



AVANCÉES 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) représente un groupe de maladies cliniquement et génétiquement hétérogènes, caractérisées par une atteinte des nerfs périphériques des membres supérieurs et inférieurs.

Cette atteinte entraîne principalement un manque de force musculaire, des troubles de la sensibilité des pieds et des mains (parfois des douleurs) et des troubles de l'équilibre. Elle débute la plupart du temps dans l'enfance ou chez l'adulte jeune par des difficultés à la marche ou des déformations des pieds.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2022, présente les actualités de l'année écoulée dans la recherche sur la maladie de Charcot-Marie-Tooth : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales... Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations concernant les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth :

WEB www.afm-telethon.fr



Sommaire

Rédaction

▪ Myoinfo,
Département d'information sur
les maladies neuromusculaires
de l'AFM-Téléthon, Évry

Validation

▪ Pr Shahram Attarian
Coordinateur de Filnemus ;
Centres de Référence des
Maladies Neuromusculaires
PACA- Réunion-Rhône-Alpes
*European Reference Network
for Rare Neuromuscular
diseases*, CHU de la Timone,
Marseille
▪ Pr J.M. Vallat
Centre de Référence
« Neuropathies périphériques
rares », CHU de Limoges,
Limoges

Remerciements

▪ Nous remercions toutes les
personnes concernées par
cette maladie qui ont pris le
temps de relire et d'amender
tout ou partie de ce document.

Qu'est-ce que la maladie de Charcot-Marie-Tooth ?	3
De nombreuses formes différentes	5
Des avancées en génétique	7
Un travail collectif de recensement des gènes impliqués	7
Un nouveau gène candidat	8
Parfois, plusieurs gènes sont impliqués	8
Une variation du nombre de copies	9
Deux études génétiques à grande échelle	9
Mieux décrire les atteintes liées à un gène spécifique	10
Des progrès pour le diagnostic et la prise en charge	12
Améliorer le diagnostic	12
La prise en charge dans l'enfance	13
Des orthèses pour stabiliser les pieds	13
Prévenir le surpoids ou la dénutrition	14
Reconnaître et traiter les douleurs	15
Prendre soin de ses dents	15
Études d'histoire naturelle et bases de données	16
En quête d'outils de mesure fiables et sensibles	18
Des essais cliniques	20
Le PXT3003 dans la CMT1A	20
L'IFB-088 dans la CMT 1A	22
L'AT-007 dans la CMT liée à SORD	23
Des essais de thérapie génique	23
Dans la neuropathie à axones géants	24
Dans la CMT 2S liée à IGHMBP2	25
Dans la CMT 1A	25
Des pistes thérapeutiques à suivre	27
Apporter un ARN interférent	27
Les inhibiteurs des histone-désacétylases	28
Dans les CMT axonales	28
Dans la CMT 1A	28
Inactiver une mutation pathogène avec CRISPR-Cas9	29
Améliorer la réponse aux protéines mal repliées dans la CMT 1B	29
Réduire le stress oxydatif	29
La curcumine dans la CMT 1A	30
Deux repositionnements possibles dans la CMT 4A	30
Le farnésol dans la CMT 1A	30
Réduire l'inflammation du nerf dans la CMT 1A	31
La thérapie cellulaire dans la CMT 1A	31
Inhiber la dégénérescence de l'axone	31
Des mécanismes mieux connus	32
Les mitochondries	33
Les aminoacyl-ARNt synthétases dans la CMT	34
De nombreuses publications scientifiques	35

*

*

*



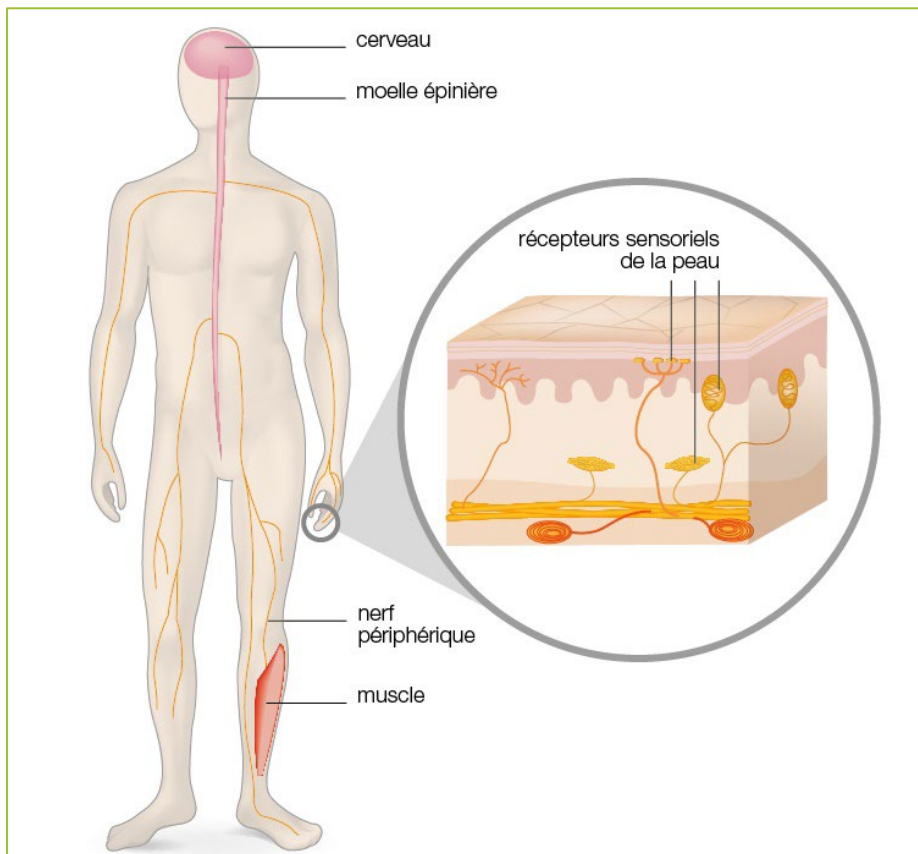
Qu'est-ce que la maladie de Charcot-Marie-Tooth ?

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une maladie rare qui concerne entre 30 000 et 50 000 personnes (environ 1 personne sur 1200 à 2500 personnes) en France. Elle est provoquée par des lésions génétiquement déterminées des axones ou de la myéline des nerfs périphériques. C'est la plus fréquente des neuropathies génétiques.

Le saviez-vous ?

Les nerfs périphériques

Les nerfs périphériques relient la moelle épinière aux muscles et aux organes sensoriels. Les informations qu'ils transmettent sont nécessaires aux mouvements, aux perceptions tactiles et douloureuses ainsi qu'au maintien de l'équilibre.



Les nerfs périphériques 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).

La maladie de Charcot-Marie-Tooth est une maladie génétique héréditaire. Il existe toutefois aussi des cas sporadiques parfois diagnostiqués à tort comme « neuropathie de cause inconnue », surtout lorsqu'elle se révèle chez l'adulte.

Des anomalies génétiques conduisent généralement à un déficit ou à une altération d'une protéine impliquée dans le fonctionnement des nerfs périphériques.

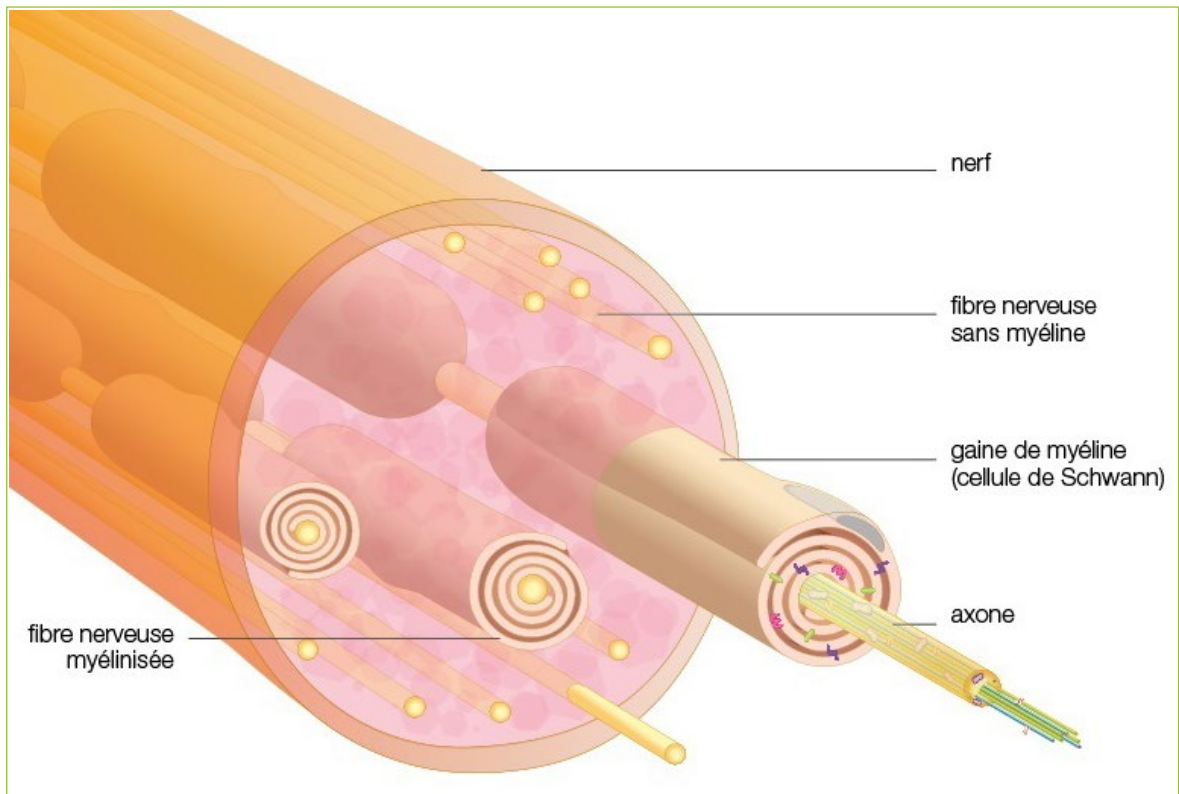
Il en résulte une atteinte de la gaine de myéline qui entoure les axones du nerf (formes démyélinisantes ou « dysmyélinisantes ») ou de l'axone lui-même (formes axonales).

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 atteint.

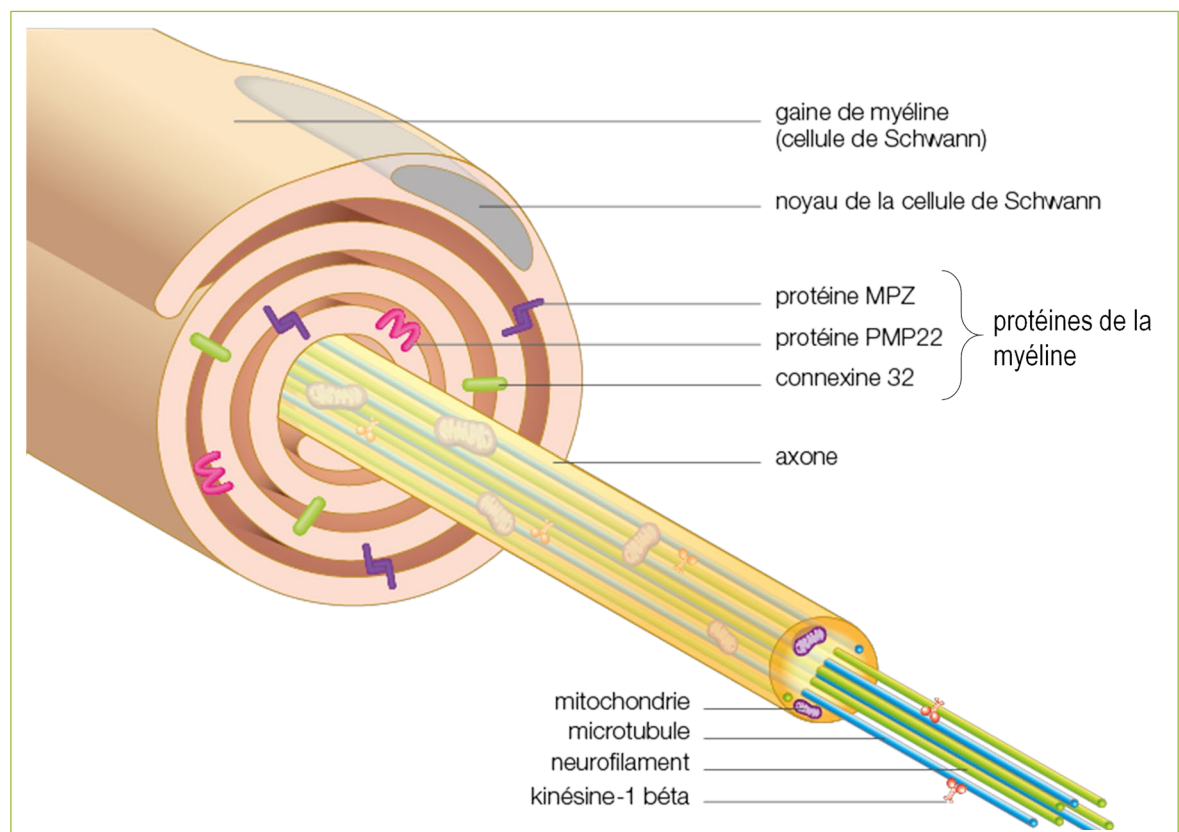
Une **maladie sporadique** est une maladie qui touche quelques personnes de façon éparse, par opposition aux maladies :

- épidémiques, qui touchent en même temps un grand nombre d'individus,
- héréditaires, qui touchent plusieurs membres d'une même famille.



Un nerf périphérique est constitué de plusieurs fibres nerveuses (ou axones).

L'axone conduit l'influx nerveux sous la forme de signal électrique. Certains axones sont recouverts par une gaine de myéline, enveloppe isolante constituée de cellules de Schwann qui s'enroulent autour de l'axone et qui permet à l'influx nerveux de circuler plus rapidement (fibres myélinisées).



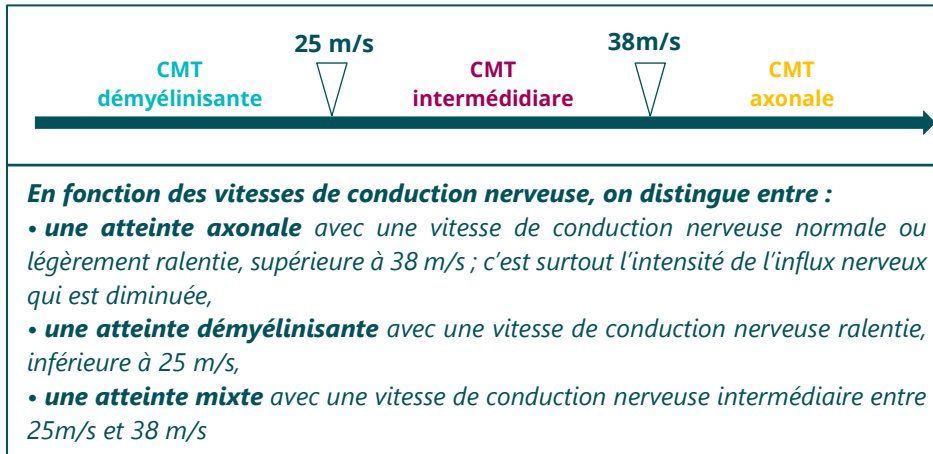
Certains gènes altérés dans la CMT codent des protéines qui interviennent :

- dans la constitution de la myéline
- dans le fonctionnement de l'axone au niveau du transport intracellulaire (qui fournit du « matériel ») et des mitochondries (qui fournissent de l'énergie).



De nombreuses formes différentes

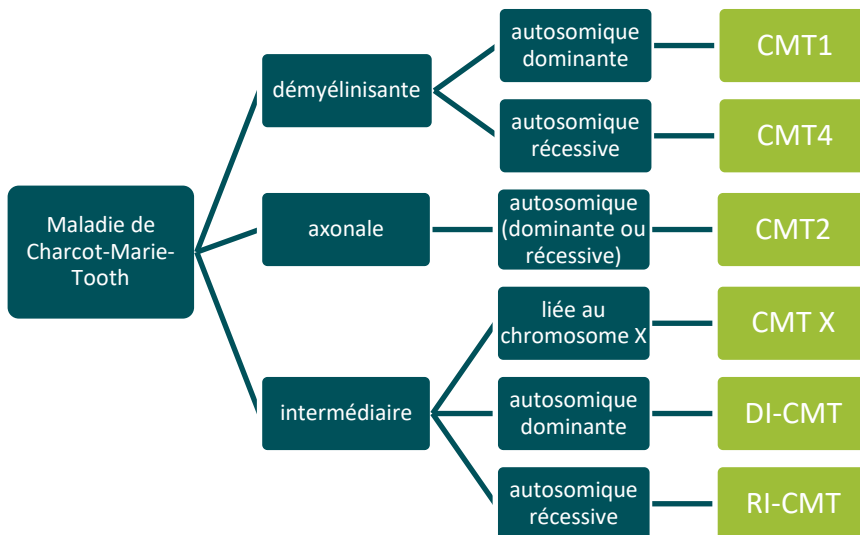
- Il existe un grand nombre de formes de maladie de Charcot-Marie-Tooth, classées selon trois critères :
- **la nature de l'atteinte du nerf périphérique** déterminée d'après les vitesses de conduction nerveuse à l'électroneuromyogramme ;



- **le mode de transmission génétique** : autosomique dominant, autosomique récessif ou lié à l'X ;
- **l'anomalie génique** qui induit la maladie (plus de 80 gènes en cause sont actuellement identifiés).
- Les deux premiers critères permettent de distinguer 6 grands types de CMT : CMT1, CMT2, CMT4, CMTX, DI-CMT et RI-CMT (historiquement, l'appellation CMT3 a été utilisée, mais a aujourd'hui disparu).

Une maladie héréditaire est transmise sur le **mode dominant** lorsque la personne malade a une copie porteuse de l'anomalie génique et une copie normale du gène. La maladie se manifeste même si l'autre copie du gène n'est pas altérée.

Une maladie héréditaire est transmise sur le **mode récessif** lorsque la personne malade a ses deux copies du gène - celle reçue de son père et celle reçue de sa mère - porteuses d'une anomalie génétique. La maladie ne se manifeste que lorsque les deux copies du gène sont altérées.



- Ces 6 grands types sont divisés en sous-types (1A, 1B, 1C..., 2A, 2B...). Chacun de ces sous-types correspond à une anomalie génique induisant la fabrication d'une protéine anormale.
- 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 *P0*.

Chaque année, des chercheurs découvrent de nouveaux gènes, enrichissant ainsi la classification qui évolue au fur et à mesure des gènes identifiés.



On peut regretter le caractère peu explicite de cette classification, surtout pour des non-spécialistes. Des experts travaillent à faire évoluer cette classification afin de la rendre plus « accessible aux malades et aux soignants ».

Formes axonales

AARS1, AIFM1, ATP1A1, B4GALNT1, CADM3, CHCHD10, DCTN2, DHTKD1, DGAT2, DNAJB2, DST, DYNC1H1, GARS1, GBF1, GLA, HINT1, HSPB1, HSPB8, IGHMBP2, JAG1, KIF1B, KIF5A, LMNA, LRSAM1, MARS1, MED25, MFN2, MME, MORC2, MPV17, MYH14, NAGLU, NEFH, PDK3, PNKP, PRPS1, PRX, RAB7A, SBF1, SETX, SIGMAR1, SLC25A46, SORD, SPG11, SPTLC1, SYT2, TFG, TRIM2, TRPV4, VAPB, VCP

CNTNAP1
HARS1

Formes démyélinisantes

ARHGEF10, EGR2, FBLN5, FGD4, FIG4, HK1, LITAF, MTMR2, NDRG1, PMP2, PMP22, POLR3B, SBF2, SH3TC2, SLC9A3R1, SURF1

DNM2

GDAP1, GJB1,
MPZ, NEFL

COX6A1, DRP2, GNB4, INF2, ITPR3, KARS1, PLEKHG5, YARS1

Formes intermédiaires

Plus de 80 gènes impliqués dans les différentes formes de CMT

Si certains gènes sont bien décrits (noms en gras), pour d'autres, les données sont insuffisantes pour conclure fermement quant à leur rôle.

Benquey T et al. Genes (Basel). 2022 Fév.



Des avancées en génétique

De nombreuses personnes atteintes de CMT ne disposent pas de diagnostic génétique précis, en particulier dans les formes axonales de la CMT. Il est parfois très difficile d'identifier l'anomalie génétique (ou les anomalies génétiques) à l'origine de la maladie.

- Ces dernières années, de nouvelles techniques de diagnostic génétique ont été mises au point. Ces techniques de séquençage dites de nouvelle génération (couramment appelées « NGS » pour "next generation sequencing") permettent d'analyser simultanément des dizaines voire des centaines de gènes.

Des résultats à interpréter avec discernement par des experts

- La grande difficulté de l'utilisation des techniques de séquençage à haut débit est qu'elles augmentent le risque de trouver des variations au niveau de la séquence de l'ADN, appelées **variants génétiques**, qui ne sont pas pour autant pathogènes.

Certaines variations sont sans conséquence pour l'organisme, alors que d'autres suffisent à entraîner l'apparition d'une maladie génétique (on parle alors plutôt d'**anomalies génétiques** ou **mutations**).

Du variant génétique au nouveau gène impliqué		
Bases de données et publications médicales  • D'autres variants ont-ils déjà été décrits sur le même gène ?	Etudes génétiques familiales  • Toutes les personnes atteintes de CMT sont-elles porteuses du variant génétique ?	Logiciels de prédiction Etudes en laboratoires  • Quelles sont les répercussions du variant sur la protéine produite et sur les cellules ?

© AFM-Téléthon

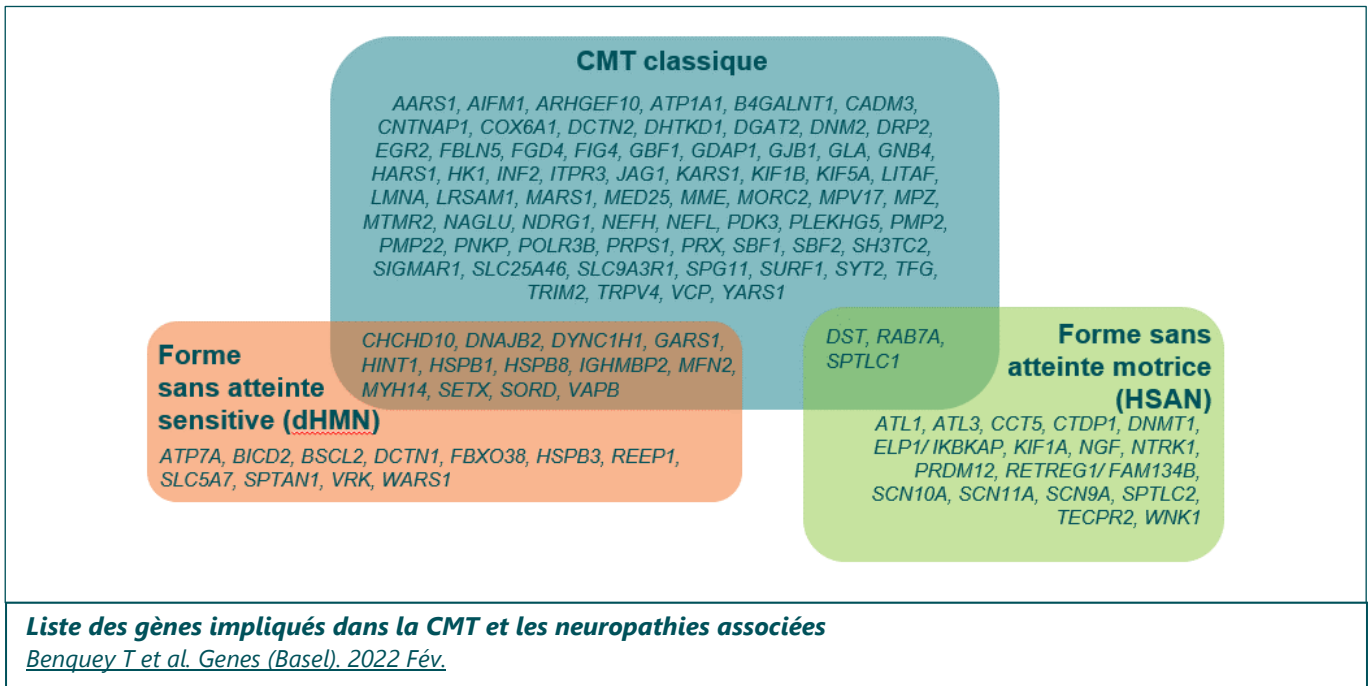
Un travail collectif de recensement des gènes impliqués

La filière FILNEMUS, qui coordonne les centres impliqués dans la prise en charge des patients atteints de maladie neuromusculaire a publié en février 2022 une liste précise et simple d'utilisation de tous les gènes impliqués dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Ce travail unique a été réalisé grâce à l'implication de tous les laboratoires qui réalisent les analyses génétiques des patients français atteints de neuropathies périphériques. C'est un outil essentiel pour améliorer l'efficacité du diagnostic génétique de la CMT.

- Parmi les 127 gènes recensés :
 - 81 sont en lien avec la CMT.
 - 46 sont impliquées dans des atteintes génétiques du système nerveux périphérique, différentes de la CMT car non sensitivo-motrices. Ces maladies présentent soit une atteinte motrice pure, distale (neuropathie héréditaire motrice distale - dHMN), soit une atteinte sensitive pure (neuropathie héréditaire sensitive – HSAN pour *hereditary sensory and autonomic neuropathy*).
 - certains gènes mutés sont identifiés dans 2 types de ces neuropathies.

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



Pour 34 gènes, si des variants ont bien été identifiés chez un petit nombre de malades, des analyses génétiques à plus grande échelle sont nécessaires pour confirmer, ou non, leur implication.

[Benquey T et al. Genes \(Basel\). 2022 Fév.](#)

Un nouveau gène candidat

▪ Une équipe taïwanaise a mis en évidence des anomalies du gène *NOTCH2NLC* chez 7 personnes atteintes d'une CMT axonale, avec principalement une atteinte de la sensibilité. Ce gène est aussi impliqué dans la maladie des inclusions intranucléaires neuronales, qui peut comme la CMT entraîner une atteinte neuropathique distale, ainsi que dans la myopathie oculo-pharyngo-distale.

[Liao YC Neurology . 2021 Oct.](#)

Parfois, plusieurs gènes sont impliqués

Les techniques de séquençage de nouvelle génération permettent de résoudre des situations complexes dans lesquelles plusieurs gènes différents sont impliqués.

Des publications montrent régulièrement qu'il n'est pas rare que plusieurs gènes soient impliqués chez une même personne atteinte de CMT.

▪ Une équipe chinoise a réalisé une étude génétique chez 189 familles avec un diagnostic de CMT suspecté mais sans diagnostic génétique.

Quatre d'entre elles présentaient deux anomalies concomitantes dans des gènes connus de CMT :

- l'une associait un variant du gène *MPZ* et une duplication *PMP22*,
- les trois autres des anomalies dans les gènes *MFN2* et *GDAP1*.

[Xie Y Front Neurol, 2022 Jan.](#)

▪ Une équipe italienne a mis en évidence des anomalies au niveau des gènes *MPZ* et *MFN2* chez un garçon atteint de CMT démyélinisante.

[Comella M. et al. Case Rep Pediatr. 2022 Avr.](#)



Une variation du nombre de copies

Il arrive qu'un fragment de chromosome (de taille très variable, de quelques nucléotides à un gène entier, voire plus) soit dupliqué ou au contraire supprimé. Cela entraîne des variations du nombre de copies des gènes présentes sur ce fragment chromosomique.

Ce phénomène, en cause dans différentes maladies génétiques, est connu depuis longtemps. Pourtant, ces variations ne sont pas systématiquement recherchées, d'autant qu'elles ne sont pas détectables par les techniques traditionnelles d'analyse du génome.

Les progrès techniques réalisés ont montré qu'elles étaient beaucoup plus fréquentes que ce que l'on pensait jusque-là.

- La variation du nombre de copies de *PMP22* est la cause la plus fréquente d'apparition d'une CMT :
 - une duplication de *PMP22* entraîne la CMT 1A
 - alors qu'une délétion de *PMP22* entraîne la neuropathie tomaculaire.

- *CovCopCan* est un logiciel développé par des généticiens de l'université de Limoges qui permet de mettre en évidence des modifications du nombre de copies d'une large séquence génétique.

Cet outil a permis d'établir le diagnostic génétique de CMT dans des situations complexes. Une première étude fait état de délétions à l'intérieur du gène *KIF5A* dans deux familles atteintes de CMT. Une seconde présente un patient qui avait une mutation ponctuelle et une délétion du gène *SH3TC2*.

[*Pyromali I. et al. Comput Struct Biotechnol J. 2021 Jul.*](#)

[*Pyromali I. et al. J Pers Med., 2022 Feb.*](#)

Deux études génétiques à grande échelle

Le saviez-vous ?

Quatre gènes prépondérants

Les gènes *PMP22*, *GJB1*, *MFN2* et *MPZ* représentent à eux-seuls 60% à 80% des diagnostics génétiquement confirmés de CMT.

Deux études de cohortes publiées au cours des 12 derniers mois mettent en perspective ces données générales. Si les données d'une cohorte chinoise semblent similaires à celles observées dans les pays occidentaux, l'analyse de l'ensemble des cas publiés de patients suivis en Afrique montre de grandes différences de répartition génétique. Les études disponibles sur le sujet semblent indiquer que les gènes les plus souvent mutés ne sont pas les mêmes (peu d'anomalies du gène *PMP22* notamment), ce qui pourrait s'expliquer par une forte consanguinité qui aurait contribué à la diffusion de certaines anomalies génétiques.

[*Xie Y et al.- Eur J Neurol. 2021 Jul.*](#)

[*Abdoulaye Yalcouyé A et al. J Peripher Nerv Syst. 2022 Apr.*](#)

Un **nucléotide** est l'unité de base de la molécule d'ADN et est de 4 sortes différentes (A, T, G, C).



Diagnostic génétique de 2 grandes cohortes	
En Chine	En Afrique
- Recueil des données de 435 patients suivis dans un centre expert. 216 CMT1, 178 CMT2, 24 dHMN et 3 HSAN. - Les anomalies des gènes <i>PMP22</i>, <i>GJB1</i>, <i>MFN2</i> et <i>MPZ</i> sont en cause dans 69% des cas.	- Revue de l'ensemble des 185 cas africains publiés 58% CMT 1, 38% CMT2 et 4% CMT intermédiaire. - Les anomalies des gènes <i>LMNA</i>, <i>GDAP1</i> et <i>SH3TC2</i> représentent + de 80% des diagnostics génétiques.

Mieux décrire les atteintes liées à un gène spécifique

Le gène *SORD*

Identifié en 2020, le gène *SORD* est impliqué dans une forme relativement fréquente de CMT axonale (CMT 2) et de neuropathie héréditaire motrice distale (dHMN). Il pourrait être en cause dans près de 10% des cas de CMT axonale sans diagnostic génétique.

- Dans une cohorte chinoise de 78 personnes atteintes de neuropathie héréditaire non diagnostiquée, 5 présentaient des anomalies du gène *SORD*, soit une fréquence de 6,4% des cas CMT2 et dHMN non résolus.

[*Liu X et al. Front Neurol. 2021 Nov.*](#)

- Des généticiens et médecins australiens font état de l'intérêt de la technique de séquençage dite « grande longueur » pour rechercher des mutations dans le gène *SORD*. Cette technique permet de lire des séquences génétiques plus longues et d'éviter les erreurs d'interprétation liées à l'existence d'un pseudogène appelé *SORD2P* dont la séquence est très proche du gène *SORD* mais dont les variations ne sont pas pathologiques.

[*Grosz BR et al. J Peripher Nerv Syst. 2022 Feb.*](#)

Le gène *MPZ*

Le gène *MPZ* est impliqué dans différentes formes de CMT (CMT1B, CMT2I, DI-CMT D) qui se distinguent par la nature de l'atteinte du nerf périphérique (démýélinisante, axonale ou intermédiaire).

- Dans un article publié en juin 2021, des neurologues exerçant dans onze Centres de référence neuromusculaire français ont recensé 91 malades (appartenant à 61 familles concernées) porteurs de mutations du gène *MPZ*. L'étude confirme, comme cela a été signalé depuis longtemps, une très grande diversité phénotypique : une même mutation peut entraîner aussi bien une forme axonale qu'une forme démýélinisante de CMT.

Les auteurs recommandent que les futurs essais ciblent en particulier les malades avec une atteinte modérée, ayant commencé entre 18 et 50 ans, afin d'augmenter les chances de mettre en évidence un possible effet bénéfique du candidat médicament.

[*Subréville M. et al. Eur J Neurol. 2021 June*](#)

Le **phénotype** est l'ensemble des caractéristiques physiques d'un individu (couleur des cheveux, des yeux ou manifestation d'une maladie...).



Le gène **NEFH**

Des chercheurs européens ont identifié 30 personnes atteintes d'une forme rare de CMT axonale avec mutations dans le gène **NEFH** (CMT de type 2CC). L'analyse de leurs données cliniques et biologiques fait apparaître que les premiers troubles, essentiellement moteurs, apparaissent vers la trentaine mais évoluent rapidement vers une situation de handicap majeur (avec perte de la marche) à la différence des formes habituelles de CMT.

Le déficit musculaire est souvent proximal au début ce qui n'est pas habituel dans les CMT et évoque plutôt l'amyotrophie spinale proximale liée au gène **SMN1**.

[Pipis M J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Sep.](#)

[Pisciotta C. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Sep.](#)

Atteinte musculaire proximale

Les muscles proximaux sont les muscles qui sont proches de l'axe du corps. Ils sont situés aux racines des membres : muscles des épaules et des bras pour les membres supérieurs (ou ceinture scapulaire), muscles des hanches et des cuisses pour les membres inférieurs (ceinture pelvienne)



Le gène **PLEKHG5**

Dans un article publié en juin 2021, des chercheurs de l'Institut de Myologie de Paris rapportent l'observation de deux familles concernées par une CMT intermédiaire liée au gène **PLEKHG5**. Si l'atteinte motrice était comparable aux données de la littérature (déficit distal assez peu évolutif, avec peu ou pas d'atteinte sensitive), certains éléments étaient moins évocateurs d'une CMT (blocs de conduction diffus en dehors des zones classiques de compression nerveuse, taux de CPK significativement élevés, anomalies à l'IRM cérébrale). Les auteurs insistent sur l'intérêt de penser à cette forme de CMT afin d'éviter l'errance diagnostic ou la prescription de traitements inutiles.

[Villar-Quiles RN et al. Neuromuscul Disord. 2021 Aug.](#)



Des progrès pour le diagnostic, la description et la prise en charge

Améliorer le diagnostic

Différencier la CMT des neuropathies inflammatoires

Les formes démyélinisantes de CMT sont parfois diagnostiquées à tort comme une polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). Les deux maladies sont dues à une atteinte de la gaine de myéline, avec une origine génétique dans la CMT et inflammatoire dans la PIDC. L'examen clinique et l'électromyogramme ne permettent pas toujours de différencier les deux maladies, même pour des médecins experts.

- Des neurologues français, belges et suisses ont recherché des cas de CMT parmi une cohorte de 1 104 malades atteints de PIDC. Un ensemble de critères cliniques (présence d'autres personnes atteintes dans la famille, déformations des pieds...) a fait suspecter le diagnostic de CMT chez 56 personnes. Une analyse génétique l'a confirmé chez 35 d'entre elles. Leur prise en charge médicale a été adaptée en conséquence (arrêt des traitements immunosuppresseurs, inefficaces dans la CMT).

Hauw F et al. Eur J Neurol. 2021 June

L'électromyogramme (EMG) est un examen qui consiste à recueillir à l'aide de fines aiguilles – servant d'électrodes – implantées dans le muscle, les signaux électriques émis par les fibres musculaires au repos, pendant et après un mouvement. L'analyse des tracés permet de savoir si les difficultés motrices sont dues à une atteinte des muscles (origine myopathique ou myogène) ou à une atteinte des nerfs (origine neuropathique ou neurogène). L'étude électrophysiologique du muscle et du nerf peut aussi mesurer la vitesse de conduction de certains nerfs en cas d'atteintes neurogènes.



Faire réviser le diagnostic de sa maladie

Il est possible d'actualiser un diagnostic ancien pour lequel aucune anomalie génique 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.

- Un consortium de neuropédiatres de langue allemande a établi des recommandations pour le diagnostic des neuropathies héréditaires ou acquises de l'enfant. Avant d'envisager un test génétique, l'hypothèse d'une origine toxique doit toujours être évoquée ainsi que la recherche d'antécédents familiaux.

Pour les neuropathies héréditaires, notamment démyélinisantes, la recherche d'une duplication du gène *PMP22*, du fait de sa fréquence, s'impose avant de tester les autres gènes en séquençage à haut débit (NGS).

Korinthenberg R. et al. Children (Basel). 2021 Aug.

Analyse génétique et vitesse de conduction nerveuse

- Des médecins français ont comparé les données génétiques et électrophysiologiques de 61 enfants atteints de CMT.

Vitesse de conduction nerveuse (VCN) chez 61 enfants atteints de CMT		
Formes démyélinisantes	Formes intermédiaires	Formes axonales
VCN < 25 55% des cas - Principalement lié au gène <i>PMP22</i>	25 < VCN < 45 32% des cas - Nombreux gènes impliqués : <i>PMP22, MPZ, GJB1, MFN2, AARS1</i>	45 < VCN 11% des cas - Principalement lié au gène <i>MFN2</i>



En incluant dans les formes intermédiaires tous les cas avec des vitesses de conduction nerveuse entre 25m/s et 45m/s, des gènes normalement associés à des formes démyélinisantes (CMT 1A, 1B...) ou axonales (CMT 2A, 2N...) sont classés comme formes intermédiaires.

Les auteurs concluent qu'il est nécessaire de rechercher systématiquement la duplication du gène *PMP22* chez des enfants atteints de forme intermédiaires de CMT, avant de réaliser des analyses génétiques plus poussées.

Baudou E et al. Neuropediatrics . 2022 Mar.

La prise en charge dans l'enfance

Plus de 20 experts de la CMT du monde entier ont collaboré pour établir des recommandations de prise en charge des enfants atteints de la maladie. Ils se sont basés sur leur expérience clinique et sur une analyse fine des articles médico-scientifiques sur le sujet.



En pratique

- Un programme d'exercices réalisés régulièrement (2 à 3 fois par semaine avec au moins un jour de repos entre) avec un kinésithérapeute entretient, voire renforce les muscles et diminue les sensations de fatigue et de douleur. Il doit être interrompu si des signes de lésions musculaires apparaissent (crampes liées à l'effort, urines foncées).
- Il peut être associé à la pratique d'une activité sportive modérée adaptée aux capacités musculaires de l'enfant (natation, Pilates, dance, gymnastique aquatique...).
- Kinésithérapie, étirement des articulations (tendons d'Achille, orteils...) si possible chaque jour, appareillage (orthèses la nuit) aident l'enfant à grandir sans qu'apparaissent de déformations articulaires, voire osseuses. La chirurgie orthopédique est parfois nécessaire.
- Ces mesures participent aussi à la préservation de la marche et à la prévention des chutes, au maintien des capacités manuelles, à la prise en charge de la douleur ainsi qu'à la rééducation de la sensibilité.
- Les chaussures du commerce confortables, larges, avec un solide contrefort et plus ou moins montantes pour maintenir la cheville (type baskets) peuvent être suffisantes. Des orthèses de type releveur de pied sont parfois nécessaires pour empêcher le pied d'accrocher le sol et diminuer la fatigue à la marche.
- L'utilisation d'un ordinateur donne une autonomie d'écriture. Des logiciels d'apprentissage du clavier, d'anticipation des mots et de reconnaissance vocale facilitent le travail sur ordinateur.

Yiu EM et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022 Feb.

Des orthèses pour stabiliser les pieds

- D'après une étude italienne, sur 149 personnes atteintes de CMT, 87% ont eu besoin d'une orthèse qu'il s'agisse de semelles, de chaussures orthopédiques ou d'attelles de releveurs de pied.

Le score fonctionnel CMTNS (pour *CMT neuropathy score*) et l'index de marche (*ambulation index*) ont été les principaux critères de décision pour les prescripteurs de traitements orthopédiques.

Il n'a été possible d'établir de lien ou de différence entre les orthèses utilisées selon le type de CMT.

Prada V et al. Neurol Sci. 2022 Apr.



- Les résultats d'une enquête en ligne sur la prise en charge de l'atteinte des pieds de 940 patients atteints de CMT ont été présentés au dernier congrès de l'association CMT-France. Si la grande majorité était appareillée (semelles ou chaussures orthopédiques, releveurs de pied), plus de la moitié avait abandonné leur appareillage. Les principales raisons évoquées étaient sa non-adaptation, son volume dans la chaussure ou son poids, son manque d'esthétisme, l'apparition des douleurs cutanées...

Ces résultats montrent l'importance d'optimiser l'appareillage pour chaque personne, en prenant en compte les spécificités de la CMT, que les praticiens connaissent souvent mal. Ils soulignent aussi la nécessité d'une action commune entre médecins experts et associations de malades pour améliorer la prise en charge (formation et sensibilisation des professionnels prescrivant les appareillages, remboursement en adéquation avec la complexité de la prise en charge...).



La mise en place d'une orthèse en pratique

La réalisation d'une orthèse adaptée est une démarche complexe.

- Plusieurs critères entrent en jeu : faiblesse musculaire, atteinte de la sensibilité, déformations orthopédiques... Les aspects esthétiques de l'appareillage doivent aussi être pris en compte, même s'il existe des contraintes techniques qui ne permettent pas tout.
- Il faut souvent faire plusieurs essais pour trouver le bon appareillage, qu'il s'agisse des semelles orthopédiques ou des releveurs de pieds.
- Un délai d'adaptation d'au moins un mois est nécessaire pour se sentir mieux grâce à un appareillage.
- Si au-delà de cette durée vous ne constatez aucune amélioration, voire que vous ressentez des douleurs, c'est que cet appareillage n'est pas adapté à votre cas.

- Une équipe hollandaise a comparé la marche et la station debout prolongée avec des chaussures du commerce ou des orthèses spécifiques chez 15 personnes atteintes de CMT. Si ces aides n'améliorent pas l'équilibre (ni en marchant, ni en se tenant debout), elles permettent de marcher mieux et plus vite.

de Jong LAF et al. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2022 Apr.

Prévenir le surpoids ou la dénutrition

- Les médecins du Consortium international des neuropathies héréditaires ont évalué le retentissement de la CMT chez 477 jeunes (âgés de 3 à 20 ans), en fonction de leur état nutritionnel, évalué grâce à l'indice de masse corporelle (IMC), en comparaison de 316 enfants indemnes de la maladie.

Si la majorité des enfants et adolescents atteints de CMT a un poids équilibré (62%), ils sont 3 fois plus nombreux à être fortement dénutris (6%) et 2 fois plus nombreux à être obèses (7%) que des jeunes du même âge. Cela s'explique car la CMT entraîne une fonte musculaire (à l'origine d'un possible amaigrissement) et une diminution de l'activité physique (pouvant entraîner un surpoids).

Les jeunes atteints de CMT qui ont un IMC très faible (dénutrition) ou très élevé (obésité) présentent plus de difficultés liées à la CMT que les autres : moins de force, moins bonne performance à la marche, manque de dextérité plus prononcé... De plus, les personnes fortement en surpoids ressentent plus souvent des douleurs au niveau des pieds et des crampes



au niveau des jambes, tandis que celles très dénutries se plaignent plus souvent de chutes et de sensations de picotements, brûlures...

 Surveiller la croissance et le poids pendant l'enfance et l'adolescence aide à maintenir un équilibre optimal entre le poids et la taille. En cas de surpoids ou de dénutrition, il est conseillé d'en parler avec le médecin avant d'entamer un régime pour en limiter les éventuelles conséquences néfastes sur les nerfs et les muscles.

Retentissement de l'état nutritionnel sur la CMT		
Dénutrition sévère $(IMC < 17 \text{ kg/m}^2)$	Poids équilibré, légère dénutrition ou surpoids $(17 \text{ kg/m}^2 < IMC < 30 \text{ kg/m}^2)$	Obésité $(IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2)$
		
Chutes plus fréquentes, picotement, brûlures	La maladie retentit moins sur la force, la marche et la dextérité	Douleurs des pieds Crampes des jambes

Donlevy GA et al. Neurology 2021 Sep.

Reconnaître et traiter les douleurs

Dans la CMT, la douleur peut avoir pour origine l'atteinte du nerf (douleur neuropathique) : fourmillements, sensations de brûlure, de décharges électriques... D'autres mécanismes peuvent aussi être à l'origine de douleurs (rétractions musculo-tendineuses, déformation articulaire, point d'hyperappui ...).

- Une étude italienne a été réalisée auprès de 50 personnes atteintes de CMT, réparties en 19 CMT 1A, 12 CMT X1, 11 CMT liée au gène *MPZ* et 8 CMT 2A.

Des douleurs étaient présentes chez 36% des personnes. Elles étaient d'origine neuropathique dans 15% des cas, se manifestaient plus souvent au niveau des extrémités et semblaient fortement liées à l'atteinte d'une catégorie spécifique de fibres nerveuses (fibres Aδ).

Peretti A et al. Eur J Pain. 2022 Feb.

 **Prendre soin de ses douleurs**
Leur prise en charge varie en fonction de leur(s) cause(s). Parlez-en à votre médecin pour mettre en place les mesures qui vous correspondent le mieux : adaptation de la prise en charge orthopédique, soutien psychologique, relaxation, médicaments, exercice physique...

Prendre soin de ses dents

- Une revue de la littérature a porté sur l'atteinte du visage et du cou et la santé dentaire dans la CMT. Si quelques publications font état de problèmes spécifiques dans la CMT (difficultés à avaler, crise de douleurs intenses d'un côté du visage par névralgie du trijumeau, difficultés à parler...), les personnes atteintes peuvent avoir des difficultés à prendre soin de leurs dents au quotidien.

**Hygiène dentaire en pratique**

Utiliser une brosse à dent électrique à gros manche ou entourer le manche de la brosse à dent avec de la mousse (pour la tenir plus facilement) facilite le brossage des dents.

- Le dentiste peut vous recommander une supplémentation en fluor ou des bains de bouche pour compenser des difficultés à se brosser les dents.
- Ne pas utiliser ses dents pour décapsuler une bouteille, découper du scotch etc... car cela peut les abîmer. Utiliser plutôt des objets conçus pour vous faciliter les gestes rendus difficiles par l'atteinte des mains. Parlez-en avec un ergothérapeute.

Brooks JK et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2021 Dec.

Études d'histoire naturelle et bases de données

La maladie de Charcot-Marie-Tooth comprend un ensemble complexe de formes différentes. Ces formes se distinguent par le gène impliqué dans le développement de la maladie, l'âge à l'apparition des premiers symptômes, l'évolution de la maladie, les signes associés (diminution de l'audition, atteinte respiratoire...).

Les bases de données et les études cliniques observationnelles permettent de décrire les différentes formes de CMT et d'anticiper les atteintes possibles.

Le saviez-vous ?

Bases de données et études cliniques observationnelles

Ces outils de recherche clinique colligent de données sur :

- les manifestations de la maladie et leur diversité dans une même famille et entre familles non apparentées (phénotypes),
- les résultats du diagnostic génétique (génotypes),
- les paramètres de surveillance de l'évolution de l'atteinte musculaire et sensitive, indispensables pour les 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 et les manifestations d'une maladie génétique.*

- Les **bases de données** capitalisent les données médicales et génétiques des personnes atteintes d'une même maladie, souvent sans limite de temps.
- Les **études transversales** décrivent comment la maladie se manifeste sur un groupe/une population de malades à un moment donné tandis que les **études longitudinales** décrivent l'évolution de la maladie sur une certaine durée (histoire naturelle).
- L'analyse des données colligées permet d'établir des **corrélations génotype/phénotype**, d'optimiser la démarche diagnostique et la prise en charge, de préciser l'histoire naturelle des différentes formes de la maladie et de faciliter le recrutement de participants dans les essais cliniques.

Une base de données française

Démarrée en 2015 par la *Société francophone du nerf périphérique*, cette base de données des neuropathies périphériques n'est pour le moment opérationnelle que dans 2 centres en France, au CHU de Saint-Étienne et à l'hôpital Henri Mondor de Créteil, ainsi qu'un centre en Suisse (CHUV de Lausanne)



Base de données neuropathies périphériques



En France et à l'étranger



Créée en 2015



Recrutement en cours



400 patients

La base de données internationale INC

La base du Consortium des Neuropathies héréditaires (*Inherited Neuropathies Consortium, INC*) est particulièrement importante.

Elle a pour objectif d'établir l'histoire naturelle de la CMT (qu'il s'agisse des formes les plus fréquentes ou les plus rares), de servir à la mise au point d'outils d'évaluation clinique et d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans les formes axonales de la maladie.

- Depuis sa création en 2010, elle a colligé les données médicales (cliniques et génétiques) de plus de 6 000 personnes atteintes de maladie de Charcot-Marie-Tooth dont plus de la moitié participent à l'étude d'histoire naturelle.

Base de données CMT 1A, 1B, 2A, 4A, 4C et autres CMT



À l'étranger



Créée en avril 2010



Recrutement en cours

NCT01193075

WEB <https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/inc>

Des études d'histoire naturelle en cours

- L'étude *CMT&me* recense, via une application mobile des « données de vie réelle ». On regroupe sous cette appellation les données qui ne sont pas issues du cadre contrôlé d'un essai clinique. Il s'agit de données épidémiologiques (sur la fréquence des différentes formes de CMT), démographiques (sur l'âge, le niveau d'étude, l'emploi...), les symptômes et leur évolution... Ces données sont complémentaires des informations récoltées lors des essais cliniques.

Impacts de la CMT dans la vie quotidienne



En France et à l'étranger



2500 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



5 ans de suivi

NCT03782883



- Une étude de cohorte de grande ampleur a débuté en juillet 2019 (pour une fin prévue en 2049), en Chine. Le suivi se fera pendant 20 ans.



En quête d'outils de mesure fiables et sensibles

Il est important de disposer d'outils simples à utiliser, qui permettent de mettre en évidence un effet bénéfique d'un médicament candidat sur un nombre restreint de malades (la CMT est une maladie rare) et sur une période limitée, en général autour d'un an (la maladie évolue lentement).

Le saviez-vous ?

Suivre l'évolution de la CMT

S'il existe des scores spécifiques (comme les scores CMTNS-v2 ou CMT-FOM), l'utilisation de marqueurs biologiques tels que les marqueurs sanguins (en particulier les neurofilaments à chaîne légère) ou l'IRM (d'un muscle ou d'un nerf) semble prometteuse.

*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...).*

***L'IRM ou imagerie par résonance magnétique** 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*

L'iMAX un nouvel outil pour les neuropathies

- Quatre centres hospitaliers universitaires européens se sont associés pour mettre au point une nouvelle technique d'électrophysiologie destinée à explorer de manière simple et reproductible l'excitabilité des axones moteurs des nerfs périphériques, un paramètre utile dans le diagnostic et le suivi de nombreuses neuropathies.

Baptisée iMAX, cette approche a été testée avec succès chez 28 volontaires non malades et 32 personnes atteintes de neuropathies diverses (CMT 1A, polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique, syndrome de Guillain-Barré). L'outil est simple d'usage, rapide et non invasif par rapport aux autres techniques utilisées jusque-là, permettant son utilisation en routine.

Tyberghein M et al. Clin Neurophysiol. 2022 Jan.

L'IRM des nerfs périphériques

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être utilisée pour détecter des anomalies de la fibre nerveuse.

- Des chercheurs coréens ont comparé les nerfs sciatiques vus à l'IRM de 18 personnes atteintes de CMT 1A et de 18 personnes non malades. Ils ont observé des différences en particulier au niveau distal (vers les pieds et les mains) : le nerf était plus large et infiltré par des cellules graisseuses.

Hyun Su Kim et al. Sci Rep. 2021 Nov.

- Une étude chinoise a montré, à partir des données de 22 personnes atteintes de CMT 1A, 12 de CMT 2 et 9 non malades que l'IRM des nerfs permettait de différencier ces 3 situations.

Sun X et al. Eur Radiol. 2022 Jan.



Le saviez-vous ?

L'IRM musculaire

L'IRM est aussi utile pour explorer les muscles : il permet de quantifier le degré d'infiltration graisseuse dans les muscles (lorsque les cellules musculaires sont détruites, elles sont remplacées par des cellules graisseuses) au niveau des jambes.

Les marqueurs sanguins

Le saviez-vous ?

Les neurofilaments

Les neurofilaments sont des protéines présentes spécifiquement dans les neurones. Le taux de neurofilaments à chaîne légère dans le sang peut être utilisé pour mesurer l'importance de la destruction neuronale.

- Une étude sur 49 personnes atteintes de CMT confirme que le taux de neurofilaments à chaîne légère est augmenté dans différentes formes de CMT (CMT 1B, CMT X1 et CMT 2A).

Toutefois, un suivi sur 6 ans de 10 patients CMT 1A d'une seconde cohorte montre que ce taux reste stable dans le temps, ce qui est défavorable pour en faire un critère d'évaluation d'essais cliniques.

[*Rossor AM et al. J Peripher Nerv Syst. 2021 Dec.*](#)

- Un consortium international de chercheurs a recherché des candidats biomarqueurs sur des prélèvements provenant de personnes et de souris atteintes de CMT :

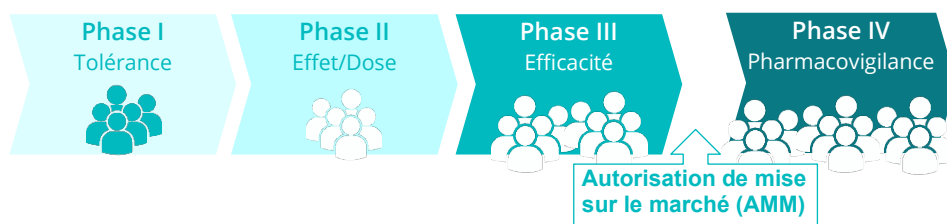
- la molécule d'adhésion des cellules neuronales de type 1 ou NCAM1 est augmentée dans quatre modèles murins (*Gjb1*, *Hspb8* et deux modèles de *Gars*) mais aussi dans la CMT 1A et deux formes axonales de CMT (CMT 2D, CMT 2N). Cette élévation est en grande partie corrélée avec la sévérité de la maladie mesurée par le *CMT examination score* (CMTES).

- le facteur de croissance et de différenciation GDF15 ainsi que d'autres molécules (liées à la voie du complément), sont eux-aussi élevées, [*Jennings MJ. et al. Brain 2022 Feb.*](#)



Des essais cliniques

Les essais cliniques consistent à évaluer les effets d'un traitement potentiel dans une maladie (un candidat-médicament, un dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans cette maladie.



Le PXT3003 dans la CMT1A



Un candidat médicament issu de 10 ans de recherche

Développé par la société Pharnext, le PXT 3003 est composé d'une association à faibles doses de molécules déjà disponibles dans le commerce. On parle de « pléo-médicament ».

- Les premiers travaux sur ce composé remontent à 2009-2010. En partie financés par l'AFM-Téléthon, ils avaient mis en évidence les effets prometteurs du PXT 3003 chez un rat atteint de CTM 1A.
- Depuis 2014, le PXT 3003 bénéficie du statut de « médicament orphelin » pour la CMT 1A en Europe et aux États-Unis.
- Le PXT 3003, bénéficie du statut de procédure accélérée (« *fast track designation* ») auprès des autorités de santé américaines, et depuis mars 2020, du statut *Promising Innovative Medicine* en Angleterre.

Le PXT3003, une association de 3 molécules aux modes d'action complémentaires		
Baclofène  • Relaxant musculaire • Inhibe la fabrication de PMP22 via l'AMP cyclique	Naltrexone  • Antagoniste opiacé • Inhibe la fabrication de PMP22 via les récepteurs aux opiacés	Sorbitol  • Laxatif et édulcorant • Inhibe la fabrication de PMP22 via les récepteurs muscariniques et limite son mauvais repliement

Un essai international en cours en France

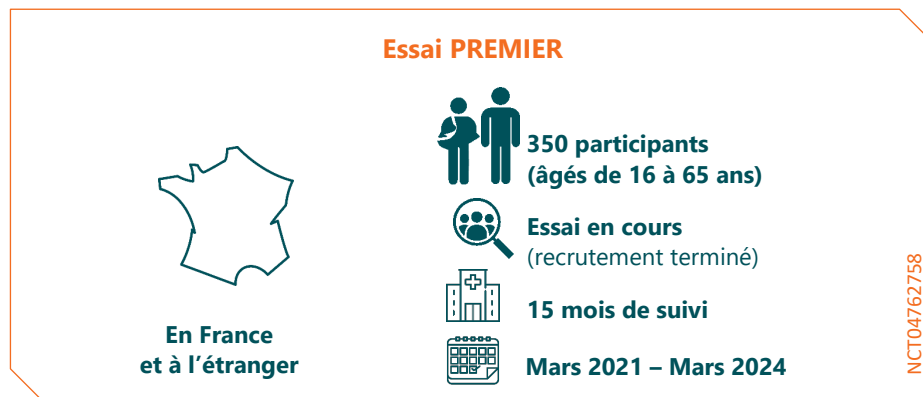
▪ L'essai international « PREMIER » évalue contre placebo la sécurité d'utilisation et l'efficacité du PXT3003 dans la CMT 1A pendant 15 mois. Débuté en mars 2021 aux États-Unis, le recrutement a démarré en France, au CHU de la Timone (Marseille) en juillet 2021. D'autres centres français sont ouverts. Trois-cent-cinquante personnes atteintes de CMT1A ont été recrutées en Europe, aux États-Unis, au Canada et en Israël.

▪ Si les résultats de cet essai sont concluants, la société pourra constituer un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Cela nécessite de soumettre aux agences d'évaluation des médicaments toutes les informations issues des recherches précliniques menées en laboratoire et des essais cliniques réalisés chez des personnes atteintes de CMT 1A : procédures de fabrication et de vérification de la qualité du



produit, effets indésirables, précautions d'emploi, critères d'efficacité évalués au cours des essais cliniques, résultats des essais cliniques, évaluation du rapport bénéfice/risque...



Phase III
Efficacité

De précédents résultats encourageants

- L'essai PREMIER s'appuie sur les résultats de deux essais préalables :
 - un essai français de phase II réalisé auprès de 80 personnes atteintes de CMT 1A pendant un an,
 - un essai de phase III auprès de 235 personnes atteintes de CMT 1A suivies pendant 15 mois.

Des effets bénéfiques sur la santé motrice...

- Les résultats de l'essai de phase III, PLEO-CMT, annoncés par communiqué de presse et en congrès dès octobre 2018 ont été publiés en octobre 2021. À haute dose, le PXT3003 ralentit voire stabilise l'atteinte motrice.

Ces résultats montrent :

- une préservation de la fonction des bras et des jambes avec des mouvements facilités chez les personnes traitées avec la haute dose de produit en comparaison du groupe placebo, mises en évidence par le score ONLS (*Overall Neuropathy Limitations Scale*);
- des résultats significativement meilleurs au test chronométré de marche sur 10 mètres, pour ces personnes ;
- une bonne tolérance au traitement.

Des problèmes liés au conditionnement du PXT3003 ayant entraîné une interruption temporaire de l'essai, Pharnext a optimisé la fabrication et le conditionnement du PXT3003 avant de démarrer l'essai PREMIER.

[Attarian S et al. Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct.](#)

confirmés lors de la phase d'extension

L'essai PLEO-CMT se poursuit par une étude d'extension à laquelle participent encore 126 malades. Elle permet de connaître les effets à long terme du candidat médicament.

- Les résultats d'une analyse parue en mai 2022 montrent une innocuité durable de PXT 3003 chez les patients CMT1A au cours des 5 ans de suivi. L'analyse du score ONLS est en faveur d'un effet bénéfique potentiel à long terme du PXT 3003 chez les patients CMT 1A. Les capacités motrices sont préservées.

[Pharnext – Communiqué de presse 2022 Mai](#)

*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. Ainsi, une diminution d'un point du score ONLS peut correspondre au passage d'une marche sans aide à l'utilisation de cannes pour se déplacer.*



Phase III Efficacité

Extension de l'essai PLEO-CMT



En France
et à l'étranger



187 participants (16 à 65 ans)



Recrutement terminé



9 mois de suivi



Mars 2017 – Déc. 2024

NCT03023540

L'IFB-088 dans la CMT 1A

L'IFB-088 (ou sephine 1) est développé par la société InFlectis BioScience avec le soutien de l'AFM-Téléthon.

- Un essai de phase I, sur 72 volontaires sains, s'est déroulé à Marseille et a montré que le produit est bien toléré chez les volontaires sains, même aux doses les plus élevées testées.

[*InFlectis BioScience, Press release 2020 Jan.*](#)

- InFlectis BioScience envisage maintenant de mettre en place un essai de phase II pour évaluer l'IFB-088 chez des personnes atteintes de CMT 1A.

Mécanisme d'action

Dans certaines formes de CMT (1A, 1B...), il y a une accumulation de protéines mal repliées au niveau des cellules de Schwann, ce qui, en désorganisant la structure et le fonctionnement de la gaine de myéline, ralentit la transmission du signal nerveux.

- L'IFB-088 agit au niveau des cellules malades pour ralentir leur synthèse protéique. Les protéines mal repliées, moins nombreuses, peuvent alors être prises en charge par les mécanismes naturels de compensation de la cellule (correction de leur repliement ou dégradation).
- Des travaux précliniques ont montré que l'administration de l'IFB-088 à des souris modèles de CMT1B restaure leurs fonctions motrices et améliorent leurs vitesses de conduction nerveuse.

En avril 2022, une nouvelle publication confirme les effets bénéfiques de l'IFB-088 dans un second modèle de souris CMT 1B ainsi que dans un modèle de souris CMT 1A.

[*Bai Y et al. Mol Neurobiol. 2022 Apr.*](#)



Une désignation de médicament orphelin

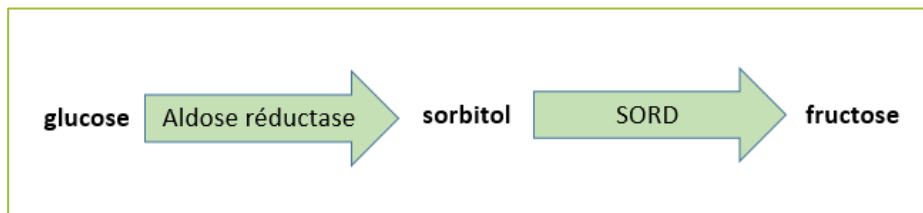
Le candidat-médicament IFB-088 est reconnu comme médicament orphelin par les autorités de santé américaines (*Food and drug administration* ou FDA) et européennes (Agence européenne des médicaments ou EMA). Cela permet de faciliter la mise en place d'essais cliniques pour déterminer l'efficacité ou non du candidat-médicament et pour accélérer sa mise sur le marché s'il s'avère bénéfique dans la CMT.



L'AT-007 dans la CMT liée à *SORD*

Le gène *SORD* est impliqué dans une forme relativement fréquente de CMT axonale (CMT2) dont l'atteinte peut être motrice et sensitive dans la moitié des cas, ou uniquement motrice (neuropathie héréditaire motrice distale).

- Dès que le gène en cause a été découvert, l'inhibition de l'aldose réductase a été considérée comme une piste prometteuse. En effet, la protéine *SORD* (ou sorbitol déshydrogénase) intervient dans une réaction qui transforme le sorbitol en fructose.



Lorsque la protéine *SORD* fonctionne mal, du sorbitol s'accumule dans les cellules. Des analyses de cellules prélevées chez les patients présentant une CMT liée à *SORD* l'ont confirmé. Cette accumulation joue aussi un rôle dans la neuropathie liée au diabète.

- Il est possible de bloquer la fabrication du sorbitol par des inhibiteurs de l'aldose réductase, des molécules à l'étude dans la neuropathie diabétique et déjà commercialisées depuis plusieurs années dans des pays asiatiques.

La société *Applied therapeutics*, qui évalue déjà un inhibiteur de l'aldose réductase (AT-007) dans la galactosémie (une maladie génétique rare dans laquelle le galactose s'accumule dans l'organisme) a pu mener rapidement une étude pilote dans la neuropathie liée à *SORD*.

Réalisée au cours de l'été 2021, ses résultats ont été annoncés dans un communiqué de presse en octobre 2021.

Huit personnes atteintes d'une neuropathie liée à *SORD* ont participé à cette étude pendant un mois. Leur taux de sorbitol sanguin était 100 fois supérieur aux valeurs trouvées dans la population générale. Après un mois de traitement, il avait diminué de 2/3 en moyenne. La durée de l'essai n'a pas permis d'observer de modification des capacités motrices des personnes.

L'AT-007 a été bien toléré tout au long de l'étude pilote.

Fort de ces résultats, la compagnie a démarré en mai 2022 un essai clinique contre placebo aux États-Unis.

Essai INSPIRE


États-Unis, République
tchèque
et le Royaume-Uni

 **72 participants**
(âgés de 18 à 55 ans)
 **Recrutement en cours**
 **2 ans de suivi**
 **Mai 2022 – Juil 2026**

NCT05397665

Phase II/III
Efficacité



Des essais de thérapie génique

À ses débuts, la thérapie génique consistait uniquement à remplacer un gène défectueux en apportant à l'organisme le gène normal. Depuis, les méthodes de thérapie génique se sont développées : en font partie toutes les techniques qui introduisent dans l'organisme du matériel génétique sous forme d'ADN ou d'ARN (gène médicament, oligonucléotides antisens...) à des fins thérapeutiques.

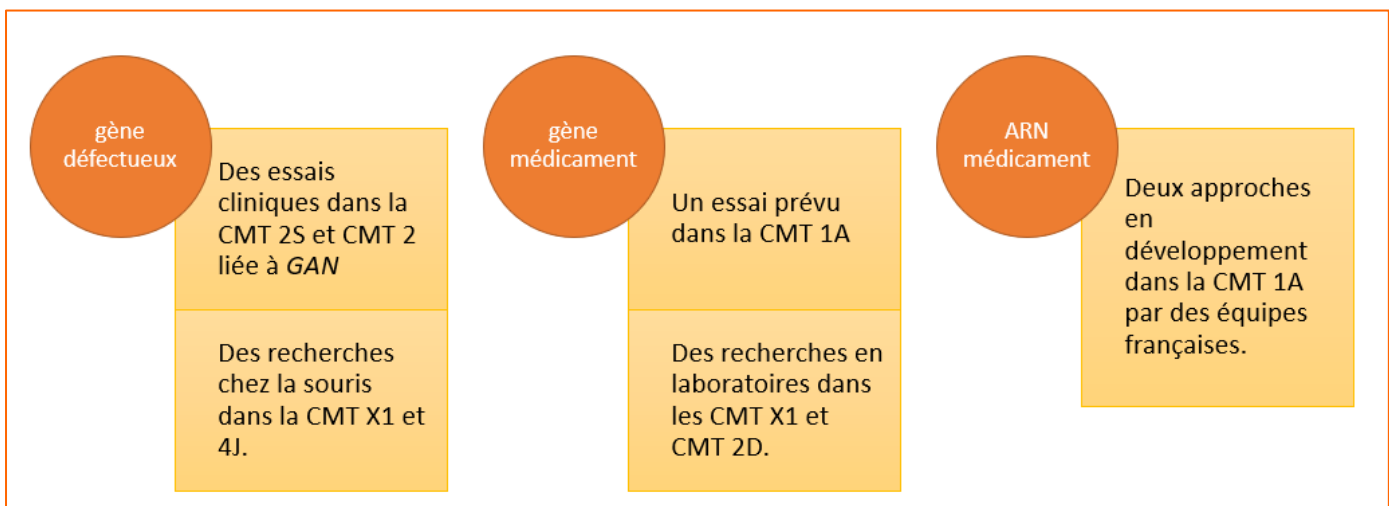
La thérapie génique est en plein essor dans les maladies neuromusculaires, avec déjà un médicament disponible dans l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA), plusieurs essais cliniques en cours et de nombreuses molécules en développement.



Des approches multiples

Plusieurs approches de thérapie génique sont en cours de développement dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) avec pour objectifs de :

- remplacer le gène défectueux,
- apporter un « gène médicament » pour protéger les cellules atteintes (motoneurones et/ou cellules de Schwann),
- apporter un « ARN médicament » (ou oligonucléotides antisens) pour diminuer la fabrication de protéines toxiques.



Dans la neuropathie à axones géants

La neuropathie à axones géants liée au gène *GAN* se caractérise dans la plupart des cas par une neuropathie périphérique sensorielle et motrice progressive et une atteinte du système nerveux central (atteinte intellectuelle, crises épileptiques...) débutant chez le jeune enfant. Il existe des formes plus modérées, débutant chez l'adulte et sans atteinte du système nerveux central qui s'apparente à une CMT axonale.

[Opal P. GeneReviews 2021 Oct.](#)

- Le TSHA-120, un produit de thérapie de thérapie génique associant le gène *GAN* à un vecteur de type AAV9 est actuellement à l'essai.



Essai de phase I dans la Neuropathie liée à GAN



Phase I
Tolérance

Des résultats préliminaires ont été annoncés par communiqué de presse en janvier 2022. Chez les 6 premiers patients traités, les données de suivi entre un an à cinq ans montrent un ralentissement de l'atteinte musculaire. Une régénérescence des fibres nerveuses a été observée.

[Taysha Gene Therapies Press release 2022 Jan.](#)

Dans la CMT 2S liée à IGHMBP2

Le gène *IGHMBP2* est impliqué dans la CMT 2S mais aussi dans une forme d'amyotrophie spinale avec détresse respiratoire (SMARD1).

- La SMARD1 touche essentiellement des nourrissons, associant une faiblesse musculaire sévère prédominant dans la partie distale des membres et une atteinte respiratoire. La CMT 2S se manifeste plus tardivement et n'entraîne aucune difficulté respiratoire.
- Un produit de thérapie génique associant le gène *IGHMBP2* à un vecteur AAV9 est à l'essai aux États-Unis. Des recherches sur une souris modèle ont montré des résultats encourageants.

[Caley ES et al. Human Molecular Genetics 2022 Apr.](#)

Essai de phase I-II dans les neuropathies liées à IGHMBP2



Phase II
Effet/Dose

Dans la CMT 1A

Le saviez-vous ?

La neurotrophine 3 pour protéger les axones

La neurotrophine 3 joue un rôle dans la croissance et la survie des neurones du système nerveux périphérique.

- Elle est normalement fabriquée par les cellules de Schwann.
- Apporter la neurotrophine 3 aux nerfs périphériques permettrait de protéger les axones fragilisés par l'atteinte des cellules de Schwann dans la CMT 1A.

Dans des souris modèles de CMT 1A, 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.



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'entraîne qu'une réponse immunitaire de défense modérée. 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.

- Pour contourner cette difficulté, une piste consiste à apporter le gène de la neurotrophine 3 par thérapie génique à l'aide d'un vecteur virus adéno-associé (AAV) afin qu'elle soit sécrétée plus durablement dans l'organisme. L'efficacité de cette méthode à long terme (au moins 9 mois) a été démontrée dans une souris modèle de CMT1A. Le taux sanguin de neurotrophine 3 obtenue a été suffisant pour améliorer la fonction tissulaire des nerfs périphériques ainsi que la fonction motrice des souris. [Sahenk Z et al. Brain Res. 2019 Oct.](#)
- Un essai de thérapie génique avec le gène de la neurotrophine devrait démarrer aux États-Unis chez 3 personnes atteintes de CMT1A. Du fait de difficultés pour produire le vecteur de thérapie génique, son démarrage est retardé et l'essai est suspendu.

Essai de phase I/II dans la CMT1A



Aux États-Unis



3 participants (18 à 35 ans)



Essai suspendu



2 ans de suivi



Août 2022 – Juil. 2023

NCT03520751

- La même approche a été testée chez des souris atteintes de CMT 1A, CMT X1 et, plus récemment, de CMT liée au gène GARS, la CMT 2D. Les chercheurs ont observé des effets bénéfiques de la neurotrophine 3 sur les cellules de Schwann et la jonction neuromusculaire (située entre le nerf périphérique et le muscle) chez les souris malades. Cela s'est traduit par une amélioration de l'endurance et de l'équilibre des souris traitées. [Burcak Ozes B et al. Brain Commun. 2021 Oct.](#)



Des pistes thérapeutiques à suivre

Témoignant d'une recherche active dans la CMT, plusieurs articles ont passé en revue ces douze derniers mois les différentes approches à l'étude dans la CMT, celles abandonnées ou celles à envisager à l'avenir.

Ainsi, l'équipe italienne de D Pareyson a recensé près de 20 approches différentes.

[*Pisciotta C et al Brain Sci. 2021 Oct.*](#)

[*Fridman V et al. Neurotherapeutics. 2021 Nov.*](#)

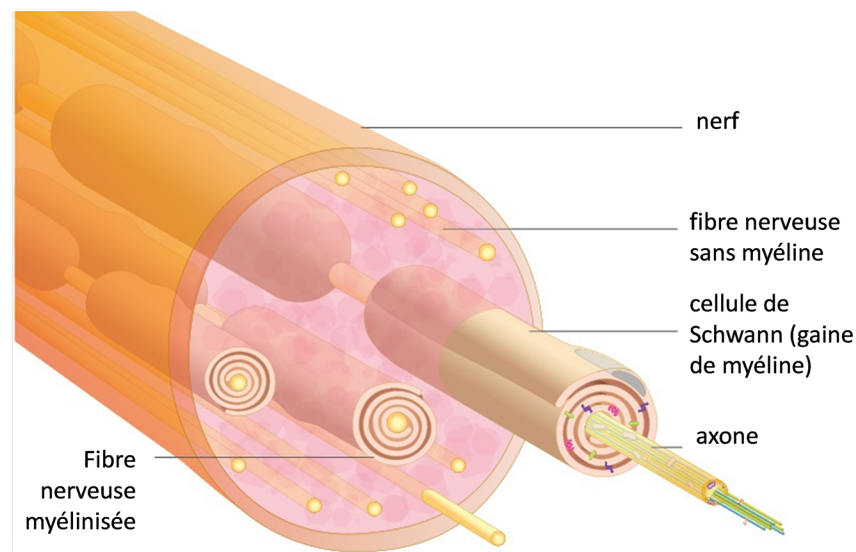
[*Stavrou M Int J Mol Sci. 2021 June*](#)

[*Miniou P et al. Int J Mol Sci. 2021 June*](#)

[*McCray BA et al. Neurotherapeutics 2021 Oct.*](#)

[*Cavallaro T et al. J Peripher Nerv Syst 2021 Sep.*](#)

Principales approches pharmaceutiques à l'essai ou en développement dans la CMT



Au niveau du nerf périphérique

Réduire l'inflammation

- CMT 1A, X1, B1 - PLX5622

Au niveau de la cellule de Schwann

Améliorer la myélinisation

- CMT 1A – Farnésol ; inhibiteur HDAC3
- Le PXT3003, à l'essai dans la CMT 1A améliore la myélinisation et protège l'axone.

Réduire le stress oxydatif

- CMT 1A – Curcumine ; Nano-Cur
- CMT 4A – florfénicol ; MitoQ

Eviter l'accumulation de molécules toxiques

- CMT 1B - IFB-088 ; Sildenafil, MANF

Au niveau de l'axone

Améliorer le fonctionnement de l'axone

- CMT 2A, 2D, 2F - inhibiteurs HDAC6

Protéger l'axone

- Inhibiteur de SARM1

Apporter un ARN interférent

Un ARN interférent permet de diminuer la fabrication d'une protéine devenue toxique suite à une anomalie génétique, par exemple la PMP22 qui est produite en excès dans la CMT 1A.

Plusieurs approches sont donc étudiées dans la CMT 1A, dont 2 par des équipes françaises. La première utilise un petit ARN interférent à l'intérieur d'un vecteur chimique (de squalène), la deuxième un ARN interférent associé à un vecteur de thérapie génique.

Dans les 2 cas, l'administration à des animaux (souris ou rat) malades a montré des résultats prometteurs tant pour la force musculaire que pour les vitesses de conduction nerveuse.

[*Boutary S et al. Commun Biol. 2021 March.*](#)

[*Gautier B et al. Nature Nat Commun. 2021 Apr.*](#)



- Le Pr Kleopa, spécialiste de la thérapie génique dans la CMT a développé un produit de thérapie génique constitué d'un vecteur de type AAV9 dans lequel a été inséré un micro-ARN interférent, miR871, ciblant *PMP22*. Injecté à des souris, celles-ci avaient retrouvé une meilleure mobilité [*Stavrou M et al. J Clin Invest. 2022 May*](#)

Améliorer le transport axonal avec des inhibiteurs des histone-désacétylases

Dans les CMT axonales

Les inhibiteurs de l'histone désacétylase HDAC6 agissent sur le transport des mitochondries dans l'axone via les microtubules.

Le saviez-vous ?

L'acétylation des microtubules

Les microtubules sont des éléments du cytosquelette, qui jouent le rôle de rails le long desquels les mitochondries sont transportées à l'intérieur de l'axone.

- Leur fonctionnement est régulé par une réaction chimique qui se produit à leur surface : l'acétylation. Acétylés, les microtubules sont plus actifs et plus stables.
- L'histone-désacétylase HDAC6 est une protéine qui désacétyle les microtubules, ce qui les rend moins stables et diminue le transport le long de l'axone.

Le **cytosquelette** est un réseau de protéines filamenteuses qui constitue l'armature de la cellule et lui donne sa forme.

En bloquant l'action de l'histone désacétylase HDAC6, les inhibiteurs d'HDAC6 entraîne une meilleure acétylation des microtubules et favorise un bon trafic mitochondrial. Ils sont étudiés dans des formes axonales de CMT, principalement la CMT 2A, mais aussi la CMT 2F et CMT 2D.

- Deux nouvelles publications coréennes confirment leur intérêt thérapeutique sur des cellules prélevées chez des personnes atteintes de CMT 2D (liée au gène *GARS1*) et un poisson-zèbre.

[*Smith AST et al. Adv Biol \(Weinh\) 2021 Dec.*](#)

[*Jeong HS et al. Mol Cells 2022 Apr.*](#)

Dans la CMT 1A

Les inhibiteurs des HDAC sont étudiés dans la CMT 1A car ils peuvent réguler les gènes utilisés pour fabriquer la myéline. Ils ne ciblent pas forcément les mêmes histones désacétylases que dans les formes axonales de CMT.



Les histones désacétylases HDAC

Les histones désacétylases coordonnent au niveau de l'ADN, et pour l'HDAC6 au niveau des microtubules, des mécanismes de protection des cellules (en réponse à un stress cellulaire, une accumulation toxique d'agrégats...). Cela en fait une cible thérapeutique d'intérêt dans plusieurs maladies neurodégénératives.

- Une équipe belge a donné un traitement précoce d'inhibiteur d'HDAC3 à des souris atteintes de CMT 1A. La myélinisation a été améliorée, ainsi que les vitesses de conduction nerveuse. Toutefois, à forte dose, le traitement a diminué la force musculaire et la coordination motrice des souris traitées. En effet, l'HDAC3 est aussi impliquée dans la réponse inflammatoire dans le nerf, qui peut être toxique si elle est excessivement activée. Bien que



prometteuse, cette piste demande de pouvoir trouver la bonne dose du traitement, efficace, mais pas toxique, chez l'animal et chez l'humain.

[*Prior R et al. Mol Neurobiol 2022 Mar.*](#)

Inactiver une mutation pathogène avec CRISPR-Cas9

Le système CRISPR-Cas9 est un nouvel outil très performant de modification localisée de l'information génétique (édition du génome). Il peut être utilisé pour inactiver une copie d'un gène lorsqu'elle présente une anomalie génétique.

- Sur des cellules prélevées chez une personne atteinte de CMT 2E, liée au gène *NEFL*, des chercheurs ont spécifiquement inactivé la copie présentant une anomalie génétique. L'autre copie du gène, intacte, fonctionnait normalement. Cela a permis de corriger les perturbations observées au niveau des cellules (accumulation de neurofilaments...).

Bien que très préliminaires, ces recherches montrent l'intérêt de l'édition génomique pour inactiver les effets toxiques de certaines anomalies génétiques dominantes (lorsqu'il existe une copie intacte du gène).

[*Feliciano CM et al. Front Cell Dev Biol 2021 Aug.*](#)

Améliorer la réponse aux protéines mal repliées dans la CMT 1B

Dans la CMT 1B, l'accumulation de protéines mal repliées désorganise la gaine de myéline. En plus de l'IFB-088, plusieurs molécules améliorant la réponse naturelle des cellules ont montré de bons résultats chez la souris.

- L'administration de sildénafil (un médicament commercialisé dans une autre indication) à des souris atteintes de CMT 1B restaure l'épaisseur de la gaine de myéline et améliore les vitesses de conduction nerveuse.

[*VerPlank JJS et al. Brain 2022 Jan.*](#)

Le saviez-vous ?

La réponse aux protéines mal repliées

Les protéines sont fabriquées au niveau du réticulum endoplasmique. Si leur forme est anormale (protéine mutée, mal repliée), elles s'y accumulent. Cela entraîne l'apparition d'une réponse UPR (*unfolded protein response*), qui peut provoquer, à plus long terme, la mort de la cellule.

- Une autre publication montre sur des cellules de Schwann en culture en laboratoire que l'administration du facteur MANF, qui inhibe la réponse UPR, améliore la survie des cellules.

[*Sun B et al. Front Biosci \(Landmark Ed\) 2022 Jan.*](#)

Réduire le stress oxydatif

Le saviez-vous ?

Le stress oxydatif

Lorsque le fonctionnement des mitochondries est perturbé, cela entraîne une production excessive des molécules toxiques, les « radicaux libres », qui endommagent les composants de la cellule (ADN, protéines...). Le stress oxydatif correspond à une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux libres.



La curcumine dans la CMT 1A

La curcumine a des effets antioxydants et neuroprotecteurs. Son administration à des cellules de Schwann modèles de CMT 1A cultivées en laboratoire restaure les capacités des cellules à lutter contre le stress. Toutefois, la présence d'éthanol (utilisé pour préparer la solution de curcumine) s'avère toxique pour les cellules.

[*Alberdi LV et al. Biomolecules. 2022 Mar.*](#)

Une équipe de chercheurs français du Centre de référence national des neuropathies périphériques rares de Limoges a mis au point une nouvelle molécule, développée à partir de la curcumine, Nano-Cur.

Injectée à des cellules de Schwann modèles de CMT 1A, Nano-Cur a diminué le stress oxydatif et a amélioré le fonctionnement des mitochondries.

Administré à des rats atteints de CMT 1A pendant 8 semaines, le traitement a amélioré la myélinisation des nerfs périphériques, entraînant une augmentation de la force musculaire et de l'équilibre et une amélioration de la sensibilité.

[*Caillaud M et al. Free Radic Biol Med 2020 Dec.*](#)

Deux repositionnements possibles dans la CMT 4A

Des chercheurs espagnols ont sélectionné parmi plus de 1000 médicaments déjà commercialisés aux États-Unis ceux qui améliorent les symptômes de souris atteintes de CMT liée à *GDAP1* (CMT 4A ou 2K). Ils ont montré que le florfenicol, un antibiotique, ou le MitoQ, un antioxydant, administré avant l'apparition des premiers symptômes, empêche leur survenue.

Des souris traitées de façon préventive (avant de développer la maladie) ont de meilleures capacités motrices et coordination que des souris non traitées ou traitées après l'apparition de la maladie. Cet effet bénéfique s'accompagne d'une diminution de la quantité des radicaux libres dans les cellules nerveuses.

[*Nuevo-Tapiolas C et al. Hum Mol Genet 2021 Jul.*](#)

Le farnésol dans la CMT 1A

La farnésol est une molécule utilisée dans l'industrie cosmétique (dans des parfums et des déodorants) et phytosanitaire (comme pesticide). Il est aussi étudié comme candidat-médicament en pharmacologie, dans des maladies neurodégénératives.

Des chercheurs coréens ont évalué ses effets sur des souris atteintes de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A en enrichissant leur alimentation en farnésol. Ce traitement a amélioré la coordination et l'équilibre des souris. Ces effets bénéfiques étaient accompagnés d'une augmentation des vitesses de conduction nerveuse et de la myélinisation des axones par les cellules de Schwann.

D'autres travaux sont nécessaires pour comprendre le mécanisme d'action du farnésol.

[*Park NY et al. Curr Issues Mol Biol 2021 Nov.*](#)



Réduire l'inflammation du nerf dans la CMT 1A

Les macrophages sont des cellules du système immunitaire présents dans tous les tissus du corps. Ils jouent un rôle clé dans l'inflammation, réaction qui permet au corps de se protéger face à une agression (cellules abimées, particules étrangères...).

- Des chercheurs allemands avaient déjà montré que l'administration d'une molécule, PLX5622, qui inhibe les macrophages des nerfs réduit les signes de la maladie de souris atteintes de CMT X1 et CMT 1B.

Ils ont administré la même molécule à des souris CMT 1A, dès leur naissance, ce qui a permis de préserver leurs capacités motrices.

Ces travaux montrent l'intérêt de cibler l'inflammation via les macrophages et d'agir de manière précoce, avant l'apparition des premiers symptômes.

[*Klein D et al. Glia. 2022 Feb.*](#)

La thérapie cellulaire dans la CMT 1A

La thérapie cellulaire est fondée sur l'utilisation de cellules vivantes. Elle consiste à prélever des cellules soit chez le patient à traiter, soit chez un donneur, à les purifier et éventuellement, à les modifier et les faire se multiplier. Ces cellules sont ensuite réimplantées chez le malade, par exemple pour remplacer des cellules déficientes ou disparues.

- Des chercheurs ukrainiens ont injecté des cellules souches dans un muscle, de la patte de souris atteinte de CMT 1A. La contraction du muscle traité en réponse à une stimulation électrique est plus forte et plus longue. Les auteurs suggèrent que la thérapie cellulaire a permis une récupération partielle de l'activité du nerf périphérique.

[*Govbakh I et al. Int J Mol Sci 2021 Nov.*](#)

Inhiber la dégénérescence de l'axone

SARM1 joue un rôle central dans la mise en place d'un programme de dégénérescence de l'axone : lorsque SARM1 est activé, les axones vont progressivement dépérir.

Des chercheurs américains ont montré qu'un inhibiteur de SARM1 protège les axones suite à un stress (coupure de l'axone ou dysfonctionnement mitochondrial). Bien qu'ils soient endommagés, les axones ne s'altèrent pas plus, ils sont viables et continuent de fonctionner.

[*Hughes RO et al. Cell Rep 2021 Jan.*](#)

- Dans la CMT 1A, l'atteinte de la gaine de myéline entraîne une atteinte secondaire de l'axone, qui finit par dégénérer.

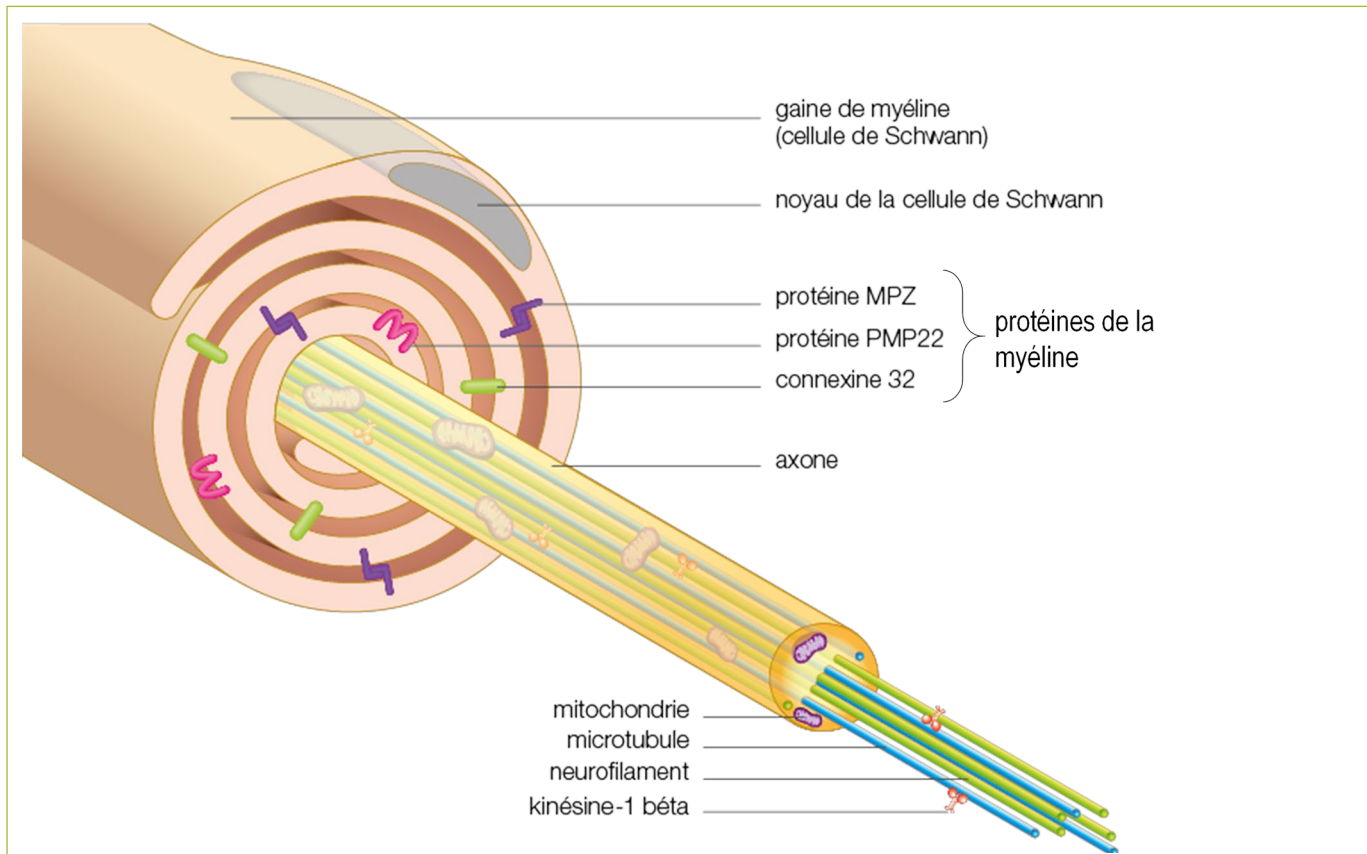
L'inhibition de SARM1 a donc été évaluée sur des souris atteintes de CMT 1A, sans que cela entraîne de bénéfice moteur sur les souris. Pour les auteurs, cela s'explique car les souris ne présentent pas d'atteinte secondaire de l'axone, contrairement aux humains.

[*Moss KR et al J Peripher Nerv Syst. 2022 Mar.*](#)



Des mécanismes mieux connus

La découverte de mécanismes communs à plusieurs formes de maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) permet d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles, intéressantes pour le développement de médicaments candidats. Certains mécanismes sont communs à plusieurs formes et pourraient bénéficier d'un même traitement.



Les gènes altérés dans la CMT codent des protéines impliquées dans différentes fonctions cellulaires

Composants de la myéline :

- PMP22
- MPZ
- SH3TC2
- PRX
- GJB1 ou Cx32
- PMP2
- DRP2

Facteur de transcription impliqué dans la régulation de gènes de la myéline :

- EGR2

Synthèse protéique :

- GARS1
- AARS1
- MARS1
- HARS1
- YARS1
- KARS1

Régulation du fonctionnement mitochondrial :

- CHCHD10
- MFN2
- GDAP1
- DHTKD1
- SURF1
- AIFM1
- PDK3
- COX6A1
- SLC25A46

Transport interne à la cellule

- LITAF
- TFG
- GAN
- KIF1B
- KIF1A
- RAB7A
- NEFL
- NEFH
- HSPB1,
- DNM2,
- DYNC1H1
- SPG11
- MTMR2
- SBF2
- SBF1
- NDRG1
- FGD4
- FIG4
- DCNTN2
- NAGLU
- MORC2



Les mitochondries

Pour pouvoir bien fonctionner, l'axone a besoin de beaucoup d'énergie sur toute sa longueur. Ce sont les mitochondries qui la lui fournissent. Les mitochondries sont de petites structures présentes dans chaque cellule et capables de produire de l'énergie directement utilisable par la cellule.

Le saviez-vous ?

Des mitochondries réparties tout au long de l'axone

Les mitochondries ont besoin d'être mobiles pour bien fonctionner et coordonner leurs activités. La fusion de plusieurs mitochondries en une seule en alternance avec la fission d'une mitochondrie en plusieurs modulent leur activité, leur nombre, leur taille et leur forme.

- Pour que les cellules fonctionnent au mieux, il ne faut pas qu'elles aient de zones dépourvues en mitochondries (et donc en production d'énergie).
- Dans les cellules nerveuses qui sont particulièrement longues (certains axones peuvent atteindre 1 mètre, voire plus), les mitochondries se répartissent sur toute la longueur de l'axone en se déplaçant.

- Une publication française décrit les perturbations observées dans des cellules IPS obtenues à partir de motoneurones prélevés chez un patient atteint de CMT 2H, liée à *GDAP1*. Les cellules sont plus fragiles, développent un stress oxydant et des anomalies lipidiques.

Miressi F et al. Biomedicines 2021 Aug.

- Une publication chypriote décrit les perturbations observées sur un nouveau modèle de souris atteintes de CMT 2A. Les souris présentent une atteinte motrice sévère et une inflammation au niveau du système nerveux central (présence de macrophages). À l'intérieur des cellules nerveuses, les mitochondries se regroupent.

Stavropoulos F et al. Int J Mol Sci 2021 Oct.

- Des chercheurs ont comparé le fonctionnement de cellules de peau prélevées chez des personnes atteintes de CMT liées à *MNF2* et à *GDAP1*. Ils ont mis en évidence :

- la présence d'un stress oxydant dans toutes les cellules ;
- des altérations des zones de contact entre mitochondries et lysosomes dans les cellules *GDAP1*,
- un rôle possible de la protéine *MFN2* au niveau de ces zones de contact.

Pijuan J et al. Front Neurosci 2022 Jan.

Le saviez-vous ?

Les contacts des mitochondries

Les contacts entre mitochondries constituent un mécanisme important pour réguler leur activité. Ils sont perturbés dans plusieurs formes de CMT axonales.

- Les mitochondries sont aussi en contact avec les lysosomes. Ils interviennent pour que les mitochondries « se détachent » voire soient dégradées. Ce mécanisme fondamental permet de réguler le transport et la production d'énergie des mitochondries.
- Les mitochondries interagissent aussi avec le réticulum endoplasmique, où se déroule la fabrication des protéines et des lipides. Ces zones de contact et d'échange régulent le fonctionnement des mitochondries, la production d'énergie, le métabolisme des lipides...

Les cellules souches

pluripotentes induites (cellules iPS) sont des cellules qui peuvent s'auto-renouveler indéfiniment en culture et se différencier en n'importe quelles cellules spécialisées de l'organisme.

Les **lysosomes** sont de petits sacs (vésicules) à l'intérieur des cellules dont le rôle est de digérer des éléments issus du fonctionnement cellulaire en petites molécules. Celles-ci sont soit évacuées et éliminées comme déchets, soit recyclées et réutilisées par la cellule.



- Une étude est en cours en France depuis septembre 2021, pour mieux comprendre comment les anomalies de la mitofusine 2 se répercutent sur le fonctionnement des cellules. Soutenue par l'AFM-Téléthon, elle va inclure à terme une trentaine de personnes atteintes de CMT 2A ainsi qu'une trentaine de personnes non malades.

Les chercheurs vont étudier les lipides et d'autres petites molécules issues du métabolisme sur des échantillons de sang et de peau prélevés chez des personnes atteintes de CMT 2A et les comparer à ceux de personnes sans CMT.

Cela pourrait permettre d'identifier des biomarqueurs pour suivre l'évolution de la maladie, en particulier lors d'un éventuel essai clinique, et d'identifier de possibles cibles thérapeutiques spécifiques de la CMT 2A.

CMT 2A : analyse des lipides



En France



60 participants
(âgés de plus de 18 ans)



Recrutement en cours



1 visite unique



Sept 2021 – Fév 2023

NCT04881201

Les aminoacyl-ARNt synthétases dans la CMT

Les **amino-acyl-ARNt 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'enchaîner les acides aminés dans l'ordre qui convient pour fabriquer une protéine donnée.

Les aminoacyl-ARNt synthétases sont des enzymes intervenant dans une étape préparatoire de la synthèse protéique. Plusieurs d'entre elles ont été impliquées dans des formes de CMT.

- Il y a sans doute un mécanisme pathologique commun pour les différentes CMT liées aux aminoacyl-ARNt synthétases. Celui-ci ne passerait pas par leur fonction classique dans la synthèse protéique. Lorsqu'elles sont mutées, les aminoacyl-ARNt synthétases changent de forme et acquièrent une nouvelle fonction qui est toxique pour la cellule nerveuse.

- Une publication allemande sur un modèle de CMT 2D liée à *GARS* suggère que cette nouvelle fonction pourrait ralentir la fabrication des protéines (au niveau de la traduction).

[*Mendonsa S et al. Nucleic Acids Res 2021 Aug.*](#)

- Des travaux japonais sur des cellules modèles de CMT 2W (liée à *HARS1*) montrent que la protéine *HARS1* mutée forme de petits agrégats qui inhibent la croissance des cellules nerveuses.

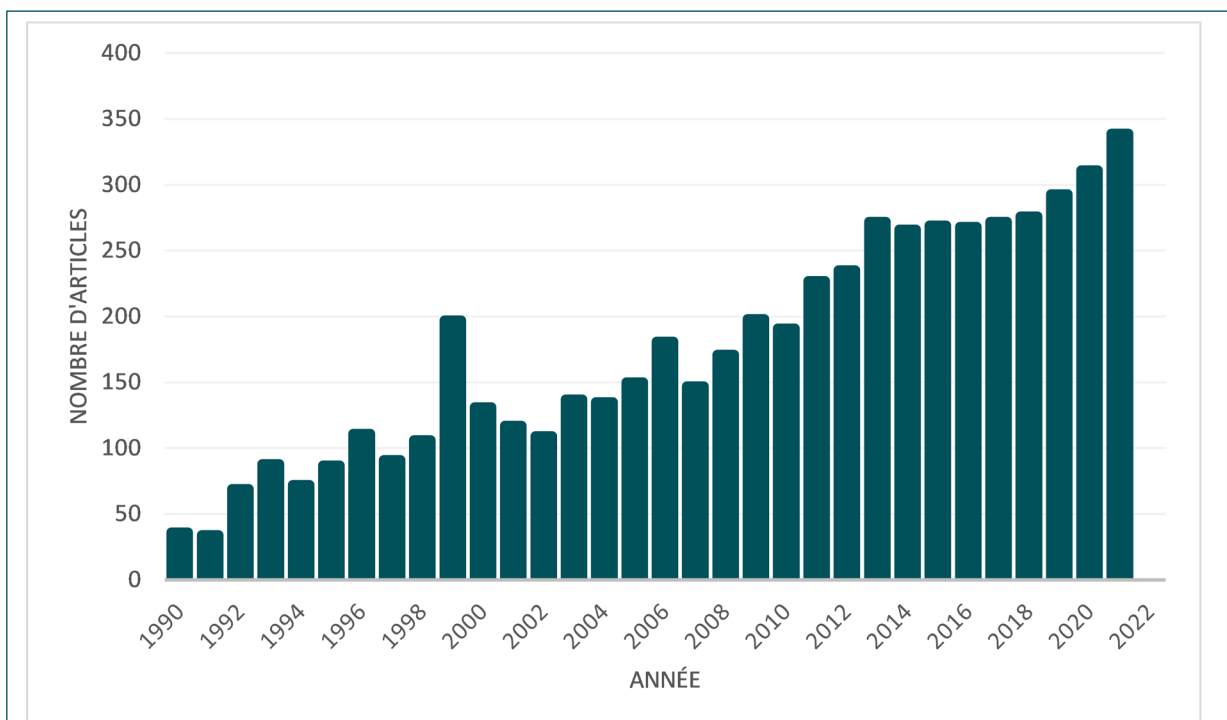
L'administration d'acide valproïque (un antiépileptique) empêche cette formation d'agrégats, ce qui en fait une piste thérapeutique possible.

[*Memezawa S et al Neurochem Res 2022 Apr.*](#)



De nombreuses publications scientifiques

C'est à travers des articles dans des revues spécialisées que les chercheurs travaillant sur la maladie de Charcot-Marie-Tooth diffusent à la communauté scientifique et médicale leurs travaux et les conclusions et/ou les hypothèses qu'ils peuvent en tirer. Le nombre de publications enregistrées chaque année sur la CMT démontre à quel point la recherche dans le domaine est active et diversifiée.



Nombre de publications médico-scientifiques sur la CMT chaque année

Entre juin 2021 à juin 2022, près de 330 articles sur la maladie de Charcot-Marie-Tooth ont été enregistrés dans Pubmed, la base bibliographique de référence dans le domaine de la médecine et de la biologie. Année après année, la recherche dans la CMT reste toujours très active.



- Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur :

WEB www.afm-telathon.fr