

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



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 (les médecins parlent de neuropathies périphériques).

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 2023, 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
▪ Alexandre Hoyau
Vice-Président de CMT-France
Responsable de la veille
scientifique

Qu'est-ce que la maladie de Charcot-Marie-Tooth ?	3
De nombreuses formes	4
Plus de 80 gènes impliqués	6
Des avancées en génétique	7
Trois nouveaux gènes candidats	8
Parfois, plusieurs gènes sont impliqués	8
Mieux décrire les atteintes liées à un gène spécifique	8
Le gène <i>SORD</i>	8
Le gène <i>HINT1</i>	9
Le gène <i>MORC2</i>	9
Le gène <i>SH3TC2</i>	9
Des progrès pour la prise en charge et le diagnostic	10
Mieux décrire la maladie pour mieux la prendre en charge	10
Chez l'enfant : des spécificités du diagnostic à la prise en charge	13
Des études sur les vitesses de conduction nerveuse	13
Des recommandations de prise en charge	14
Des effets sur la santé mentale	14
Reconnaître et traiter les douleurs	15
Agir contre la fatigue	16
Protéger ses articulations	16
Pratiquer une activité physique	17
Le coenzyme Q10 dans la CMT liée à <i>COQ7</i>	18
En quête d'outils de mesure fiables et sensibles	18
Des essais cliniques	20
Le PXT 3003 dans la CMT1A	20
L'IFB-088 dans la CMT 1A	22
L'AT-007 dans la CMT liée à <i>SORD</i>	23
Des essais de thérapie génique	24
Dans la neuropathie à axones géants	25
Dans la CMT 2S liée à <i>IGHMBP2</i>	25
Dans la CMT 1A	26
Retour sur l'arrêt du développement de l'ACE-083	27
Des pistes thérapeutiques à suivre	28
Réparer la myéline	28
Réduire l'inflammation du nerf dans la CMT 1A	29
Aider les mitochondries	29
Inhiber la dégénérescence de l'axone	30
Apporter un ARN interférent dans la CMT 1A	31
Réguler les protéines chaperonnes	31
La chloroquine dans la CMT 4J	31
Des mécanismes mieux connus	32
La myélination	33
Les aminoacyl-ARNt synthétases dans la CMT	33
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 en France (soit environ 1 personne sur 1 200 à 2 500 personnes).

Une revue de la littérature publiée en janvier 2023 a compilé les différentes études visant à établir le nombre de personnes atteintes par une neuropathie périphérique de type CMT ou apparentée. Dans le monde, la maladie de Charcot-Marie-Tooth toucherait environ 1 personne sur 5 000, ce qui correspondrait à plus d'1,4 million de personnes. Les auteurs de cette revue estiment que ce chiffre est sans doute sous-évalué, d'une part parce que les formes les plus modérées de la maladie ne sont souvent pas diagnostiquées, d'autre part car très peu d'études ont été réalisées en Afrique, en Asie et en Océanie. En Europe du Nord, où les recherches sont plus nombreuses, la CMT affecterait environ 1 personne sur 3 000.

Ma M. et al. J Neurol (2023).

- La CMT est provoquée par des lésions génétiquement déterminées des axones ou de la myéline des nerfs périphériques. C'est la plus fréquente des neuropathies génétiques.

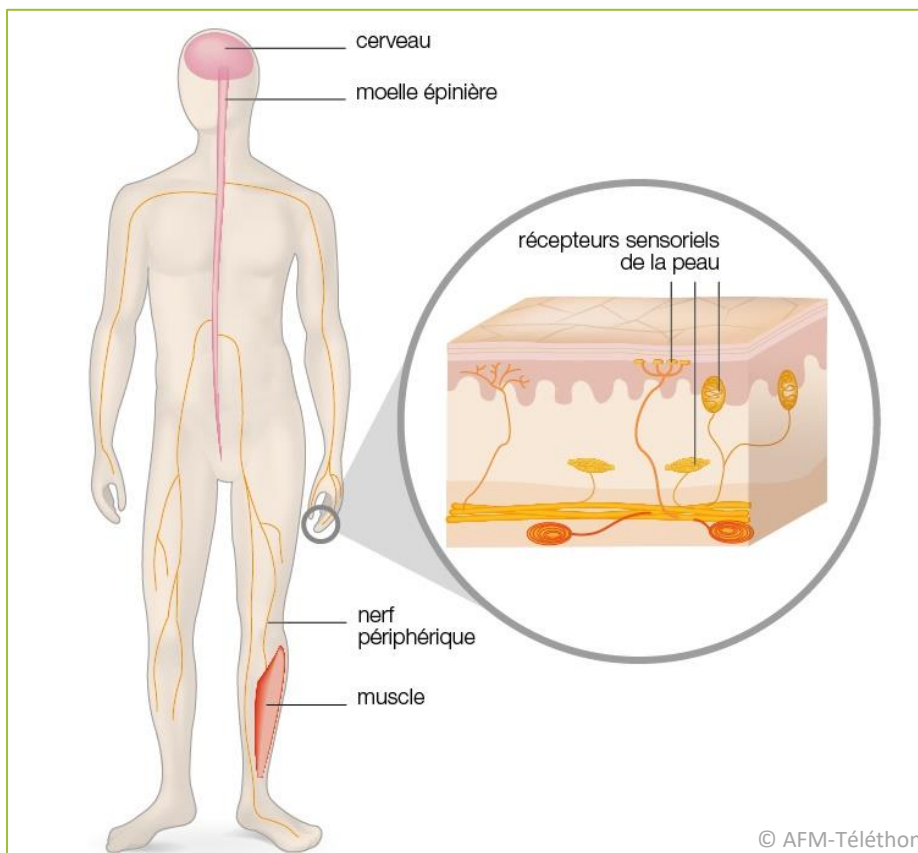
Le saviez-vous ?

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 liées au toucher ou à la douleur ainsi qu'au maintien de l'équilibre.

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.



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).



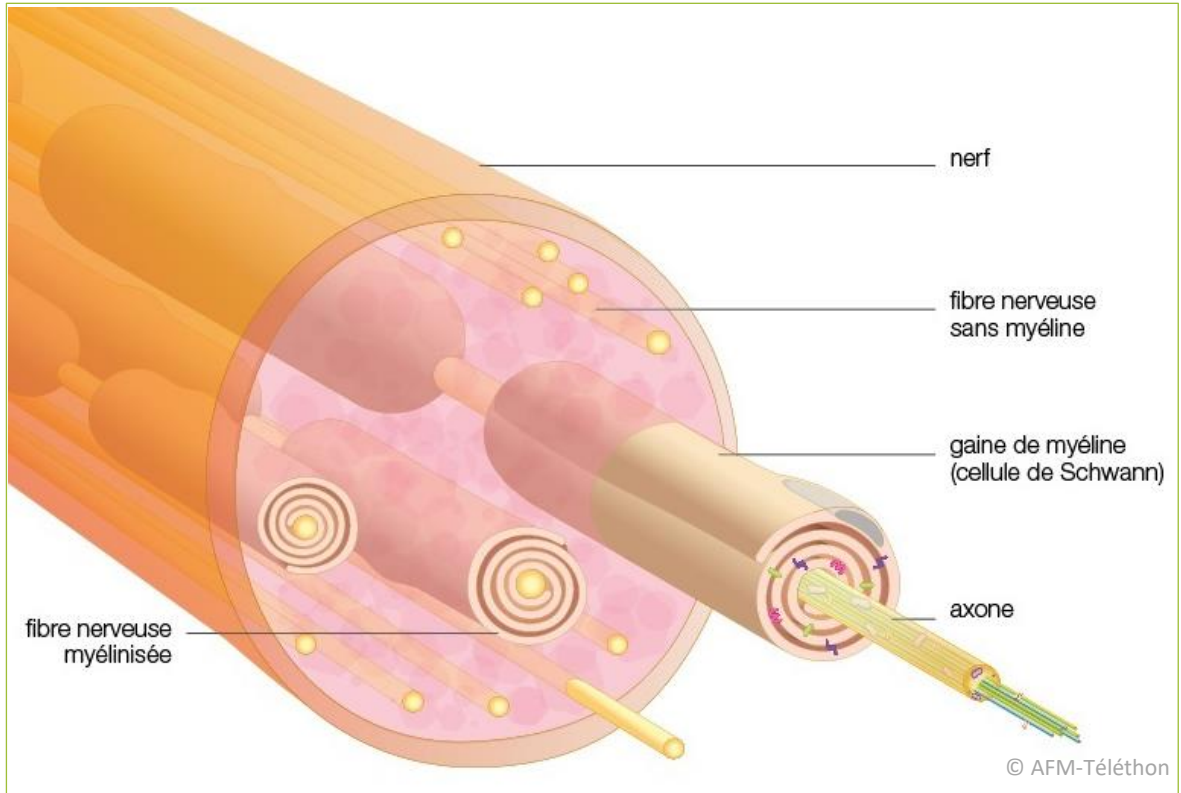
Une **maladie sporadique** est une maladie qui touche quelques personnes de façon éparse, par opposition aux maladies :

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

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).



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 d'eux et qui permet à l'influx nerveux de circuler plus rapidement (fibres myélinisées).

De nombreuses formes

- 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 ;

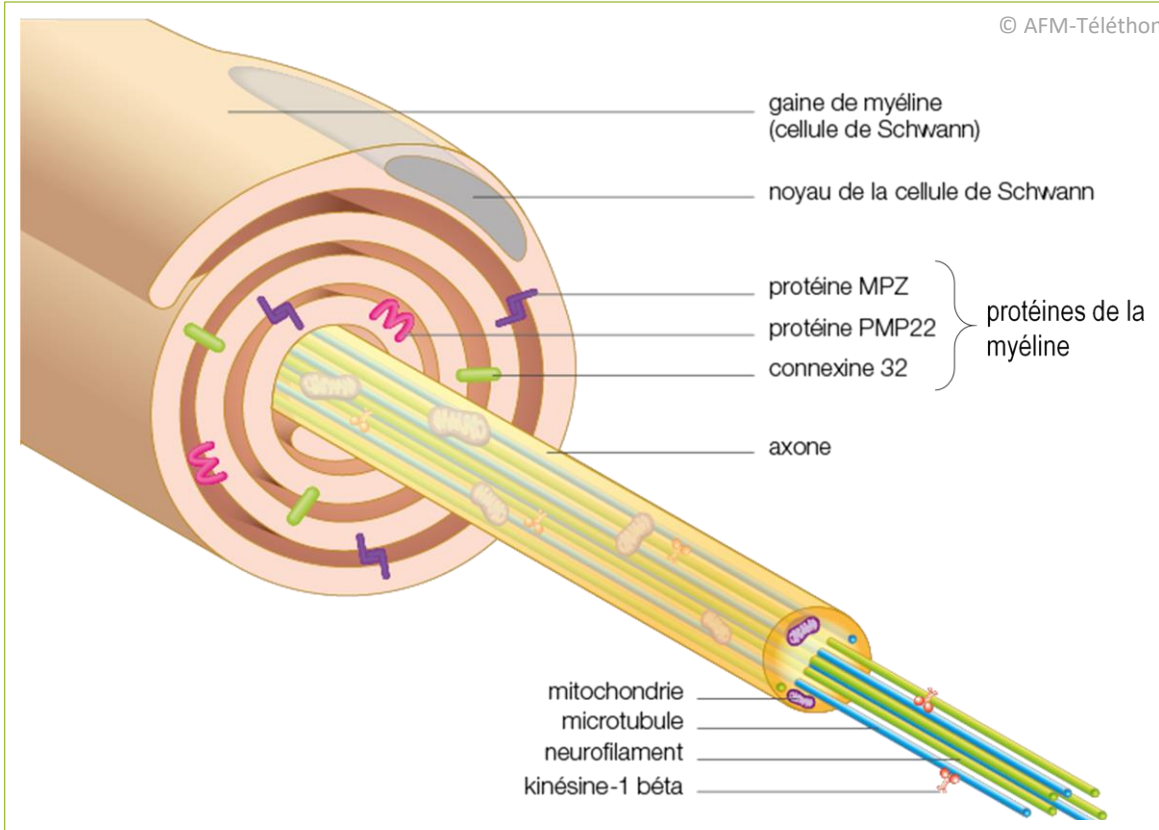


En fonction des vitesses de conduction nerveuse, on fait la distinction entre :

- **une atteinte démyélinisante** avec une vitesse de conduction nerveuse ralentie, inférieure à 25 m/s,
- **une atteinte mixte** avec une vitesse de conduction nerveuse intermédiaire entre 25 m/s et 38 m/s,
- **une atteinte axonale** avec une vitesse de conduction nerveuse normale ou légèrement ralentie, supérieure à 38 m/s ; c'est surtout l'intensité de l'influx nerveux qui est diminuée.



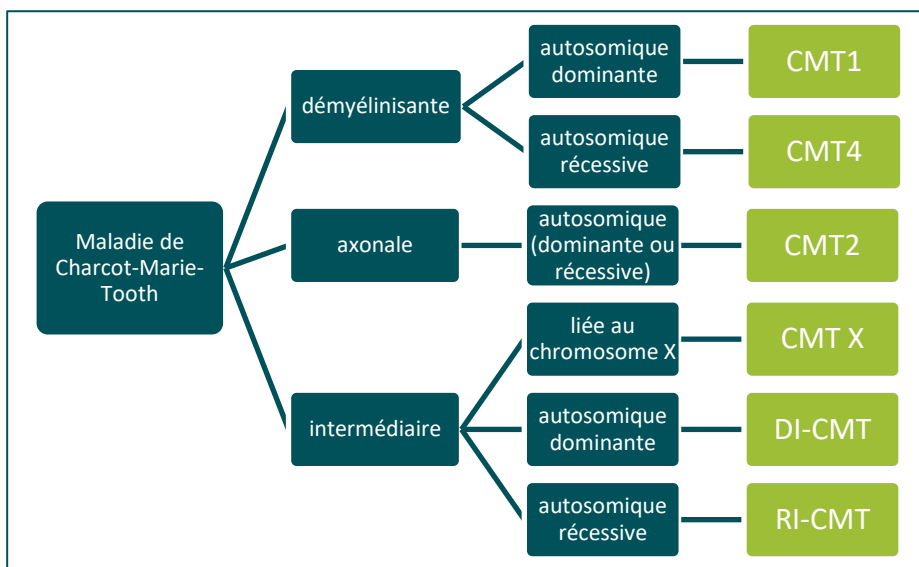
- le mode de transmission génétique : autosomique dominant, autosomique récessif ou lié à l'X ;
- l'anomalie génique qui induit la maladie (plus de 80 gènes en cause sont actuellement identifiés).A



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

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

- Les deux premiers critères permettent de distinguer six grands types de CMT : CMT 1, CMT 2, CMT 4, CMT X, DI-CMT et RI-CMT (historiquement, l'appellation CMT3 a été utilisée, mais a aujourd'hui disparu).



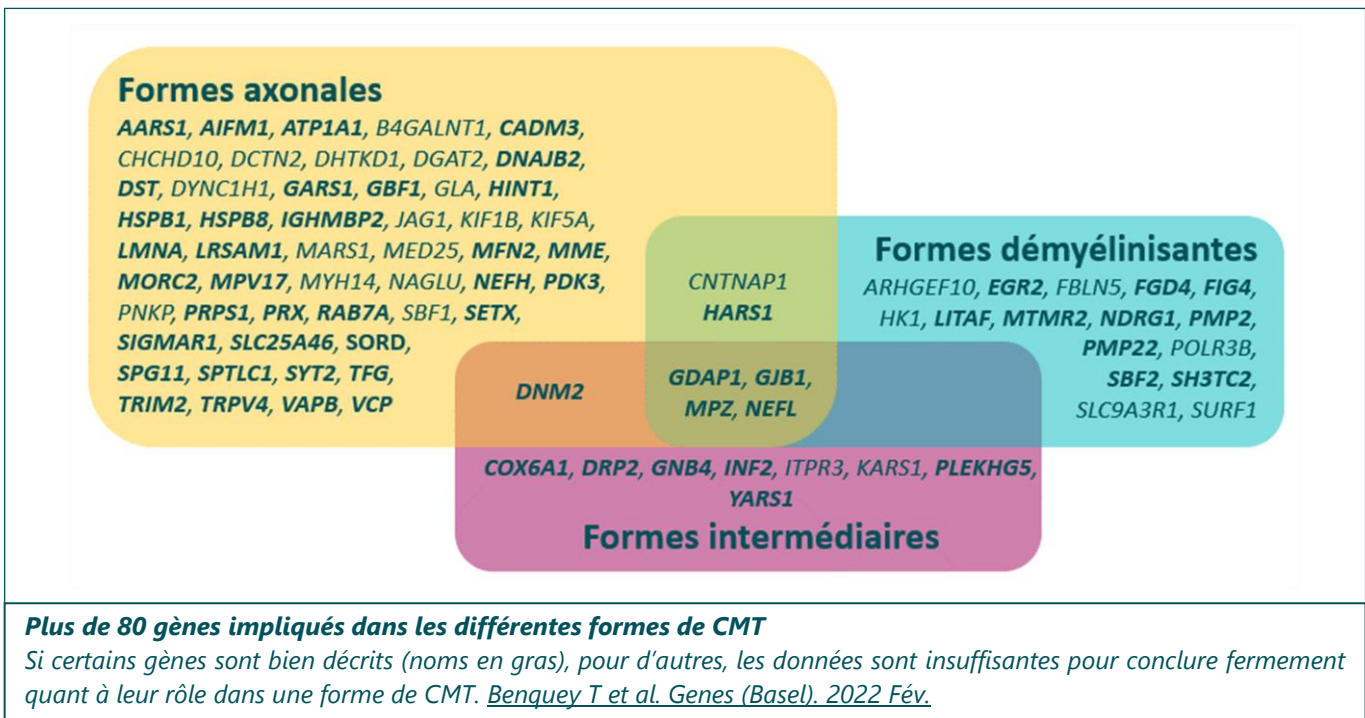


- Ces six grands types sont divisés en sous-types (1A, 1B, 1C..., 2A, 2B...). Chacun de ces sous-types correspond à une anomalie génique induisant la fabrication d'une protéine anormale.

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.

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



Plus de 80 gènes impliqués

La filière FILNEMUS a publié en février 2022 une liste précise et simple d'utilisation de tous les gènes impliqués dans la CMT. Ce travail unique a été conduit 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 impliqués 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 deux types de ces neuropathies.

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

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



Des avancées en génétique




De nombreuses personnes atteintes de CMT ne disposent pas de diagnostic génétique précis, en particulier dans les formes axonales de 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		
<p>Bases de données et publications médicales</p>  <ul style="list-style-type: none"> • D'autres variants ont-ils déjà été décrits sur le même gène ? 	<p>Etudes génétiques familiales</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Toutes les personnes atteintes de CMT sont-elles porteuses du variant génétique ? 	<p>Logiciels de prédiction Etudes en laboratoires</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Quelles sont les répercussions du variant sur la protéine produite et sur les cellules ?

© AFM-Téléthon

- Parfois, la situation est encore plus compliquée. Des chercheurs américains se sont penchés sur une anomalie particulière, *T118M*, du gène *PMP22*, lequel est impliqué dans la CMT 1A, la CMT 1E et la neuropathie tomaculaire (ou neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression), une maladie apparentée à la CMT. On estime, dans la population générale, qu'une personne sur 75 serait porteuse de cette anomalie. Certaines vont développer une forme modérée de CMT alors que d'autres n'auront aucun symptôme. On dit que la pénétrance est incomplète.

Cela pourrait s'expliquer par les propriétés biophysiques de la protéine PMP22 avec cette anomalie *T118M* : elle a moins tendance à former des agrégats que d'autres formes de la PMP22.

En interrogeant une base de données génétiques, les auteurs ont trouvé que l'anomalie *T118M* était plus fréquemment présente chez les personnes développant des épisodes répétés de syndrome du canal carpien.

[Stefanski KM et al. J Biol Chem . 2022 Dec](#)



Trois nouveaux gènes candidats

- Des chercheurs lyonnais financés par l'AFM-Téléthon ont décrit une nouvelle forme de maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) purement motrice et liée au **gène COQ7** chez 3 frères et sœur.

[A Jacquier A et al. Brain. 2022 Dec](#)

- Une équipe italienne, en collaboration avec les membres du Consortium des Neuropathies héréditaires (*Inherited Neuropathies Consortium, INC*) a mis en évidence des anomalies du **gène MYO9B** chez deux familles dont des membres sont atteints d'une CMT axonale récessive. C'est la première fois que ce gène est impliqué dans une maladie génétique humaine.

Pour confirmer leurs résultats, elle a montré que la perte de *MYO9B* chez la souris retentit sur les axones des nerfs sciatiques (qui contrôlent la sensibilité et les mouvements des membres inférieurs) et des nerfs optiques. Cela leur a permis de rechercher et de révéler des anomalies de *MYO9B* chez un malade atteint d'une atrophie optique.

[Cipriani S et al. Eur J Neurol. 2022 Oct](#)

- À partir de l'analyse de l'ensemble des gènes de deux patients, des médecins chinois suggèrent que le **gène PSAT1** est impliqué dans une forme de CMT axonale récessive entraînant aussi des signes cutanés (ichtyose).

Les auteurs notent une discrète amélioration des signes cutanés après administration orale de sérine.

[Lu Y et al. Pediatr Neurol. 2022 Nov](#)

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 en cause chez une même personne atteinte de CMT.

- Ainsi, une équipe vietnamienne a mis en évidence des anomalies au niveau des **gènes NEFH et SACS** chez un frère et une sœur atteints d'une CMT intermédiaire.

[Truong AT. et al. Surg Neurol Int. 2022 Nov](#)

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.

- À la suite de cette découverte, les cliniciens français de la filière de santé FILNEMUS sur les Maladies Neuromusculaires ainsi que leurs collègues suisses, ont recherché parmi des patients atteints d'une maladie de Charcot-Marie-Tooth sans diagnostic moléculaire des anomalies du gène *SORD*.

Sur plus de 750 patients, ils ont identifié 18 malades atteints d'une dHMN et 12 d'une CMT. La maladie est apparue vers l'âge de 12 ans et le degré de l'atteinte est évalué de faible à modérée par le score CMTNS (*Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score*).

[Pons N. et al. Eur J Neurol. 2023 Mar](#)



Le gène *HINT1*

Un groupe d'experts français réunis sous l'égide de la filière neuromusculaire FILNEMUS a compilé les données cliniques, génétiques et électrophysiologiques de sept patients atteints d'une neuropathie héréditaire liée à *HINT1*.

Les premiers symptômes sont apparus dans l'enfance, vers l'âge de sept ans : une atteinte motrice (dHMN) chez quatre malades et sensitivo-motrice (CMT) chez trois.

Six patients présentaient aussi des troubles psychiatriques (troubles de l'anxiété, troubles obsessionnels compulsifs, troubles de l'humeur, déficit de l'attention et hyperactivité) qui pourraient être liés au déficit en *HINT1*.

[*Morel V et al. Clin Genet. 2022 Jul*](#)

Le gène *MORC2*

Le gène *MORC2* a été associé avec différentes maladies du système nerveux périphérique, dont la CMT 2Z.

Des généticiens lyonnais ont développé un modèle *in vitro* permettant de tester le caractère pathogène de variants de ce gène. Cela leur a permis d'établir le diagnostic génétique de trois patients présentant des anomalies du gène *MORC2* entraînant soit une CMT soit une neuropathie motrice proximale à début tardif.

[*Jacquier A. et al. Hum Mutat. 2022 Jul*](#)

*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).*



Dans la CMT, l'atteinte musculaire est distale

Ce sont les muscles des extrémités des jambes et des bras qui sont le plus souvent atteints.

Une atteinte proximale au contraire se manifeste au niveau muscles qui sont proches de l'axe du corps : muscles des épaules et des bras, des hanches et des cuisses.

Le gène *SH3TC2*

Suite à des résultats de thérapie génique qui semblent encourageants chez la souris atteinte de CMT 4C et pour se préparer aux éventuels essais cliniques à venir, les chercheurs du consortium INC ont compilé les données médicales et génétiques de 56 personnes atteintes d'une CMT 4C, liée à *SH3TC2*.

Tous les patients présentent des difficultés à la marche et la majorité ont développé une scoliose nécessitant parfois une opération. Le score CMTES moyen traduisait une gravité modérée de la maladie.

[*T et al. Brain . 2023 Mar*](#)



Des progrès pour la prise en charge et le diagnostic

Mieux décrire la maladie pour mieux la prendre en charge

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 **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 franco-suisse

Démarrée en 2015 par la *Société francophone du nerf périphérique*, cette base de données des neuropathies périphériques (d'origine génétique ou immunitaire) est opérationnelle dans trois centres en France, à Saint-Étienne, à Marseille et à Limoges, ainsi qu'un centre en Suisse (à Lausanne).

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.

Base de données neuropathies périphériques



En France et à l'étranger



Créée en 2015



Recrutement en cours



500 patients majoritairement atteints de neuropathie périphérique dysimmunitaire

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.

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>

Le registre international des neuropathies héréditaires (GRIN)

Créé en 2013 par la fondation des neuropathies héréditaires (HNF), le registre international des neuropathies héréditaires GRIN (*Global Registry for Inherited Neuropathies*) a bénéficié d'un second lancement en 2022. Un site internet, disponible en 10 langues permet aux personnes atteintes de CMT ou d'une autre forme de neuropathies périphériques héréditaires de s'inscrire dans le registre et de partager des informations médicales et génétiques susceptibles de faire progresser la recherche.

Registre mondial des neuropathies héréditaires



En France et à l'étranger



Créée en avril 2013



Recrutement en cours

WEB <https://www.hnf-cure.org/cmt/cmt-research/grin-patient-registry/>

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 mais plutôt de la « vraie vie ». Il s'agit de données épidémiologiques (sur la fréquence des différentes formes de CMT), démographiques (sur l'âge des malades, 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.



Histoire naturelle de la CMT



En Chine



500 participants (tous âges)



Recrutement en cours



20 ans de suivi

NCT040101188

- Dans la CMT 1A, ACT-CMT (pour *Accelerate Clinical Trials in Charcot-Marie-Tooth Disease*) est une étude d'histoire naturelle qui a pour objectif de confirmer les critères d'évaluation les plus pertinents pour mettre en place de futurs essais cliniques dans la CMT 1A. Elle est prévue en Europe (Angleterre et Italie) et aux États-Unis pour une durée de trois ans et devrait inclure 215 participants, en s'appuyant notamment sur la base de données INC.

[Eichinger K et al. Front Neurol. 2022 Jun](#)

ACT-CMT - Histoire naturelle dans la CMT 1A



À l'étranger



215 participants CMT 1A
(18-75 ans)



En préparation

3 ans de suivi

- Le consortium INC a réalisé une étude d'histoire naturelle pour suivre l'évolution des formes de CMT liées au gène *MPZ* pendant cinq ans. Près de 140 participants ont été inclus.



MPZ : un gène, trois formes de CMT

Le gène *MPZ* est impliqué dans différentes formes de CMT (CMT 1B, CMT 2I, DI-CMT D) qui se distinguent par la nature de l'atteinte du nerf périphérique (démyélinisante, axonale ou intermédiaire).

L'étude montre que la progression de la maladie est très différente d'une personne à l'autre. C'est chez les patients atteints d'une forme axonale de la maladie et chez qui la gravité de l'atteinte était modérée que le score CMTES (pour *Charcot-Marie-Tooth Examination Score*) a le plus évolué, suggérant de les inclure en priorité dans les futurs essais cliniques.

[Fridman V et al. Ann Neurol. 2022 Oct](#)


- Ces résultats sont à rapprocher d'une précédente publication française datant de juin 2021. Des neurologues exerçant dans onze Centres de référence neuromusculaire français avaient recensé 91 malades (appartenant à 61 familles concernées) porteurs de mutations du gène *MPZ*. L'étude avait confirmé la très grande diversité phénotypique : une même mutation peut entraîner aussi bien une forme axonale qu'une forme démyélinisante de CMT.




Les auteurs recommandaient 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


**Histoire naturelle dans les CMT liées à MPZ
(CMT1B, CMT2I, DI-CMT D)**




À l'étranger



139 participants



Essai publié






5 ans de suivi

Chez l'enfant : des spécificités du diagnostic à la prise en charge

Des études sur les vitesses 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		
<p style="text-align: center;">Formes démyélinisantes</p> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  <p>VCN < 25</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> • 55% des cas • Principalement lié au gène <i>PMP22</i> 	<p style="text-align: center;">Formes intermédiaires</p> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  <p>25 < VCN < 45</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> • 32% des cas • Nombreux gènes impliqués : <i>PMP22, MPZ, GJB1, MFN2, AARS1</i> 	<p style="text-align: center;">Formes axonales</p> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  <p>45 < VCN</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> • 11% des cas • Principalement lié au gène <i>MFN2</i>

La vitesse de conduction nerveuse ne semble pas autant altérée chez l'enfant qu'elle ne l'est chez l'adulte : des gènes normalement associés à des formes démyélinisantes (CMT 1A, 1B...) ou axonales (CMT 2A, 2N...) sont classés comme formes intermédiaires (avec des vitesses de conduction nerveuse entre 25 m/s et 45 m/s,

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 mars.

- Une seconde publication française confirme que la diminution des vitesses de conduction nerveuses n'est pas très marquée chez les tout-petits atteints de forme démyélinisante de la maladie. Ils décrivent trois enfants ayant consulté avant l'âge d'un an pour des déformations congénitales du pied ou une hypotonie. Ils étaient atteints de CMT 1A sans que cela soit visible à l'électromyogramme.

Pour les auteurs, cela suggère qu'il existe une opportunité dans l'enfance, avant que la maladie n'altère les nerfs périphériques pour traiter la CMT.

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.



Une possibilité à prendre en compte pour les futurs candidats-médicaments dans la maladie.

Davion JB et al. Neurophysiol Clin. 2022 Oct

Des recommandations de prise en charge

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.

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



En pratique

- Un programme d'exercices réalisés régulièrement (2 à 3 fois par semaine avec au moins un jour de repos entre deux séances) 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, danse, 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.

Des effets sur la santé mentale

▪ Une étude sur la santé mentale a été réalisée auprès de plus de 250 personnes atteintes de maladie de Charcot-Marie-Tooth inscrites dans le registre italien dédié. Les auteurs ont recherché une éventuelle détresse psychologique à l'aide d'un questionnaire qui évalue les troubles anxieux et dépressifs.

Cette étude montre que 14 % des personnes atteintes font face à une détresse psychologique contre 4 % de la population générale et 10 % sont touchées par une dépression contre 2% chez les non atteints de CMT. Dix-neuf pour cent de patients atteints de CMT prennent des médicaments spécifiques contre ces difficultés (antidépresseurs ou anxiolytiques), occasionnellement ou, pour 12% d'entre eux, tous les jours.

L'étude italienne met aussi en évidence l'importance des douleurs dans la CMT, avec 70% des patients prenant des médicaments spécifiques (antalgiques ou anti-inflammatoires) et au moins 2 fois par semaine pour 17 % d'entre eux. Les personnes déprimées ou anxieuses ressentent plus de douleurs que les autres ; de surcroît, les douleurs ont un impact sur le moral, l'inverse étant vrai aussi.



M. Bellofatto M et al. J Neurol. 2022 Sep



Lorsque le moral est atteint, un soutien psychologique peut aider

Un soutien psychologique peut aider à traverser des épisodes difficiles (annonce du diagnostic, chirurgie du pied...) ou certaines étapes de la vie (passage de l'enfance à l'adolescence, désir d'enfant...) ou à gérer un sentiment de détresse lorsque l'évolution de la maladie empêche de continuer une activité physique, professionnelle ou des loisirs et impacte la vie relationnelle et affective.

- Une étude européenne en vie réelle, *CMT&me*, réalisée uniquement auprès de personnes atteintes de CMT 1A appuie ce constat, avec des chiffres encore plus importants. Sur plus de 900 participants, 40% souffraient d'anxiété et 38% de dépression ; 72% prenaient des médicaments anti-douleurs et 35% contre la dépression.

Thomas FP et al. J Clin Neuromuscul Dis. 2022 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'hyper-appui ...).



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...

- Un questionnaire a été envoyé aux participants du registre international des neuropathies périphériques (GRIN) pour connaître leur expérience quant à l'utilisation du cannabis à usage médical pour lutter contre les douleurs.

Cinquante-six personnes ont répondu à l'étude. Elles consommaient du cannabis thérapeutique sous différentes formes (inhalation, vaporisation, orale...) et à des dosages variés. Plus de 90% des participants ont déclaré que cela soulageait d'au moins 50% leurs douleurs, et souvent jusqu'à 80%. L'utilisation du cannabis thérapeutique a permis une diminution des anti-douleurs opiacés pour 80% des personnes, des somnifères pour 68% et des médicaments contre l'anxiété ou la dépression pour 50%.

Les auteurs concluent qu'il est nécessaire de disposer d'études cliniques rigoureuses pour pouvoir prescrire du cannabis à usage médical contre les douleurs dans la CMT (pour quelles douleurs ? sous quelle forme ? à quel dosage ?...).

Canals PC et al. Am J Hosp Palliat Care . 2023 Feb



Une expérimentation en cours en France

La prescription de cannabis thérapeutique notamment contre les douleurs neuropathiques réfractaires aux traitements est à l'étude en France.

En attendant les résultats de cette expérimentation, les Académies nationales de médecine et de pharmacie rappellent que « *des analyses internationales portant sur le traitement des douleurs neuropathiques concluent à la très faible efficacité des cannabinoïdes vis-à-vis des douleurs chroniques* ».

[Dossier thématique - Vos questions sur le cannabis médical - Agence nationale de sécurité du médicament \(consulté le 04/05/23\)](#)

[Efficacité thérapeutique du cannabis ? – Académie nationale de médecine \(consulté le 04/05/23\)](#)

- Les personnes atteintes de CMT peuvent souffrir de crampes douloureuses, notamment la nuit, ce qui retentit sur leur sommeil et leur bien-être.

Des médecins brésiliens ont observé chez 33 personnes atteintes de CMT que ces crampes nocturnes sont plus fréquentes dans les formes axonales de la maladie. Elles entraînent de nombreux réveils pendant la nuit, diminuent la qualité du sommeil et exacerbent la perception de la douleur.

[Coelho Souza C et al. Sleep Sci. Jan-Mar 2022](#)

Agir contre la fatigue

Une étude italienne auprès de 251 personnes atteintes de CMT et recrutées grâce au registre national sur la maladie de Charcot-Marie-Tooth a été publiée en novembre 2022.

Elle montre que 36% des malades interrogés souffrent d'une fatigue anormale. Chez eux, la gravité de la maladie est généralement plus forte que chez les malades dont le niveau de fatigue est acceptable (port d'orthèses, gêne au niveau des mains et troubles de la sensibilité...).

La fatigue anormale est aussi associée à l'anxiété, la dépression et l'obésité qui pourraient tous jouer un rôle dans son apparition. Les auteurs recommandent donc de tenir compte de tous ses aspects lors de la prise en charge d'une fatigue importante chez une personne atteinte de CMT.

[Bellofatto M et al. Eur J Neurol. 2022 Nov](#)

Protéger ses articulations

- Dans des neuropathies comme la maladie de Charcot-Marie-Tooth 1A (CMT1A) et la neuropathie tomaculaire (ou neuropathie avec paralysie à la pression, HNPP), l'existence d'épaississements le long des nerfs augmente le risque de survenue d'un syndrome du canal carpien.



Un trouble relativement fréquent

La compression d'un nerf au niveau du poignet (syndrome du canal carpien) ou du coude (syndrome du tunnel cubital) se manifeste par un engourdissement au niveau des doigts ou de la main, force et sensibilité sont diminuées.

D'après l'Assurance Maladie, il y a environ 600 000 personnes affectées par un syndrome du canal carpien chaque année en France et un peu plus de 130 000 sont opérées.

Une étude rétrospective américaine réalisée auprès de 60 personnes atteintes de CMT 1A et 52 atteintes d'HNPP a montré que :

- dans la CMT 1A, 11,5% des personnes présentent un syndrome de compression au niveau du poignet et 5,8% au niveau du coude.



- dans la HNPP, 53,3% des personnes présentent un syndrome de compression au niveau du poignet et 43,3% au niveau du coude.

La prise en charge classique peut nécessiter le recours à la chirurgie. Son intérêt dans la CMT est jusqu'à présent mal cerné. Il peut y avoir une réticence à subir une opération chirurgicale alors que le nerf est déjà plus fragile.

Dans l'étude, la grande majorité des patients atteints de CMT 1A ont vu leurs symptômes diminuer après l'opération. Ces bénéfices étaient plus mitigés pour les patients atteints de HNPP, avec un risque d'aggraver leurs symptômes.

[Chompoopong P. et al. Muscle Nerve. 2022 Jul](#)

- Les personnes atteintes de CMT ont un risque élevé de souffrir d'une luxation du genou. Une étude anglaise auprès de 81 personnes atteintes de CMT a montré que 22% d'entre elles en ont été victimes au moins une fois. En observant l'articulation du genou des participants, ils ont mis en évidence des signes traduisant une instabilité du genou associé à un risque plus élevé de survenue d'une luxation.

Des études cliniques sont nécessaires pour définir comment prévenir et traiter au mieux cette complication (kinésithérapie, port d'orthèse...) dans la CMT.

[Leone E. et al. Physiother Res Int. 2023 Feb](#)

Pratiquer une activité physique

Dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth, le bénéfice de l'activité physique et de la kinésithérapie active reste débattu. La pratique régulière d'une activité sportive modérée adaptée à ses capacités musculaires (natation, gymnastique aquatique...) améliore la force musculaire et l'endurance et diminue les sensations de fatigue et de douleur. Les exercices musculaires de forte intensité et/ou prolongés par contre sont mauvais pour la fibre musculaire.



Trouver le juste milieu

Lors d'activités physiques, il est donc préférable de ne pas "forcer" et d'éviter d'aller jusqu'au seuil de fatigue ou de douleur. En présence d'une maladie neuromusculaire, ce seuil est plus précoce et apparaît pour des efforts moins importants.

- Dans un article publié en avril 2023, des chercheurs brésiliens ont passé en revue les études publiées sur les effets de l'exercice physique dans la CMT. Constatant le peu d'études rigoureuses sur le sujet, ils n'en ont retenu que six. Si d'autres études sont nécessaires, ils concluent qu'une activité physique adaptée est recommandée chez les enfants atteints de CMT pour augmenter la force musculaire.

[Conde RM et al J Peripher Nerv Syst. 2023 Apr](#)

- Des chercheurs australiens ont fait remplir un questionnaire en ligne sur la musculation à 94 adultes atteints de CMT. Plus de la moitié (57%) réalisent des exercices de musculation douce au moins une fois par semaine. C'est associé avec une meilleure endurance à la marche.

Si les malades évoquent de nombreux freins à la pratique d'une activité physique (la fatigue et la douleur en premier lieu), être encouragé à faire du sport et être accompagné par un coach sont des facteurs favorisants.

[Newman L et al J Exerc Rehabil. 2023 Feb](#)



- Une étude italienne auprès de 31 personnes atteintes de CMT 1A et dont 14 pratiquent régulièrement un sport montre que pour une atteinte de gravité comparable, les personnes sportives ont une qualité de vie et un bien-être mental meilleurs et ressentent moins de douleurs neuropathiques.

[Pazzaglia C et al. J Clin Med. 2022 Nov](#)

- Une étude brésilienne plus restreinte, auprès de 9 personnes atteintes de CMT n'a pas montré d'effet sur la perception de la douleur mais des bénéfices sur la qualité du sommeil et les crampes nocturnes d'un programme de kinésithérapie de 8 semaines.

[Souza CC et al. Sleep Sci. 2022 Jul-Sep](#)

- À noter que des travaux chez le rat souffrant de douleur neuropathique que des exercices de natation diminuent les douleurs et augmentent la production d'une protéine de la myéline (MPZ).

[Ghanbari A et al. Somatosens Mot Res. 2023 Jan](#)

Le coenzyme Q10 dans la CMT liée à COQ7

Des chercheurs lyonnais financés par l'AFM-Téléthon ont mis en évidence l'implication du gène COQ7 dans une neuropathie apparentée à la CMT (dHMN).

Le gène COQ7 était déjà connu pour entraîner une maladie génétique très sévère touchant dès la naissance plusieurs organes dont le cerveau. La protéine, aussi appelée coenzyme Q7 hydroxylase, intervient dans la fabrication du coenzyme Q10, une molécule indispensable pour que les cellules puissent produire de l'énergie. Chez les premiers malades identifiés, une supplémentation en coenzyme Q10 avait ralenti l'évolution de la maladie. Les chercheurs ont prescrit ce traitement chez les patients atteints de CMT liée à COQ7. La maladie évoluant lentement, il faudra sans doute plusieurs années pour pouvoir constater les premières améliorations cliniques significatives. Toutefois, des analyses en laboratoire sur des cellules prélevées chez ces patients traitées par coenzyme Q10 ont montré des résultats encourageants.

[Jacquier A et al. Brain. 2022 Dec](#)

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 candidat-médicament 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.

Les scores spécifiques à la CMT

- Le score de neuropathie CMTNS (pour *CMT neuropathy score*) évalue le degré de sévérité et l'évolution de la maladie chez les personnes atteintes de maladie de Charcot-Marie-Tooth. Il tient compte des symptômes que ressent le patient et de paramètres électrophysiologiques.



Le score CMTES (pour *CMT Examination Score*) est une version simplifiée du score précédent sans critères électrophysiologiques.

En octobre 2022, une version « virtuelle » du score CMTES (vCMTES) qui peut être remplie lors d'une téléconsultation a été publiée dans la presse médicale. Créée dans le contexte de la crise sanitaire de la COVID 19, ce score pourrait permettre de suivre en consultation spécialisée des personnes qui ne peuvent pas facilement faire les déplacements jusqu'aux centres d'expertise. S'il n'est pas nécessaire de se rendre sur place, certains items nécessitent la présence d'un assistant auprès du patient.

[Prada V et al. *Neurol Clin Pract.* 2022 Oct](#)

- Il existe aussi des échelles spécifiques pour évaluer le retentissement de la CMT sur la qualité de vie des enfants qui en sont atteints, comme la pCMT-QOL (*pediatric CMT-specific QOL outcome measure*), mise au point par les experts du consortium international des neuropathies héréditaires (INC). En février 2023, ils en ont proposé une version qui peut être remplie par un parent ou un aidant.

[Wu TT et al *J Peripher Nerv Syst.* 2023 Feb](#)

L'imagerie médicale

Du fait des avancées technologiques des appareils d'échographie, il est désormais possible de visualiser les nerfs tout au long de leur trajet. Un consortium international associant des chercheurs allemands, algériens et égyptiens a compilé les données de plus de 6 000 examens de patients atteints de CMT pour montrer que l'imagerie des nerfs en échographie peut s'avérer utile dans la CMT. Le paramètre de choix était la surface trans-sectionnelle du nerf (CSA pour *cross-sectional area*).

Certaines localisations s'avèrent plus intéressantes que d'autres (le nerf vague au niveau du cou, à la bifurcation carotidienne ou le nerf médian à mi-bras).

[Abdelnaby R et al. *Ultrasound Med Biol.* 2022 Aug](#)



L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM peut être utile pour détecter des anomalies de la fibre nerveuse ou 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

- Une revue de la littérature dresse le panorama des différents marqueurs sanguins dans la CMT : neurofilament, protéine Tmprss5, microARN... La recherche du marqueur sanguin optimal pour les essais cliniques à venir est encore en cours.

[Rossor AM, Reilly MM *Acta Neurol Scand.* 2022 May](#)

- Une publication coréenne plaide en faveur de dosage sanguin de la protéine NCAM1 pour suivre l'évolution des CMT démyélinisantes comme la CMT 1A tandis qu'une équipe italienne propose le dosage sanguin d'une hormone, l'irisine, pour suivre l'atteinte musculaire dans la CMT.

[Kim YH et al *Eur J Neurol.* 2023 Jun](#)

[Colaïanni G et al. *Front Endocrinol \(Lausanne\).* 2022 May](#)

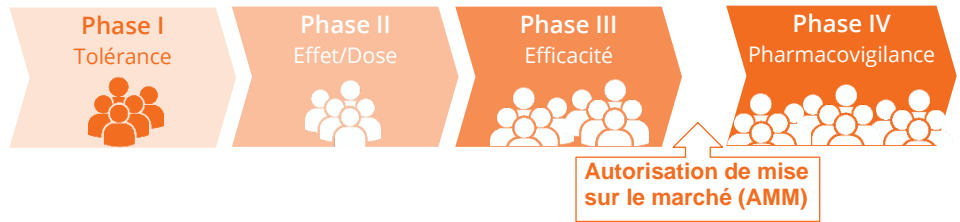
Les **neurofilaments** sont des protéines présentes spécifiquement dans les neurones. Le taux de neurofilaments à chaîne légère dans le sang peut être utilisé pour mesurer l'importance de la destruction du neurone.

Les **micro-ARN** sont des petits ARNs capables de réguler la fabrication d'une protéine cible en se fixant spécifiquement sur son ARN messenger. Ils interviennent dans le contrôle de nombreux processus biologiques.



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.



Un long parcours

Avant tout essai clinique, la recherche préclinique étudie le comportement de molécules d'intérêt 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.

En moyenne, 15 années sont nécessaires entre l'identification d'un candidat-médicament et sa mise sur le marché, dont 10 à 12 ans entre le début des études précliniques et la fin des essais cliniques de phase III.

Ministère des solidarités et de la santé - Le développement du médicament (2022)

L'association CMT-France répertorie les principaux laboratoires pharmaceutiques qui développent des approches plus ou moins avancées (de l'identification de molécules d'intérêt aux essais cliniques de phase III) dans une ou plusieurs formes de CMT.

WEB <https://www.cmt-france.org/Les-essais-et-traitements>

Le PXT 3003 dans la CMT1A



Un candidat-médicament issu de 10 ans de recherche

Développé par la société Pharnext, le PXT 3003 est un « pléo-médicament » associant 3 molécules déjà disponibles dans le commerce.

- 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		
<p>Baclofène</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Relaxant musculaire • Inhibe la fabrication de PMP22 via l'AMP cyclique 	<p>Naltrexone</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Antagoniste opiacé • Inhibe la fabrication de PMP22 via les récepteurs aux opiacés 	<p>Sorbitol</p>  <ul style="list-style-type: none"> • 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 PXT 3003 dans la CMT 1A pendant 15 mois. Débuté en mars 2021 aux États-Unis, le recrutement a démarré en France, dans 6 centres investigateurs en juillet 2021.
- En février 2023, Pharnext a fait un point d'étape sur l'essai PREMIER, publié par communiqué de presse. Au total, 387 participants ont été inclus, principalement en Europe et aux États-Unis. Au 31 janvier 2023, 277 sont dans la phase active de l'essai et 64 dans la phase d'extension qui prolonge l'essai jusqu'à une éventuelle commercialisation du traitement. Parmi les 46 participants qui sont sortis de l'essai dans la phase active et son extension, aucun n'avait pas d'effet secondaire grave. L'essai suit son cours [Communiqué de presse – Pharnext du 2 février 2023](#)
- Si les résultats de cet essai s'avèrent 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...


Essai PREMIER




**En France
et à l'étranger**




**387 participants
(âgés de 16 à 65 ans)**



**Essai en cours
(recrutement terminé)**



15 mois de suivi



Mars 2021 – Mars 2024

NCT04762758

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, PLEO-CMT, auprès de 235 personnes atteintes de CMT 1A suivies pendant 15 mois.

Des effets bénéfiques sur la santé motrice...

- Les résultats de l'essai PLEO-CMT, annoncés par communiqué de presse et en congrès dès octobre 2018 ont été publiés en octobre 2021. À haute dose, le PXT3003 ralentie voir 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);

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.



- 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 PXT 3003 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 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 du PXT 3003 chez les patients CMT 1A 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.](#)

Phase III
Efficacité

Extension de l'essai PLEO-CMT



En France
et à l'étranger



187 participants (16 à 65 ans)



Inclusion en cours



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* a démarré en décembre 2022 un essai clinique dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA, ou maladie de Charcot). En effet, SLA et CMT partagent quelques caractéristiques communes, même si la SLA évolue bien plus sévèrement et plus rapidement. Il sera plus facile de mettre en évidence les bénéfices du candidat-médicament.

Un essai dans la CMT pourra être envisagé dans un second temps.

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.

Dans la SLA, on observe un phénomène similaire avec l'accumulation de protéines mal repliées dans les motoneurones.

- 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.](#)



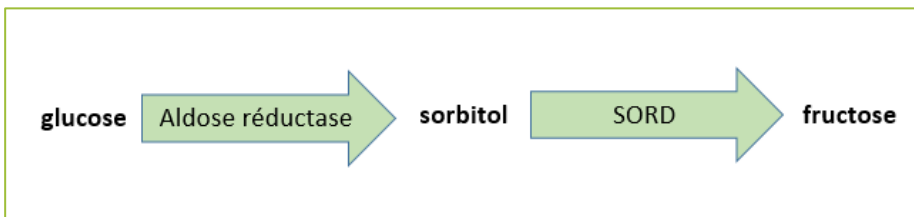
Une désignation de médicament orphelin

L'IFB-088 est reconnu comme médicament orphelin par les autorités de santé américaines et européennes. 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 ou uniquement motrice (neuropathie héréditaire motrice distale).

- 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.

- L'inhibition de l'aldose réductase est considérée comme une piste prometteuse. 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.


- Forte de ces résultats, la compagnie a démarré en mai 2022 un essai clinique contre placebo aux États-Unis dans la neuropathie liée à SORD.

Phase II/III
Efficacité


Essai INSPIRE




États-Unis




72 participants
(âgés de 18 à 55 ans)



Recrutement en cours



2 ans de suivi



Mai 2022 – Juil 2026

NCT05397665

Des résultats préliminaires ont été annoncés en février 2023 montrant une diminution significative, de 52% en moyenne du taux de sorbitol chez 50 participants au bout de trois mois de traitement. L'essai continue pour voir si à long terme, cette diminution s'accompagne d'une amélioration de la mobilité (marche, montée des escaliers...).

[Communiqué de presse Applied Therapeutics du 16 février 2023](#)

- À noter qu'une publication franco-suisse portant sur 30 malades atteints de neuropathie liée à SORD ont confirmé la pertinence du dosage du sorbitol comme outil diagnostic mais aussi pour suivre les effets sur l'organisme d'un candidat-médicament.

[Pons N. et al. Eur J Neurol. 2023 Mar](#)

- Une étude chinoise est aussi en cours pour évaluer les effets d'un autre inhibiteur de l'aldose réductase, l'epalrestat chez 30 personnes atteintes de neuropathie liée à SORD.

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.

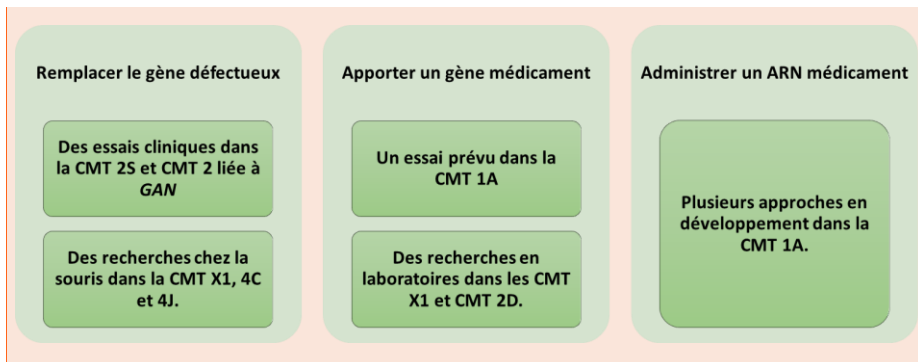
La thérapie génique est en plein essor dans les maladies neuromusculaires, avec déjà un médicament disponible dans l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA), plusieurs essais cliniques en cours et de nombreuses molécules en développement.



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*




Aux États-Unis




21 participants (âgés de plus de 3 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Avril 2015 – Avril 2030

NCT02362438

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.](#)



Phase II
Effet/Dose

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



Aux États-Unis



10 participants (âgés de 2 mois à 14 ans)



Recrutement en cours



3 ans de suivi



Nov 2021 – Nov 2028

NCT05152823

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.

- 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 CMT 1A. Le taux sanguin de neurotrophine 3 obtenu 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 3 est prévu aux États-Unis chez 3 personnes atteintes de CMT1A. Du fait de difficultés pour produire le vecteur de thérapie génique, l'essai est pour le moment suspendu.

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.

Essai de phase I/II dans la CMT1A



Aux États-Unis



3 participants (18 à 35 ans)



Essai suspendu



2 ans de suivi



Août 2023 – Juil. 2024

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.](#)

Retour sur l'arrêt du développement de l'ACE-083 dans la CMT1 ou la CMTX

L'ACE-083 est une molécule développée par *Acceleron Pharma* pour promouvoir l'augmentation de la masse musculaire. L'objectif n'était pas d'agir sur l'atteinte du nerf périphérique elle-même mais de limiter son retentissement sur les muscles.

- Un essai clinique de phase II a évalué l'efficacité et la tolérance de l'ACE-083 chez 44 patients atteints de maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT 1 et CMT X) pendant 1 an.
- Ses résultats préliminaires ont montré que le traitement par ACE-083 entraîne une augmentation du volume musculaire et une diminution de la présence de cellules graisseuses, mais cela ne se traduit pas par une amélioration perceptible dans la vie quotidienne des malades que ce soit au niveau de leur force musculaire, de leur capacité à la marche ou de leur qualité de vie.

Le laboratoire a donc décidé d'arrêter le développement de cette molécule. Les résultats, annoncés dans un premier temps par communiqué de presse ont fait l'objet d'une publication médicale en mai 2022.

[Thomas FP et al. Neurology . 2022 May](#)



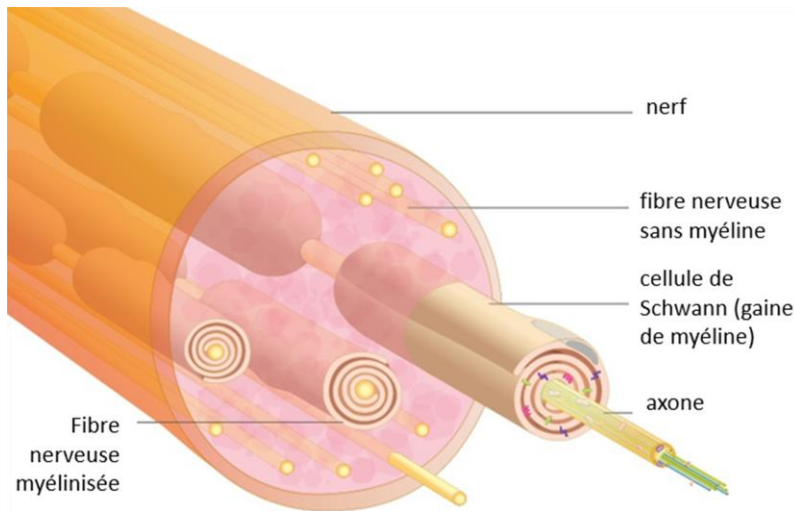
Des pistes thérapeutiques à suivre

Témoignant d'une recherche active dans la CMT, plusieurs articles publiés ces douze derniers mois ont passé en revue la prise en charge, les différentes approches à l'étude et les cibles thérapeutiques possibles dans la CMT.

Beloribi-Djefaflija S, Attarian S Rev Neurol (Paris). 2022 Dec

Bolino A, D'Antonio M - J Peripher Nerv Syst. 2023 Feb

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 – activateur d'HDAC2, stimulation électrique
- Le PXT3003, à l'essai dans la CMT 1A améliore la myélinisation et protège l'axone.

Réduire le stress oxydatif

- CMT 1A – Nano-Cur

Eviter l'accumulation de molécules toxiques

- CMT 1A et 1B - IFB-088
- CMT X1 - cemdomespib

Au niveau de l'axone

Améliorer le fonctionnement de l'axone

- CMT 2A, 2D, 2F - inhibiteurs HDAC6
- CMT 2A : activateur MFN2

Protéger l'axone

- Inhibiteur de SARM1

Eviter l'accumulation de molécules toxiques

- CMT 2 liée à SORD – AT-007

© AFM-Téléthon

Réparer la myéline

Des chercheurs suisses ont montré qu'un traitement avec de la theophylline pendant 3 semaines est capable d'améliorer les symptômes de souris atteintes de CMT 1A.

C'est un activateur de l'histone désacétylase HDAC2, des protéines ciblées par plusieurs candidats-médicaments dans les CMT car elles peuvent réguler les gènes utilisés pour fabriquer la myéline.

Duman M et al. Biomedicines. 2022 Jun



Les histones désacétylases HDAC

Les histones désacétylases coordonnent au niveau de l'ADN 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 coréenne a montré les bénéfices d'une stimulation électrique sur des cellules modèles de CMT 1A et sur des souris atteintes de CMT 1A. Administrée une fois par semaine à des souris malades via des électrodes implantables, une stimulation électrique spécifique permet de restaurer la gaine de myéline et entraîne une amélioration de l'équilibre et de l'endurance de souris au bout de 3 semaines de traitement.

Intisar A et al. Adv Sci (Weinh). 2022 Aug



Intisar A et al. Biosens Bioelectron. 2022 Dec

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.

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.

Des résultats comparables ont été obtenus chez des souris atteintes de CMT 1B : un traitement précoce améliore durablement leurs capacités motrices, alors qu'il est inefficace administré tardivement dans la vie de la souris.

Klein D et al. Glia. 2022 Feb.

Ostertag C et al. Exp Neurol. 2022 Aug

- Une équipe suisse a testé une molécule qui régule la réponse immunitaire et diminue l'inflammation chez des souris atteintes de CMT 1A. Ils ont observé des signes encourageants sur les fibres nerveuses et sur les capacités motrices des souris.

Zhukovsky N et al Int J Mol Sci. 2022 Jul

Aider 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.

La CMT 2A est due à des anomalies de la mitofusine-2, MFN2, une protéine des mitochondries. Une petite molécule activant la mitofusine a été administrée 1 à 2 fois par jour pendant 8 semaines à des souris malades ce qui a permis d'améliorer leurs symptômes.

Franco A et al. J Pharmacol Exp Ther. 2022 Nov

- 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

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.](#)

- Une publication américaine souligne l'intérêt de l'inhibition de SARM1 dans la CMT 2A. Le mauvais fonctionnement des mitochondries présents dans cette forme de CMT activerait SARM1 qui en retour, aggraverait les signes de la maladie.

[Yamada Y et al J Clin Invest . 2022 Oct](#)

- Une équipe française a comparé les conséquences entre une lésion d'origine génétique de l'axone (la CMT 1A) et une lésion provoquée par une blessure. Ils ont mis en évidence caractéristiques communes dans la réparation de l'axone et de la myéline et dans la réponse au stress oxydatif qui constituent des nouvelles cibles pour un grand nombre de neuropathies.

[Msheik Z et al. Neural Regen Res . 2023 Jun](#)

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.



Apporter un ARN interférent dans la CMT 1A

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 deux par des équipes françaises : celle de Lilane Massade qui utilise un petit ARN interférent à l'intérieur d'un vecteur chimique (de squalène) et celle de Nicolas Tricaud un ARN interférent associé à un vecteur de thérapie génique.

Dans les deux 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*](#)

Réguler les protéines chaperonnes

- Une équipe américaine a donné du cemdomespib à des souris atteintes de CMT X1. Cette molécule agit sur Hsp70, une protéine chaperonne de réponse à un stress. Un traitement de 5 mois a entraîné des résultats encourageants : une amélioration de la structure des fibres nerveuses et une diminution de l'inflammation.

[*Kaur S et al. ACS Pharmacol Transl Sci. 2023 Jan*](#)

Les protéines chaperonnes

Ce sont des protéines dont la fonction est de permettre aux protéines en cours de synthèse de prendre leur forme dans l'espace (repliement tridimensionnel adéquat). Elles évitent la formation d'agrégats de protéines mal formées dans la cellule.

Beaucoup de protéines chaperonnes sont des protéines dites "de choc thermique" (*Heat shock proteins: Hsp*), car ce sont des protéines exprimées, notamment, en réponse à des variations de température qui risqueraient d'altérer la structure et la fonction des protéines.

La chloroquine dans la CMT 4J

Des chercheurs américains ont administré de la chloroquine à des souris atteintes d'une forme très sévère de maladie du système nerveux central, liée à *FIG4*, un gène aussi impliqué dans la CMT 4J. Cela a ralenti un peu l'évolution de la maladie, via une action sur les lysosomes des cellules.

Toutefois, la chloroquine elle-même peut entraîner comme effet secondaire à long terme une atteinte au niveau des muscles (myopathie de type vacuolaire).

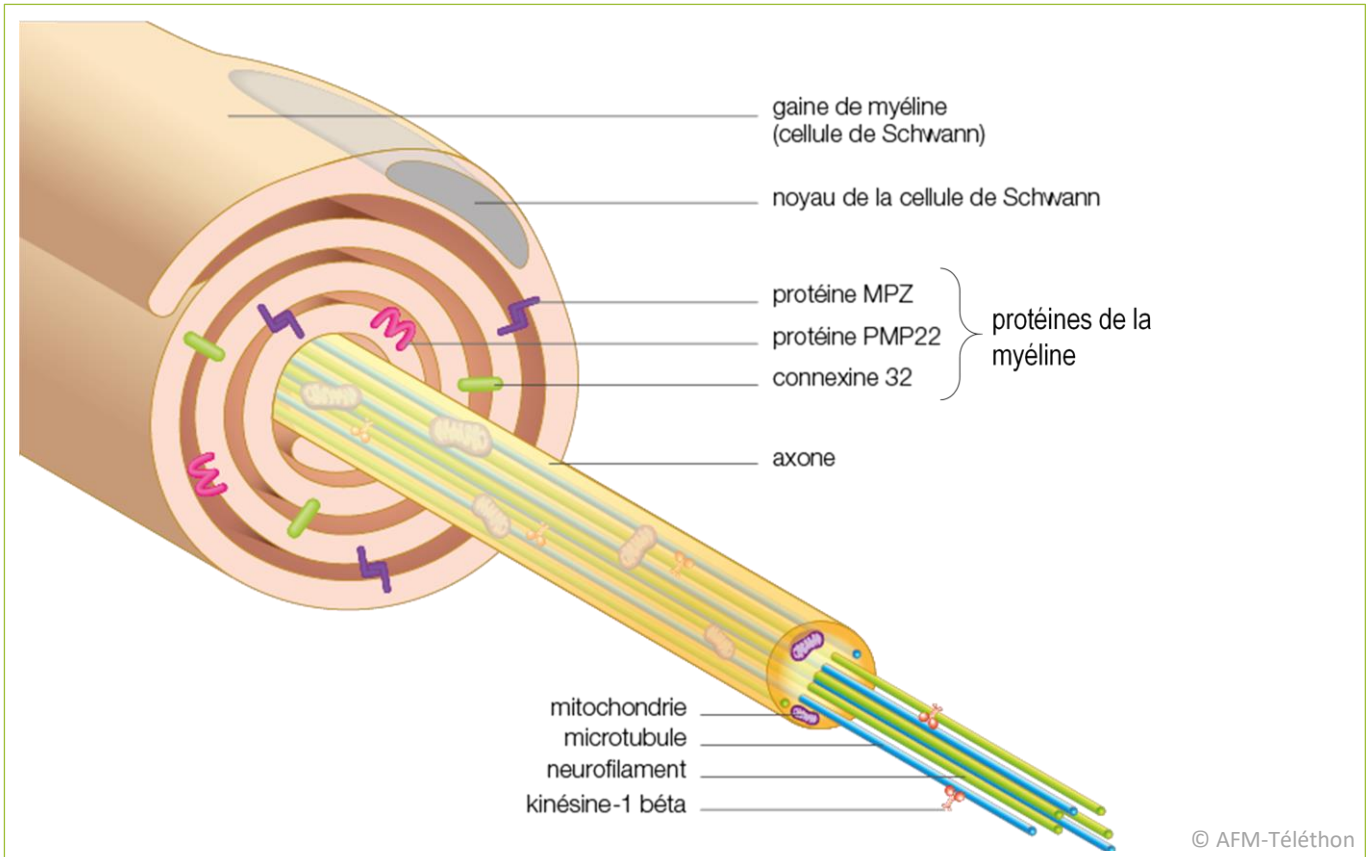
[*Guy M Lenk GM, Meisler MH - Mol Genet Metab. 2022 Nov*](#)

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.



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 candidats-médicaments. 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



La myélination

- Des chercheurs belges ont mis au point un nouveau modèle pour étudier les mécanismes de la fabrication de la gaine de myéline et de sa réparation en cas de lésion. Il pourra servir pour identifier des candidats-médicaments pertinents pour les formes démyélinisantes de CMT. Fabriqué à partir de cellules IPS, ce modèle est un véritable « mini-organe » de synthèse qui reprend les différentes cellules du système nerveux périphérique.

[Van Lent J et al. Brain. 2022 Dec](#)

- Deux publications récentes évoquent un rôle central de la protéine ERBB2 dans la myélination. ERBB2 est un récepteur situé à la surface des cellules. Lorsqu'une molécule spécifique s'y accroche, cela déclenche une cascade de réactions qui va modifier le comportement de la cellule. On parle d'une voie de signalisation cellulaire : un message est transmis à l'intérieur d'une cellule pour moduler son activité (croissance, division, différenciation, mort...). Le message peut provenir d'autres cellules de l'organisme ou de l'environnement extérieur.

La première publication suggère que plusieurs des anomalies présentes dans la CMT entraînent un mauvais transport des endosomes ce qui perturbe l'activation du récepteur ERBB2 qui est essentiel pour le développement des cellules de Schwann.

[McLean JW et al. J Neurosci. 2022 May](#)

Les endosomes

Les endosomes sont des vésicules à l'intérieur de la cellule. Ils peuvent se déplacer et transporter le matériel qu'ils contiennent vers la membrane de la cellule et l'extérieur, vers les protéasomes (où le matériel est recyclé), vers le réticulum endoplasmique...

Le deuxième article montre que la voie de signalisation via ERBB2 est perturbée dans la CMT 4H. L'administration de niacine (vitamine B3) à des souris malades dans le but de réactiver cette voie de signalisation améliore la structure de la myéline chez les souris traitées.

[El-Bazzal L et al Brain. 2022 Oct](#)

Les aminoacyl-ARNt synthétases dans la CMT

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

- Il y a sans doute un mécanisme pathologique commun pour les différentes CMT liées aux aminoacyl-ARNt synthétases, qui reste à découvrir. Celui-ci ne passerait pas par leur fonction classique dans la synthèse protéique, car l'atteinte se limite à certaines cellules nerveuses uniquement alors que toutes les cellules produisent des protéines.

Lorsqu'elles sont mutées, les aminoacyl-ARNt synthétases changent de forme et acquièrent une nouvelle fonction qui est toxique pour la cellule nerveuse.

- Deux publications suggèrent que les aminoacyl-ARNt synthétases interagissent avec le cytosquelette de l'axone et laissent entrevoir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le cytosquelette permet à l'axone d'avoir cette forme tout en longueur et ainsi de transmettre le message nerveux à chaque point du corps. Il est

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 **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.

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



composé de filaments intermédiaires et de filaments d'actine qui lui donnent sa forme et sa solidité et de microtubules qui servent de support au transport de matériel sur sa longueur.

Un premier article suggère que le gène *YARS1* muté (DI-CMT C) agit sur l'organisation de l'actine. Chez la mouche déficiente en *YARS1*, des manipulations génétiques visant à modifier la conformation de l'actine permettent d'améliorer le fonctionnement et l'architecture des neurones. Des résultats comparables ont été obtenus chez la mouche atteinte d'anomalies du gène *GARS1* (CMT 2D).

[*Ermanoska B et al. Nat Commun. 2023 Mar*](#)

Le second article propose que *GARS1* muté agisse sur le transport axonal via les microtubules. Cela s'accompagnerait d'une diminution du facteur BDNF, un membre de la famille des neurotrophines.



Les neurotrophines

Ce sont des facteurs de croissance qui agissent sur les neurones et les cellules présentes dans les fibres nerveuses, comme les cellules de Schwann. Ils sont essentiels pour la survie et la différenciation des neurones du système nerveux périphérique au cours du développement.

Administré le facteur BDNF dans les muscles de souris atteintes de CMT 2D restaurerait le transport à l'intérieur de l'axone.

[*N Sleigh JN et al. JCI Insight . 2023 Mar*](#)

▪ Un article paru dans la revue *Cell* en janvier 2023 fait le lien entre les CMT axonales et les granules de stress.

Ces granules se forment à l'intérieur des cellules qui subissent un stress (présence de radicaux libres toxiques, manque d'oxygène...). Ils sont formés d'agrégats d'ARN et de protéines et ont un effet protecteur pour la cellule. L'aminocyl-ARNt synthétase codée par *GARS1* mutée pénétrerait à l'intérieur des granules de stress et interagirait avec les protéines qui y sont présentes. Cela aurait pour effet de rendre les cellules plus vulnérables au stress.

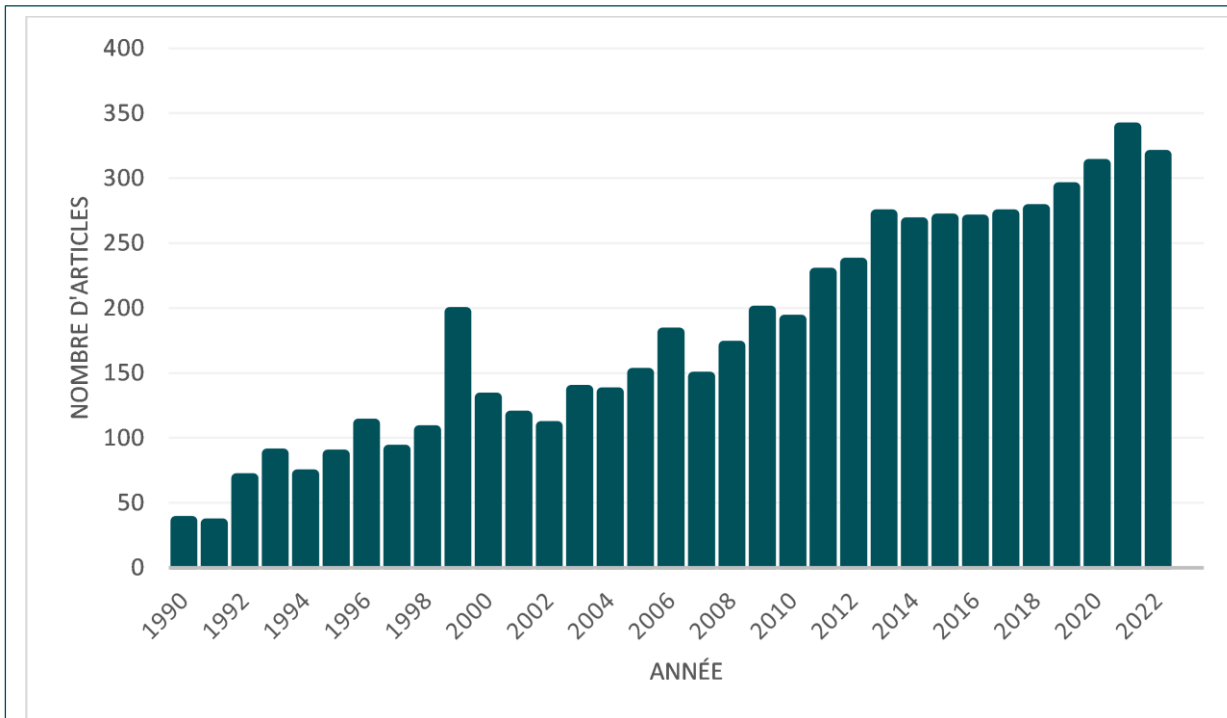
Plusieurs autres aminocyl-ARNt synthétases ont été retrouvées à l'intérieur des granules de stress (*AARS, HARS, MARS...*).

[*Cui Q et al. Cell. 2023 Feb*](#)



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 2022 à juin 2023, près de 280 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 le site de l'AFM-Téléthon :

WEB www.afm-telethon.fr