encéphale (cerveau, cervelet, tronc cérébral) et son prolongement, la moelle épinière. Il est protégé par une structure osseuse (la boîte crânienne pour l'encéphale et la colonne vertébrale pour la moelle épinière). Il analyse les informations sensorielles, programme le mouvement et transmet les ordres de contraction au muscle.*

Test génétique
*Un **test génétique** analyse des caractéristiques génétiques d'une personne généralement à partir d'un échantillon de sang. Il permet de détecter la présence, l'absence ou la modification d'un gène particulier, d'une petite séquence localisée d'ADN ou d'un chromosome. Il ne peut être pratiqué qu'avec l'accord de celui ou celle qui s'y soumet.*
➤➤ Conseil génétique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Transport intracellulaire
Le transport intracellulaire est l'ensemble des mécanismes qui permettent à une cellule de faire circuler du matériel d'un compartiment cellulaire à un autre. Dans les cellules nerveuses, il existe un mouvement continu de matériel depuis le corps cellulaire du neurone jusqu'à la terminaison axonale et inversement.

Vitesse de conduction nerveuse
*La **vitesse de conduction nerveuse** est la vitesse à laquelle un nerf transmet l'influx nerveux (vitesse de conduction motrice pour les nerfs moteurs, vitesse de conduction sensitive pour les nerfs de la sensibilité). Elle est mesurée entre deux points par lors d'études électrophysiologiques du nerf et/ou du muscle.*
➤➤ Diagnostic des maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Table des matières

Qu'est-ce que la maladie de Charcot-Marie-Tooth ? ... 3
Différentes formes de maladie de Charcot-Marie-Tooth ... 4

À quoi la maladie de Charcot-Marie-Tooth est-elle due ? ... 6
Un nerf périphérique qui transmet moins bien l'influx nerveux ... 6
Vitesse de conduction nerveuse ... 7
Plus le nerf est long, plus il est susceptible d'être abîmé ... 8
Des protéines aux fonctions variées ... 9
Des protéines de la myéline ... 10
La protéine P0 ... 10
La protéine PMP22 ... 10
La connexine 32 ... 11
Des protéines de l'axone ... 11
Des protéines impliquées dans la dynamique des mitochondries des cellules nerveuses ... 11
Des protéines impliquées dans le trafic intracellulaire des cellules nerveuses ... 12
Des protéines impliquées dans la synthèse des protéines ... 12
Un grand nombre de gènes impliqués ... 12
Le gène *PMP22* ... 12
Plus de soixante-dix gènes identifiés ... 13

Où en est la recherche génétique dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth ? ... 19
De nouvelles techniques d'analyse génétique ... 19
Des outils pour la recherche ... 19
Des outils pour le diagnostic ... 20
La fréquence des différents gènes impliqués guide la démarche diagnostique ... 20

Où en est la recherche fondamentale dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth ? ... 21
Développer des outils pour la recherche ... 21
Modèles cellulaires ... 21
Modèles animaux ... 21
Élucider le rôle des protéines impliquées dans la CMT ... 22
Identifier les réseaux biologiques complexes en jeu ... 23
Étudier la structure de la myéline ... 23
Étudier les mitochondries ... 24
La dynamique des mitochondries ... 24
Le stress oxydatif ... 24
Comprendre le trafic intracellulaire dans les cellules nerveuses ... 24

Où en est la recherche clinique dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth ? ... 26
Des bases de données ... 26
Une base de données française ... 26
Une base de données internationale ... 26
Des études d'histoire naturelle ... 27
Une évolution lente de la CMT1A et de la CMT2 ... 27
Histoire naturelle de CMT dans une population âgée de 3 à 20 ans ... 27
Étude observationnelle du système nerveux central dans la CMT1A ... 27

RÉDACTION
• Myoinfo, Département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM-Téléthon (Évry).

VALIDATION
• Pr. J.M. Vallat, (Centre de Référence Neuropathies périphériques rares, CHU de Limoges).

Des marqueurs biologiques 28
Modification du métabolisme lipidique 28
Recherche de marqueurs sanguins ou cutanés 28
Des outils d'évaluation clinique 28
L'IRM musculaire 29
L'échelle d'auto-évaluation CMTHI 29
Deux questionnaires sur le ressenti des patients à l'étude 29

Quelles sont les pistes thérapeutiques dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth ? 30
Agir sur la démyélinisation des fibres nerveuses dans les CMT1 31
Augmenter le nombre de cellules de Schwann 31
Protéger le motoneurone avec du chlorure de lithium 31
Cibler le transport axonal dans la CMT2D et la CMT2F 31
Agir sur les mitochondries dans la CMT2A 31
Agir sur le système immunitaire dans la CMTX1 32
Remplacer le gène défectueux dans la CMTX1 32
Explorer des pistes thérapeutiques chez l'animal dans la CMT1A 32
La curcumine 33
La rapamycine 33
La neuréguline-1 33
L'ADX71441 33
Une supplémentation en lipide 33
Des inhibiteurs du gène *PMP22* 33
Des molécules à l'essai chez l'homme 34
Dans la CMT1A 35
Dans la CMT1 et la CMTX : l'ACE-083 38
Dans la CMT 38

Comment est organisée la recherche dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth ? 40
Des rencontres internationales 40
En France 41
Des financements institutionnels et associatifs 42

Comment participer à la recherche ? 43
Don d'ADN (par une prise de sang), de peau, de muscle 43
Grâce à un suivi par le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires 43

Pour en savoir plus 45
Avancées dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth 45
Zoom sur... la maladie de Charcot-Marie-Tooth 45
Fiche Technique Savoir & Comprendre « *Maladie de Charcot-Marie-Tooth* » 45
Documentation de l'association CMT-France 45
Repères Savoir & Comprendre 45
Myobase 46
Numéros de téléphone utiles 47
Sites internet 47

Glossaire 48