

JUIN 2024

SAVOIR &  
COMPRENDRE

AVANCÉES  
DE LA  
RECHERCHE



# Avancées 2024 dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant la maladie de Charcot-Marie-Tooth : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

**AFMTÉLÉTHON**  
INNOVER POUR GUÉRIR





## Sommaire

### Rédaction

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

### Validation

▪ Pr Shahram Attarian  
Coordinateur de Filnemus ;  
Centre de Références des  
Maladies Neuromusculaires  
PACA- Réunion-Rhône-Alpes  
*European Reference Network  
for Rare Neuromuscular  
diseases*, CHU de la Timone,  
Marseille  
▪ Alexandre Hoyau  
Président de CMT-France

<b>4 faits marquants des 12 derniers mois</b> .....	<b>3</b>
<b>La maladie de Charcot-Marie-Tooth</b> .....	<b>4</b>
<b>Des essais cliniques</b> .....	<b>6</b>
Le PXT 3003 dans la CMT 1A.....	6
L'AT-007 dans la CMT liée à <i>SORD</i> .....	7
Des essais de thérapie génique.....	8
Dans la neuropathie à axones géants.....	9
Dans la CMT 2S liée à <i>IGHMBP2</i> .....	9
Dans la CMT 1A.....	10
La biotine dans les neuropathies démyélinisantes.....	10
L'IFB-088 dans la CMT 1A.....	10
<b>Des progrès pour la prise en charge</b> .....	<b>11</b>
Des bases de données pour mieux anticiper l'évolution.....	11
Des études d'histoire naturelle en cours.....	13
Deux importantes études d'histoire naturelle dans la CMT X1.....	13
Une forme proximale très rare.....	14
Quelques médicaments contre-indiqués.....	14
Un sommeil de mauvaise qualité.....	15
Pratiquer une activité physique.....	15
Des mesures pour atteindre un poids d'équilibre.....	16
Des orthèses pour stabiliser la marche.....	17
Une chirurgie possible pour soulager le syndrome du canal carpien.....	17
Des effets sur le bien-être psychologique.....	18
Traiter les douleurs.....	18
Des difficultés souvent passagères pendant la grossesse.....	19
Des implants en cas de surdité sévère.....	19
Le coenzyme Q10 dans la CMT liée à <i>COQ7</i> .....	20
<b>En quête de biomarqueurs pour les essais cliniques</b> .....	<b>21</b>
<b>Des avancées en génétique pour le diagnostic</b> .....	<b>23</b>
Analyser le génome entier pour réduire l'errance diagnostique.....	23
Six nouveaux gènes candidats.....	24
Des gènes modificateurs dans la CMT 1A.....	25
<b>Intensification des approches de thérapie génique</b> .....	<b>26</b>
Dans la CMT 1A liée à <i>PMP22</i> .....	26
Dans la CMT X1 liée à <i>Cx32</i> .....	27
Dans la CMT 4C liée à <i>SH3TC2</i> .....	27
Dans la CMT 2A liée à <i>MFN2</i> .....	27
Dans la CMT 2Z liée à <i>MORC2</i> .....	28
<b>Des pistes pharmacologiques à suivre</b> .....	<b>29</b>
Réparer la myéline dans la CMT 1A.....	30
Réduire l'inflammation du nerf dans la CMT 1.....	30
Éliminer des protéines mal repliées.....	30
Alimenter l'axone en énergie.....	31
Réparer l'axone.....	32
La translecture des codons stop.....	32

\*

\*

\*



4

Faits marquants des 12 derniers mois

Des associations actives à l'origine de plusieurs congrès

- **Premier congrès européen** dédié à la CMT à l'initiative de la fédération européenne des associations CMT et avec le soutien de l'AFM-Téléthon, en juin 2023, à Paris.

[www.afm-telethon.fr/fr/actualites/cmt-premier-congres-europeen-consacre-la-maladie](http://www.afm-telethon.fr/fr/actualites/cmt-premier-congres-europeen-consacre-la-maladie)



© COMM Santé et ECMTF

- **Un congrès national** sur la CMT, organisé chaque année par l'association CMT-France, avec plus de 500 participants pour l'édition 2024 en digital.

[www.youtube.com/@cmtfrance5577](https://www.youtube.com/@cmtfrance5577)

Un intérêt de plus en plus marqué de l'industrie pharmaceutique

- **1** premier grand laboratoire s'intéresse à la CMT, *Novartis*, avec le rachat de la biotech *DTx Pharma* et de son principal candidat-médicament, un ARN interférent contre la CMT 1A.

- **28** programmes en développement recensés sur le site de l'association CMT-France.

[www.cmt-france.org/Les-essais-et-traitements](http://www.cmt-france.org/Les-essais-et-traitements)

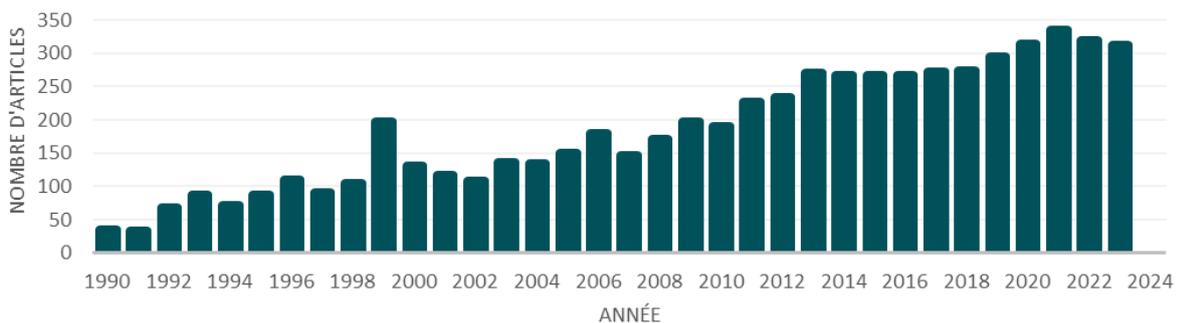
Des approches de thérapie génique en plein essor



- **2** essais en cours chez l'Homme
- **6** nouvelles approches à l'étude dans différentes formes de CMT.

De nombreuses publications médico-scientifiques

Le nombre de publications médico-scientifiques enregistrées chaque année dans la CMT démontre à quel point la recherche dans ce domaine est active et diversifiée !



Source : Pubmed, la base bibliographique de référence dans le domaine de la médecine et de la biologie.



## La maladie de Charcot-Marie-Tooth **CMT**

Elle regroupe un ensemble de maladies génétiques qui touchent les nerfs périphériques (qui relient la moelle épinière aux muscles et organes sensoriels) des jambes et des bras (neuropathie). On parle aussi de « neuropathie périphérique » ou de « neuropathie sensitivo-motrice héréditaire ».

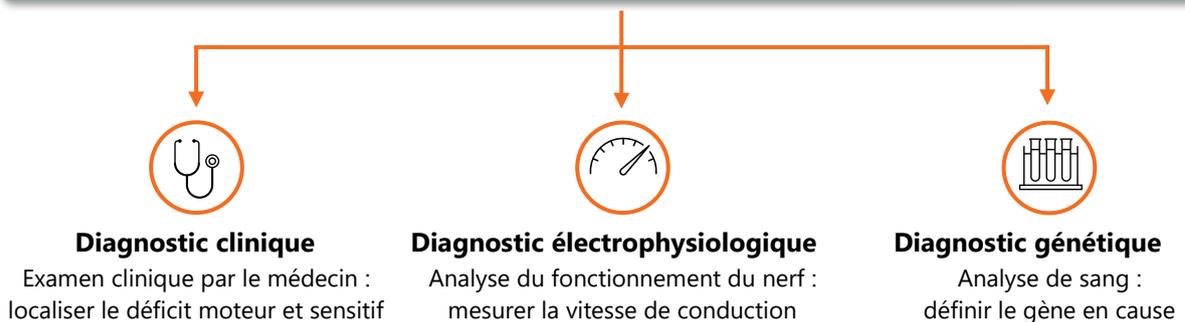
### Principaux symptômes

-  Manque de force musculaire et fonte des muscles au niveau des jambes (pieds et mollets) et plus tardivement, des mains et des avant-bras.
-  Troubles de l'équilibre et de la sensibilité des pieds et des mains.
-  Apparition le plus souvent dans l'enfance ou chez le jeune adulte, avec des difficultés à la marche (trébuchements, chutes...), un manque de dextérité et des déformations des pieds.

### Prise en charge

-  **Traiter les différents symptômes**, principalement au niveau des muscles et des articulations, de préférence dans les Centres de références ou de compétence Maladies
-  Réaliser un suivi auprès d'un kinésithérapeute et/ou d'un ergothérapeute pour conserver ou **retrouver une aisance de mouvements et prévenir le risque de chutes**.
-  Utiliser des instruments appropriés, disponibles dans le commerce ou sur prescription, pour **faciliter les gestes du quotidien**.
-  Exercer une **activité sportive** (natation, vélo d'appartement...) modérée et régulière pour améliorer la force musculaire et l'endurance et diminuer les sensations de douleur ou fatigue.

### Diagnostic



### En chiffres



Entre **9 et 82** personnes atteintes  
de CMT sur 100 000

 [PND](https://www.pnds-afm.org/) *Neuropathies héréditaires sensitivomotrices de Charcot-Marie-Tooth*



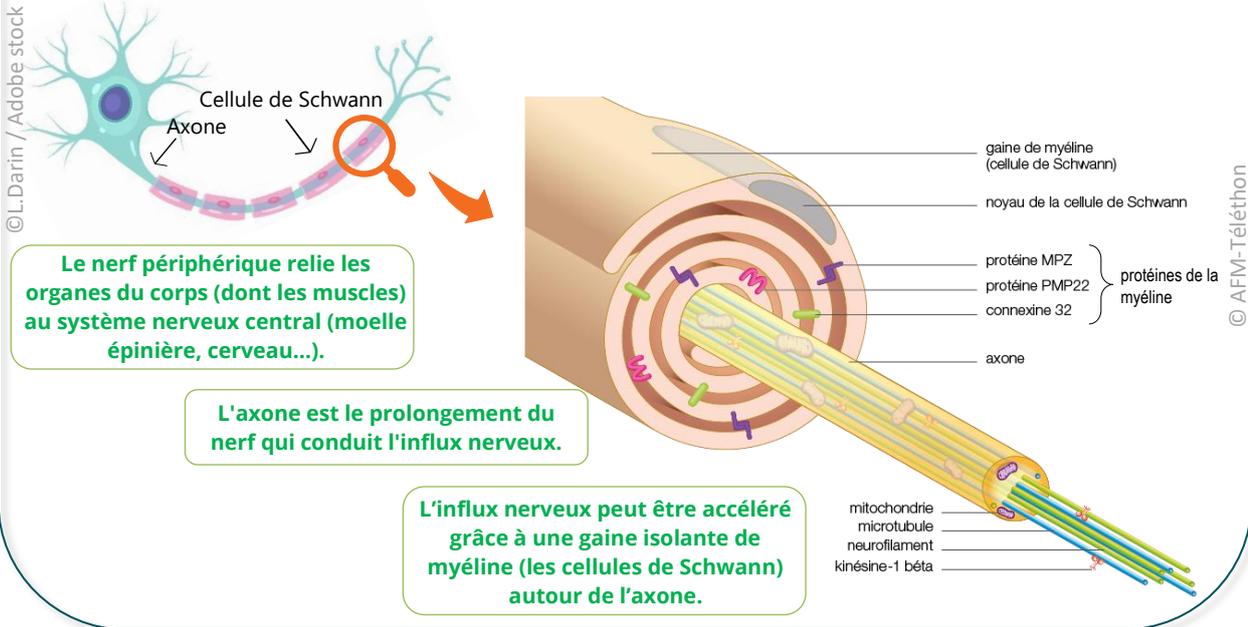
Environ **40 000** malades en France

 [www.cmt-france.org](http://www.cmt-france.org)



## À quoi est-elle due ?

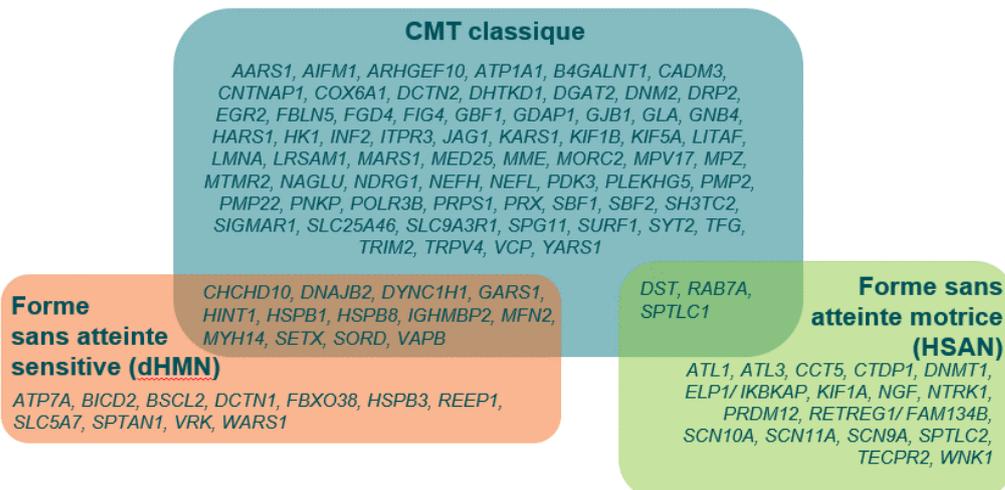
- Des lésions génétiquement déterminées des **nerfs périphériques** transmettant les informations nécessaires aux mouvements, aux perceptions (toucher, douleur...), au maintien de l'équilibre...



- Un **influx nerveux** ralenti ou d'intensité plus faible



- Plus de **120 gènes impliqués** dans la CMT et les neuropathies associées (neuropathie héréditaire motrice distale ou dHMN, et neuropathie héréditaire sensitive ou HSAN).



Pour en savoir plus sur la CMT

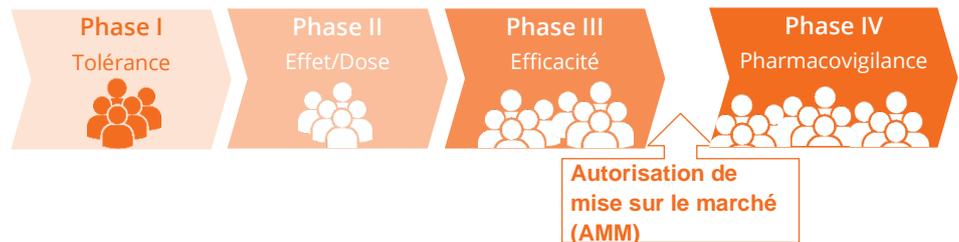
[www.afm-telathon.fr/fr/fiches-maladies/maladie-de-charcot-marie-tooth](http://www.afm-telathon.fr/fr/fiches-maladies/maladie-de-charcot-marie-tooth)



## Des essais cliniques

Les essais cliniques consistent à évaluer un traitement potentiel (candidat-médicament, dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie. Il est alors testé au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases (I, II, III, IV) qui vont donner des réponses spécifiques sur le produit : est-il bien toléré ? Quelle est la dose optimale ? Est-il efficace et sur quels critères (marche, fonctions motrices, respiration...). Après la mise sur le marché, le produit désormais utilisé en vie réelle continue d'être surveillé afin d'affiner les connaissances et d'identifier tout effet secondaire inattendu ou grave qui pourrait survenir.

[www.afm-telathon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-essais-cliniques-en-pratique](http://www.afm-telathon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-essais-cliniques-en-pratique)



### Le PXT 3003 dans la CMT 1A



Le PXT 3003 est un candidat-médicament associant trois molécules déjà disponibles dans le commerce, aux modes d'action complémentaires (baclofène, naltrexone et sorbitol) pour diminuer la fabrication de PMP22. Il est développé par la société pharmaceutique Pharnext, avec un soutien de l'AFM-Téléthon en préclinique.

Pharnext a publié deux communiqués de presse en décembre 2023 sur les résultats de l'**essai PREMIER** qui a évalué, contre placebo, le PXT 3003 auprès de 387 malades atteints de CMT 1A suivis pendant 15 mois. Cet essai international s'est déroulé en France.

Le traitement a été bien toléré, conformément aux résultats de deux essais précédents menés chez plus de 400 personnes atteintes de CMT 1A, dont certaines ont pris le PXT 3003 pendant six ans.

Le critère principal d'évaluation de l'essai PREMIER est le score ONLS qui évalue le handicap moteur fonctionnel. Il n'a pas démontré la supériorité du PXT 3003 par rapport au placebo. L'essai PREMIER ne confirme pas l'efficacité relative mise en évidence lors des précédents essais du produit auprès de malades atteints de CMT 1A.

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



#### L'effet placebo dans les essais cliniques

Le fait de participer à un essai clinique peut à lui seul avoir un effet bénéfique sur les symptômes de la maladie. C'est ce qu'on appelle l'effet placebo. Pour avoir des résultats d'essais cliniques fiables, les candidats-médicaments sont souvent comparés à une molécule visuellement identique mais pharmacologiquement inactive (le placebo).

L'effet placebo est bien réel, il devient en lui-même un sujet d'études, permettant d'améliorer les pratiques médicales à la fois lors des recherches cliniques mais aussi pour le suivi au quotidien des malades.



Pharnext prévoit d'affiner l'analyse des résultats de l'essai PREMIER et de les agréger à ceux des précédents essais et d'un autre essai en Chine (dont les données sont en cours d'analyse).

[Pharnext - Communiqué de presse du 11 décembre 2023.](#)

[Pharnext - Communiqué de presse du 19 décembre 2023.](#)

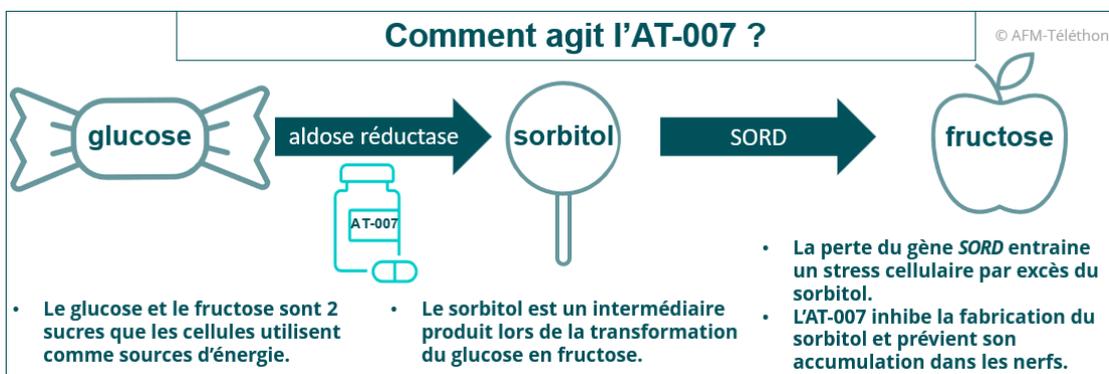
Les autres essais du PXT 3003 dans la CMT 1A		
<p><b>Essai français</b></p> 	<p><b>Essai international PLEO CMT</b></p> 	<p><b>Essai chinois</b></p> 
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essai de phase II</li> <li>• 80 participants</li> <li>• Résultats : modeste amélioration du score ONLS par rapport au groupe placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essai de phase III</li> <li>• 235 participants</li> <li>• Résultats : légère amélioration du score ONLS après 15 mois</li> <li>• Bonne tolérance sur 5 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essai de phase III</li> <li>• 176 participants</li> <li>• Analyse en cours</li> </ul>

### L'AT-007 dans la CMT liée à SORD



La neuropathie liée au gène *SORD* se manifeste par une diminution de la force musculaire accompagnée ou non d'une atteinte de la sensibilité. Elle fait partie des neuropathies associées à la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Découverte en 2020 seulement, un premier candidat-médicament a été rapidement identifié, **l'AT-007, ou govorestat**.

Il s'agit d'un inhibiteur de l'aldose réductase, une famille de molécules à l'étude dans la neuropathie diabétique et d'autres maladies rares comme la galactosémie. Il protégerait les cellules nerveuses en limitant l'accumulation de sorbitol due à l'absence de la protéine *SORD*.



Dès 2022, un essai clinique de l'AT-007 a été mis en place par la société *Applied Therapeutics* dans la neuropathie liée à *SORD* : **l'essai INSPIRE** évalue pendant deux ans le candidat-médicament contre placebo chez une cinquantaine de malades suivis en Europe (Italie, Tchéquie et Royaume-Uni) et aux États-Unis.

**Essai INSPIRE**



**Europe et États-Unis**



**56  
(18 à 55 ans)**



**Recrutement terminé**



**Mai 2022 – Juil 2026  
2 ans de suivi**

NCT05397665

Phase III  
Efficacité



- Des résultats intermédiaires à un an montreraient une amélioration du score *CMT Health Index*, un questionnaire qui évalue le retentissement de la maladie sur la vie quotidienne et le bien-être : mobilité, fatigue et douleur seraient améliorées.

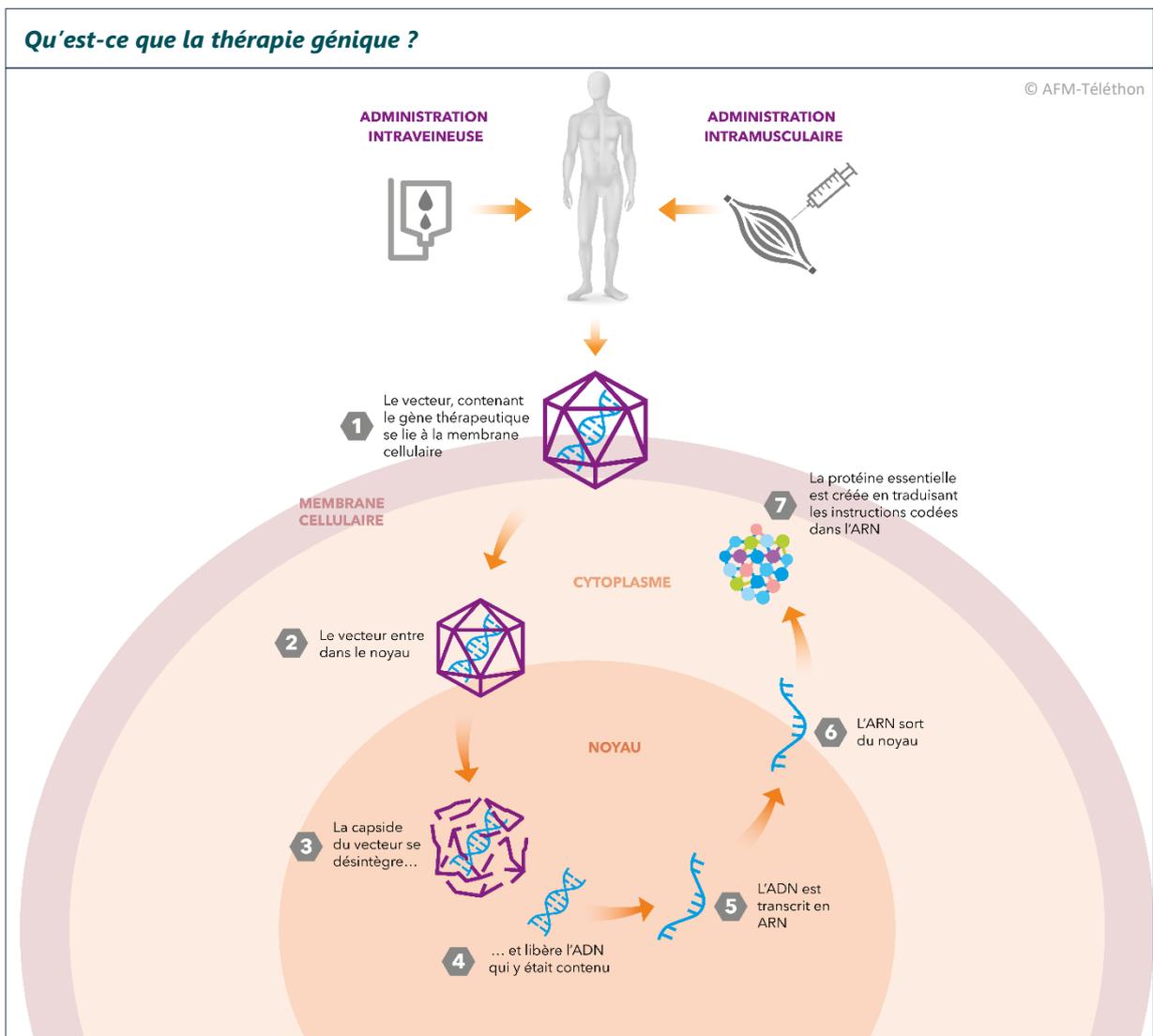
Le traitement est bien toléré et n'a pas entraîné d'effet secondaire grave. L'essai est toujours en cours pendant un an.

[\*Communiqué de presse Applied Therapeutics du 15 février 2024\*](#)

- 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

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





### Dans la neuropathie à axones géants

 Le TSHA-120 est un produit de thérapie génique associant le gène *GAN* à un vecteur viral AAV9 (traditionnellement utilisés dans les maladies du nerf). En tout, 14 malades atteints de neuropathies à axones géants ont reçu une injection unique du candidat-médicament par voie intrathécale (au plus près du système nerveux central). Quatre doses croissantes ont été évaluées.

#### Un seul gène, plusieurs maladies

La neuropathie à axones géants liée au gène *GAN* se caractérise dans la plupart des cas par une atteinte du système nerveux central (développement intellectuel, crises épileptiques...) et périphérique (diminution progressive de la force musculaire et de la sensibilité au niveau des jambes et des bras) débutant chez le jeune enfant. Il existe des formes plus modérées, débutant chez l'adulte et sans atteinte du système nerveux central qui s'apparentent à une CMT axonale.

Des résultats publiés dans une revue médicale montrent qu'un an après le traitement, le principal critère pour évaluer l'efficacité du produit a été atteint pour une des doses testées : un ralentissement de l'atteinte musculaire a été mesuré par l'échelle de mesure de la fonction motrice MFM-32. Une amélioration du fonctionnement des nerfs sensitifs chez certains malades participant à l'essai a aussi été observée.

Dans l'ensemble, le traitement a été bien toléré tout au long de l'essai (jusqu'à 7 ans de suivi pour les premiers patients inclus), n'entraînant que des effets secondaires modérés. Si deux participants ayant reçu la dose la plus faible sont décédés au cours de l'étude, cela ne serait pas lié au candidat-médicament mais à la maladie elle-même d'après l'investigateur principal.

*Bharucha-Goebel DX et al. N Engl J Med. 2024*

### Dans la CMT 2S liée à *IGHMBP2*

 Un produit de thérapie génique associant le gène *IGHMBP2* à un vecteur AAV9 et injecté par voie intrathécale est à l'essai aux États-Unis. Des recherches sur une souris modèle ont montré des résultats encourageants.

#### Une amyotrophie spinale ou une CMT

Le gène *IGHMBP2* est impliqué dans la CMT 2S et 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.

*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.*

*La MFM (Mesure de la fonction motrice) permet d'évaluer les capacités motrices des personnes atteintes de maladie neuromusculaire. Pendant l'examen, le malade réalise une série de mouvements simples. La manière dont la personne les réalise permet de déterminer un score fonctionnel*

Phase I  
Tolérance

#### Essai de phase I/II dans les neuropathies liées à *IGHMBP2*



États-Unis



10  
(2 mois à 14 ans)



Recrutement  
en cours



Nov. 2021 – Nov. 2028  
3 ans de suivi

NCT05152823

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose



### Dans la CMT 1A



Un essai de thérapie génique avec le gène de la neurotrophine 3 est prévu aux États-Unis chez 3 personnes atteintes de CMT 1A. Cependant, du fait de difficultés pour produire le produit de thérapie génique, l'essai est pour le moment suspendu.

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

#### Essai de phase I/II dans la CMT 1A



États-Unis



3  
(18 à 35 ans)



Essai  
suspendu



Avril 2025 – Avril 2030  
3 ans de suivi

NCT03520751

- Dans des souris modèles de CMT 1A, l'administration de la protéine neurotrophine 3 augmente la régénération des axones. Chez l'homme, elle s'est montrée moins efficace du fait de la dégradation rapide de la protéine dans le sang. Apporter le gène de la neurotrophine 3 par thérapie génique permettrait de contourner cette difficulté en la faisant produire durablement pour l'organisme.

### La biotine dans les neuropathies démyélinisantes

Phase II  
Effet/Dose



La biotine (ou vitamine B8) est un complément alimentaire qui a été étudié dans la sclérose en plaque, une maladie auto-immune qui affecte le système nerveux central.

Son administration à haute dose pendant un an chez 15 patients français atteints de neuropathies démyélinisantes auto-immunes ou génétiques dont 5 personnes atteintes de CMT 1A et CMT 1B montre des indices d'une amélioration de l'atteinte motrice et sensitive. Le traitement a été bien toléré.

Un essai contre placebo chez un nombre plus élevé de malades reste nécessaire pour déterminer plus précisément les bénéfices possibles de la biotine dans les CMT démyélinisantes.

[Créange A et al. BMC Neurol. 2023](#)

### L'IFB-088 dans la CMT 1A



L'IFB-088 (ou icerguastat) est développé par la société *InFlectis BioScience* avec le soutien de l'AFM-Téléthon. Des travaux précliniques ont montré que l'administration de l'IFB-088 à des souris modèles de CMT 1B, CMT 1E et CMT 1A restaure leurs fonctions motrices et améliorent leurs vitesses de conduction nerveuse.

- *InFlectis BioScience* a démarré en décembre 2022 un essai clinique dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA, ou maladie de Charcot). Il sera plus facile de mettre en évidence les bénéfices du candidat-médicament dans cette maladie. Le recrutement de l'essai s'est terminé en janvier 2024 et de premiers résultats pourraient paraître fin 2024.

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

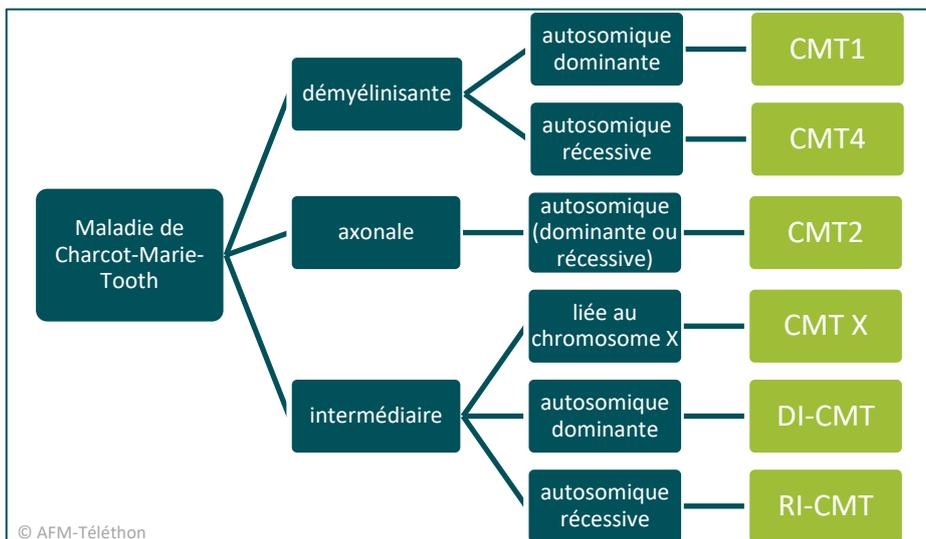
[Communiqué de presse InFlectis BioScience du 31 janvier 2024](#)



## Des progrès pour la prise en charge

### Des bases de données pour mieux anticiper l'évolution de la maladie

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



**Les différentes formes de CMT sont classées selon la nature de l'atteinte du nerf périphérique et le mode de transmission génétique.**

Chaque forme (CMT 1A, 1B, 1C..., 2A, 2B...) correspond à une anomalie génique induisant la fabrication d'une protéine anormale : par exemple, la CMT1A correspond à la forme démyélinisante, autosomique dominante, liée à la duplication du gène PMP22, tandis que la CMT1B correspond à la forme démyélinisante, autosomique dominante, liée au gène P0.

Les bases de données capitalisent les données médicales et génétiques des personnes atteintes d'une même maladie. L'analyse des données colligées permet de préciser l'histoire naturelle de la maladie, de décrire les différentes formes de CMT, d'anticiper les atteintes possibles, d'établir des corrélations génotype/phénotype, de faciliter le recrutement de participants dans les essais cliniques...



#### Bases de données et études cliniques observationnelles

Ces outils de recherche clinique colligent des données sur :

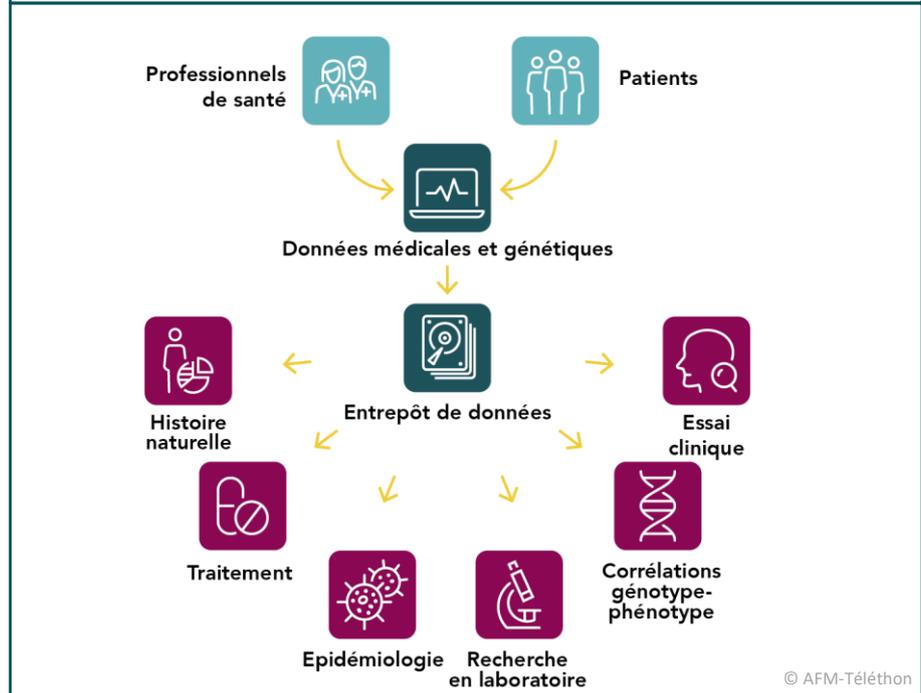
- les manifestations de la maladie et leur diversité dans une même famille et entre familles non apparentées (phénotypes),
- les résultats du diagnostic génétique (génotypes),
- les paramètres de surveillance de l'évolution de l'atteinte musculaire et sensitive, indispensables pour les essais cliniques.

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. On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique et les manifestations d'une maladie génétique.



### Entrepôt de données

Un entrepôt de données est un recueil de données génétiques et médicales de personnes atteintes d'une même maladie (avec leur autorisation).



### Des bases de données nationales

En France, la filière Filnemus va mettre en place une base de données sur les neuropathies héréditaires.

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.

[www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)

▪ En Italie, plus de 1000 malades participent à un registre national consacré à la CMT :

- 66 % atteints de formes démyélinisantes,
- 25 % de formes axonales,
- et 9 % de formes intermédiaires.

Parmi eux, plus de 70 % disposent d'un diagnostic génétique confirmé.

L'analyse des données du registre a permis aux experts de constater que des anomalies sur des gènes considérés comme très rares sont plus fréquentes qu'attendues (sur les gènes *HSPB1*, *NEFL* et *SH3TC2*), que certaines formes semblent être plus sévères que d'autres (en particulier les CMT 4A, 4C et 1E) et de mieux estimer le risque de certaines complications (dysplasie de hanche dans les formes les plus précoces, scoliose...). C'est aussi un outil essentiel pour le recrutement de participants pour de futurs essais cliniques.

*Pisciotta C et al. Eur J Neurol. 2023*

### La base de données internationale INC

La base du Consortium des Neuropathies héréditaires (*Inherited Neuropathies Consortium, INC*) 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 CMT.



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



Étranger



Recrutement en cours



Créée en avril 2010

NCT01193075

<https://inc.rarediseasesnetwork.org/>

### 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



Étranger



Recrutement en cours



Créé en 2013

### Une étude d'histoire naturelle en cours



#### L'histoire naturelle

Il s'agit de la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution sur une certaine durée.

- 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



Chine



500  
(tous âges)



Recrutement  
en cours



20 ans de suivi

NCT04010188

### Deux importantes études d'histoire naturelle dans la CMT X1

- Le consortium INC (*Inherited Neuropathies Consortium*) a publié la plus grande étude internationale d'histoire naturelle sur la CMT X1 liée au gène *GJB1* (ou *Cx32*), concernant 387 patients suivis pendant plusieurs années. En tout, 295 familles ont participé à cette étude et 154 variants du gène *GJB1* ont été analysés.

Cette forme de CMT est liée au chromosome X, les hommes sont en général atteints plus tôt et plus sévèrement que les femmes (53% des participants sont des hommes). Elle se manifeste par des déformations orthopédiques au niveau des pieds (78% des participants) et des difficultés pour marcher



(75%) qui peuvent nécessiter le port d'orthèses et l'utilisation d'aides pour sécuriser la marche, mais rarement le recours au fauteuil roulant (3%). Les premières difficultés à marcher apparaissent en moyenne autour de 16 ans pour les hommes et 25 ans pour les femmes.

L'étude n'a pas identifié de signe d'une atteinte du système nerveux central (difficultés d'apprentissage ou « crises » de quelques minutes au cours desquelles la personne ne peut ni parler ni bouger) alors que plusieurs articles en font mention dans la littérature médicale.

Envisageant les futurs essais cliniques, les auteurs recommandent que les critères d'évaluation associent des biomarqueurs aux scores cliniques spécifiques à la CMT.

[\*Record CJ et al. Brain. 2023\*](#)

- Une seconde étude incluant 263 patients, réalisée au sein des centres experts neuromusculaires français décrit plus particulièrement les manifestations de la maladie chez les femmes.

L'équipe médicale a comparé l'évolution de la CMT X1 chez 137 femmes et 126 hommes. Passé l'âge de 48 ans, 55% des femmes présentaient une atteinte aussi sévère que celle des hommes, en dépit d'un début plus tardif et 45% une atteinte bien plus modérée, voire aucun signe de la maladie pour certaines.

[\*Barbat du Closel L et al. Eur J Neurol. 2023\*](#)

### Une forme proximale très rare

L'atrophie musculaire neurogène de type Okinawa est une neuropathie héréditaire sensitivo-motrice extrêmement rare due à des anomalies du gène *TFG*. À la différence de la CMT, l'atteinte est proximale, en haut des jambes et des bras



#### 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 des muscles qui sont proches de l'axe du corps : muscles des épaules et des bras, des hanches et des cuisses.

Une étude d'histoire naturelle portant sur 16 malades japonais a été publiée. Des crampes musculaires abdominales douloureuses sont souvent le premier signe de la maladie. Au bout de 20 à 30 ans, les malades développent une paralysie des membres et une atteinte respiratoire.

[\*Shoji H et al. Intractable Rare Dis Res. 2023\*](#)

### Quelques médicaments contre-indiqués

Une analyse de la littérature médicale confirme une possible dangerosité de deux molécules utilisées pour le traitement de certains cancers : **la vincristine et le paclitaxel**. Des cas d'aggravations rapides et sévères de la CMT en lien avec ces produits ont été rapportés dans plusieurs articles médicaux. Ils peuvent toutefois être prescrits à des personnes atteintes à la fois de cancer et de CMT, en surveillant attentivement l'évolution de l'atteinte neuropathique (l'aggravation n'est pas systématique).



D'après les auteurs, ce sont les seuls médicaments pour lesquels il existe des preuves formelles de potentielle dangerosité dans la CMT. D'autres produits pourraient avoir un effet plus modéré ou plus rare et sont à utiliser avec précaution. Ils figurent également dans la liste des traitements déconseillés du Protocole national de diagnostic et de soins sur la CMT.

[Cavaletti G et al. J Peripher Nerv Syst. 2023](#)

[Haute autorité de santé – PNDS Neuropathies héréditaires sensitivomotrice de Charcot-Marie-Tooth. Avril 2020](#)

- Des médecins américains soulignent la dangerosité de l'utilisation détournée du **protoxyde d'azote** comme gaz hilarant. Ils décrivent le cas d'un adolescent atteint de neuropathie tomaculaire (ou neuropathie avec paralysie à la pression, HNPP) dont les symptômes se sont rapidement et fortement aggravés suite à l'inhalation régulière de ce gaz.

[Castellucci G. et al. Neurohospitalist. 2023 Oct](#)

### Un sommeil de mauvaise qualité

Plus de 250 personnes atteintes de CMT ont répondu à des questionnaires pour évaluer la qualité de leur sommeil. Plus d'une personne sur deux juge que son sommeil n'est pas reposant et près d'une sur quatre somnole pendant la journée.

Plusieurs facteurs contribuent à ces difficultés : des troubles du sommeil (comme un syndrome des jambes sans repos ou des apnées du sommeil), des douleurs et crampes nocturnes, des troubles dépressifs et de l'anxiété... Pour les mauvais dormeurs, la prise en charge de la fatigue excessive doit être pluridisciplinaire (médecins, kinésithérapeutes, psychologues...).

[Bellofatto M et al. J Neurol. 2023](#)

### Pratiquer une activité physique

Dans la CMT, 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.

- En Italie, 37 malades atteints de CMT (incluant des formes démyélinisantes, axonales et intermédiaires) ont bénéficié d'un programme « intensif » de rééducation physique : 2 à 4 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 3 semaines. Les exercices comprenaient du renforcement musculaire, des étirements, de la proprioception (travail de l'équilibre), des exercices d'endurance... le tout adapté à leurs capacités.

Les participants ont ressenti des améliorations sur la marche et l'équilibre mais aussi sur la fatigue, les douleurs et les crampes, à la fin du programme. Cependant, ces effets n'ont pas été durables dans le temps et ont disparu moins d'un an après l'arrêt du programme intensif.

[Ferraro F et al Neurol Sci. 2023](#)



- Au Royaume-Uni, sept personnes atteintes de CMT 1A ont suivi un programme de rééducation à domicile, sous la supervision régulière d'un kinésithérapeute. Les séances associaient des exercices visant à renforcer les muscles proximaux et à améliorer l'équilibre. Au bout de trois mois, leur marche était plus stable en comparaison à celle de sept autres malades sans séances de kinésithérapie. L'équipe médicale anglaise, à l'initiative de l'étude, souligne que l'intervention sécurisée à domicile a pu facilement être mise en place, plaidant pour davantage d'études sur cette approche.

[Dudziec MM et al. Muscle Nerve. 2023](#)

### Des mesures pour atteindre un poids d'équilibre

En 2021, une étude internationale chez 477 jeunes (âgés de 3 à 20 ans) atteints de CMT montre qu'une obésité ou une maigreur extrême retentit sur la santé et les manifestations de la maladie.

- Si la majorité des enfants et adolescents atteints de CMT a un poids d'équilibre (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).

Retentissement de l'état nutritionnel sur la CMT		
<p><b>Dénutrition sévère</b> (IMC &lt; 17 kg/m<sup>2</sup>)</p>  <p><b>Chutes plus fréquentes, picotement, brulures</b></p>	<p><b>Poids équilibré, légère dénutrition ou surpoids</b> (17 kg/m<sup>2</sup> &lt; IMC &lt; 30 kg/m<sup>2</sup>)</p>  <p><b>La maladie retentit moins sur la force, la marche et la dextérité</b></p>	<p><b>Obésité</b> (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)</p>  <p><b>Douleurs des pieds Crampes des jambes</b></p>

© AFM-Téléthon

- Deux ans après, une nouvelle évaluation réalisée chez 242 de ces jeunes montre les bénéfices sur la santé des mesures diététiques et sportives pour garder ou retrouver un poids d'équilibre, même chez ceux qui étaient au départ en situation d'obésité ou de dénutrition sévère.

Les auteurs recommandent d'adapter l'alimentation et l'activité physique pour perdre ou au contraire pour prendre du poids avec l'aide d'un médecin connaissant la CMT. Cela permettra d'éviter d'éventuelles conséquences néfastes sur le nerf ou le muscle d'un régime trop sévère et d'un surentraînement. En l'absence de préconisations spécifiques à la CMT, ils s'appuient sur celles de l'Organisation mondiale de la santé pour les enfants et adolescents souffrant d'un handicap : limiter le temps de loisir passé devant un écran, pratiquer une activité physique modérée au moins une heure par jour et plus soutenue (dont des exercices de renforcement musculaire) trois fois par semaine.

[Donlevy GA et al. Neurology. 2023 Jun](#)



## Des orthèses pour stabiliser la marche

Releveurs de pied, semelles et chaussures orthopédiques rendent la marche plus aisée et plus sûre dans la CMT. Pourtant, alors que de nombreux malades bénéficient d'une prescription, ces orthèses sont insuffisamment utilisées. C'est ce que montrent deux études, l'une française auprès de 795 personnes atteintes de CMT, l'autre italienne auprès de 266 malades.

- La grande majorité des répondants français est appareillée (semelles ou chaussures orthopédiques, releveurs de pied) mais plus de la moitié a abandonné leur appareillage. Les principales raisons évoquées sont sa non-adaptation, son volume dans la chaussure ou son poids, son manque d'esthétisme, l'apparition des douleurs cutanées...

[Blouin C et al. Disabil Rehabil. 2023](#)

- Dans l'enquête italienne aussi, la moitié des utilisateurs d'orthèses ne les ont jamais portées ou ont fini par les abandonner après plusieurs années d'utilisation. Ils sont 59% à avoir rencontré des complications (inconfort voire douleur).

Les résultats, en synthèse		
<b>Semelles orthopédiques</b> 	<b>Chaussures orthopédiques</b> 	<b>Releveurs de pied</b> 
<ul style="list-style-type: none"> <li>75% en ont utilisés</li> <li>47% ont eu des complications</li> <li>24% ne les portent plus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>80% en ont mis</li> <li>59% ont eu des complications</li> <li>28% ne les utilisent plus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>79% en ont portés</li> <li>69% ont eu des complications</li> <li>31% les ont abandonnés</li> </ul>

L'étude montre aussi qu'adapter et personnaliser les orthèses aux besoins et attentes des personnes permet d'améliorer leur acceptation.

[Bertini A et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023](#)

**Parlez de votre appareillage à votre équipe médicale**  
 Surtout si vous ne constatez aucune amélioration, si vous ressentez des douleurs ou si vous ne l'utilisez plus, celle-ci pourra vous aider à trouver un appareillage plus adapté, tant au niveau physique qu'esthétique.

- Une équipe toulousaine a comparé l'efficacité et l'acceptabilité d'une nouvelle orthèse releveur du pied hélicoïdale souple à celle de l'attelle postérieure classique chez 20 personnes présentant un pied tombant dont deux avec une CMT. Après une semaine d'utilisation, les capacités à la marche ont été davantage améliorées avec l'orthèse hélicoïdale qu'avec l'attelle postérieure ou le port de chaussures montantes. La satisfaction des utilisateurs a été significativement meilleure avec l'orthèse hélicoïdale.

[Gasq D et al. J Neuroeng Rehabil. 2023](#)

## Une chirurgie possible pour soulager le syndrome du canal carpien

Dans des neuropathies comme la maladie de Charcot-Marie-Tooth 1A (CMT 1A) 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.

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 une première publication américaine auprès de 60 personnes atteintes de CMT 1A et 52 atteintes d'HNPP, la grande majorité des patients atteints de CMT 1A ont vu leurs symptômes diminuer après l'opération. Ces bénéfices semblaient plus mitigés pour les patients atteints de HNPP, avec un risque d'aggraver leurs symptômes.

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

- L'équipe du centre de références des maladies neuromusculaires de Lille a publié son expérience auprès de 18 malades atteints de neuropathie tomaculaire qui ont été opérés pour un syndrome du canal carpien. Plusieurs années après l'opération, 73% sont encore satisfaits des bénéfices obtenus.

[\*François T et al. J Hand Surg Eur Vol. 2023\*](#)

### Des effets sur le bien-être psychologique

- Plus de 260 adultes atteints de CMT ont répondu à une enquête en ligne sur leur bien-être et leur santé mentale montrant qu'au-delà de l'atteinte physique, leur vie sociale (estime de soi, relations amicales, soutien émotionnel...) influence leur qualité de vie et leur satisfaction personnelle. Les expériences de discrimination sont courantes parmi les personnes atteintes de CMT. Elles sont aussi plus nombreuses à ressentir de l'anxiété en lien avec leur maladie.

Les auteurs de l'étude suggèrent que les thérapies cognitivo-comportementales pourraient être bénéfiques en incitant les personnes à s'engager dans des activités agréables et qu'elles jugent valorisantes pour mieux faire face aux stigmatisations et gérer leur anxiété.

[\*Rule PD et al. Rehabil Psychol. 2023\*](#)



### 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 encore 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.

### Traiter les douleurs

Les douleurs sont fréquentes chez les personnes atteintes de CMT. Elles peuvent être dues à l'atteinte du nerf lui-même dans les douleurs neuropathiques (elles entraînent des sensations de brûlure, de fourmillement...) ou aux déformations articulaires et sont aggravées par l'anxiété et la fatigue.

 Douleurs et maladies neuromusculaires, AFM-Téléthon 2024

*La thérapie cognitive et comportementale est une forme de psychothérapie qui aide à résoudre des problèmes de la vie quotidienne en agissant sur des attitudes défavorables ou des peurs, voire des phobies, qui aggravent ces difficultés. C'est une approche personnalisée et adaptée aux objectifs de chacun.*



▪ Une étude américaine de petite ampleur avait montré que le cannabis médical pourrait dans certains cas aider à réduire les douleurs dans la CMT. Sa prescription est à l'étude en France, à titre expérimental, dans cinq indications (douleurs liées au cancer, épilepsie résistante...) notamment contre les douleurs neuropathiques réfractaires aux traitements, qui peuvent être présentes chez des personnes atteintes de CMT.

Un point d'étape publié par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) montre des résultats encourageants sur les bénéfices du cannabis médical. Sur 3 035 patients inclus depuis 2021, plus de 60% sont encore suivis et traités. L'ANSM estime que « *les données récoltées lors des deux premières années de l'expérimentation sont en faveur de l'efficacité du cannabis médical, dans les indications de l'expérimentation, maintenue sur plusieurs mois chez certains patients.* » Cela permettrait d'envisager la mise à disposition prochaine de médicaments à base de cannabis médical sur prescription d'un médecin et dans les indications retenues lors de l'expérimentation.

[\*Canals PC et al. Am J Hosp Palliat Care. 2023\*](#)

[\*ANSM – actualité du 20 février 2024\*](#)



### Une consommation très réglementée

Le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD) sont deux des principaux composés actifs présents dans le cannabis. En France, la consommation de cannabis ou de tous les produits contenant plus de 0,3% de THC est interdite, mais le CBD est commercialisé dans des boutiques spécialisées (le CBD seul n'est pas considéré comme un stupéfiant).

Il est conseillé aux personnes souffrant d'une maladie évolutive comme la CMT de se rapprocher d'un professionnel de santé si elles envisagent de consommer du CBD.

### Des difficultés souvent passagères pendant la grossesse

Il n'existe pas de recommandations pratiques sur la prise en charge de la grossesse dans la CMT. Une équipe britannique a mené une enquête auprès de 92 mères atteintes de CMT sur leur expérience de grossesse (171 au total).

L'analyse des réponses ne met pas en évidence de complications obstétricales (fausses couches, hémorragie...) plus fréquentes que dans la population générale. Le type d'accouchement (voie basse ou césarienne) ne diffère pas non plus significativement.

Près d'un tiers des participantes ont rapporté davantage de difficultés motrices pendant la grossesse, notamment une détérioration de la marche et de l'équilibre, principalement au 2ème et au 3ème trimestre. La fatigue était également plus fréquente et plus intense. Ces symptômes se sont améliorés après l'accouchement pour la moitié des femmes concernées.

[\*Skorupinska M et al. Obstet Med. 2023\*](#)

### Des implants en cas de surdité sévère

Les personnes atteintes de la CMT ont parfois des difficultés d'audition, pouvant parfois aller jusqu'à une surdité sévère. Lorsque les appareils auditifs classiques ne sont pas suffisants pour y remédier, des implants cochléaires peuvent être proposés. Implantés chez cinq malades américains et deux malades coréens, ils leur ont permis, après une rééducation auditive, de mieux discerner les paroles lors d'une conversation, en écoutant la



radio... Ces interventions sont encore rares dans la CMT, mais elles peuvent améliorer la qualité de vie au quotidien.

[\*Song B et al Eur Arch Otorhinolaryngol. 2024\*](#)

[\*Farber NI et al Ann Otol Rhinol Laryngol. 2024\*](#)

### **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, 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\*](#)

Depuis, d'autres cas similaires de patients européens, brésiliens, canadiens et chinois ont été publiés.

[\*Rebelo AP Brain. 2023\*](#)

[\*Zhang XY et al. Brain. 2023\*](#)



## En quête de biomarqueurs fiables et sensibles pour les essais cliniques

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 (puisque la CMT est une maladie rare) et sur une période limitée, en général autour d'un an (la maladie évolue lentement).

S'il existe des scores spécifiques comme les scores CMTNS (pour *CMT neuropathy score*) et sa version simplifiée le CMTES (pour *CMT Examination Score*) qui évaluent le degré de sévérité et l'évolution de la maladie chez les personnes atteintes de CMT, l'utilisation de marqueurs biologiques tels que les marqueurs sanguins (en particulier les neurofilaments à chaîne légère) ou l'imagerie comme l'IRM (d'un muscle ou d'un nerf) semble prometteuse.



### Des outils indispensables pour les essais cliniques

Pour accélérer l'identification et la diffusion de biomarqueurs pertinents pour les essais cliniques dans la CMT, l'AFM-Téléthon a organisé un groupe de réflexion et d'action (GRA) sur le sujet réunissant experts cliniciens et scientifiques, partenaires industriels et représentants d'association de malades.

### Les scores spécifiques à la CMT

- L'échelle CMT-FOM (pour *CMT-Functional Outcome Measure*) a été mise au point en 2018 en complément des échelles déjà utilisées mais qui présentent certaines limites pour leur utilisation dans des essais cliniques. Facile à utiliser, elle évalue la force musculaire, l'équilibre, la mobilité et le fonctionnement des jambes et des bras. Une nouvelle publication confirme la validité de l'outil auprès de 214 personnes atteintes de CMT 1A, âgées de 18 à 75 ans.

[Mandarakas MR et al Neurology. 2024](#)

- 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 mai 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](#)

### L'imagerie médicale



#### L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM peut être utile pour détecter des anomalies de la fibre nerveuse ou pour explorer les muscles. Elle permet de quantifier au niveau des mollets le degré d'infiltration graisseuse dans les muscles (lorsque les cellules musculaires sont détruites, elles sont remplacées par des cellules graisseuses). C'est le seul biomarqueur confirmé dans la CMT.

Plusieurs publications témoignent de l'intérêt de l'IRM quantitative et de la mesure du degré d'infiltration graisseuse dans la CMT :

- une étude française auprès de 24 patients CMT 1A évalués à un an d'intervalle,
- une étude internationale auprès d'enfants et adolescents (moins de 20 ans) atteints de CMT 1A, suivis pendant un an,

*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...).*



- une étude internationale auprès de 22 malades atteints de CMT X1, 21 de CMT 1B et 21 de CMT 2A, examinés à un an d'écart.

[Fortanier E et al Neurology. 2024](#)

[Doherty CM et al. Ann Neurol. 2024](#)

[Doherty CM et al. Ann Clin Transl Neurol. 2024](#)

Les images d'IRM peuvent être analysées par un logiciel d'intelligence artificielle pour être traitées plus rapidement, comme l'a montré une équipe britannique à partir des données de 20 malades atteints de CMT 1A.

[O'Donnell LF et al J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023](#)

### Les marqueurs sanguins

Un consortium international de chercheurs coordonné par une équipe lettone a dosé les neurofilaments dans le sang chez 73 patients atteints de CMT au moins deux fois à trois ans d'intervalle. Ils n'ont pas pu établir de corrélation entre le score de sévérité de la maladie CMTNS et ce taux. Ils en concluent que le dosage plasmatique des neurofilaments ne reflète pas vraiment l'évolutivité de la CMT.

[Setlere S et al. Eur J Neurol. 2023](#)

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. Des techniques de microscopie permettront d'analyser l'organisation et le fonctionnement de structures importantes à l'intérieur des cellules (cytosquelette, mitochondries, reticulum endoplasmique..).

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.

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.

### CMT 2A : analyse des lipides



France



60  
(18 ans et plus)



Recrutement  
en cours



Sept. 2021 – Fév. 2023  
1 visite unique

NCT04881201

### Des capteurs d'activité

Quinze personnes atteintes de CMT 1A ont porté des petits capteurs au niveau de la poitrine, de la cuisse et du tibia pour enregistrer leurs mouvements lorsqu'ils marchent. Les évaluations ont été réalisées à un an d'intervalle. Leurs démarches présentent plusieurs caractéristiques mesurables par ces capteurs : ralentissement de la vitesse de marche, fatigabilité, raccourcissement de la longueur du pas, oscillations... Ces mesures sont corrélées au score CMT FOM, ce qui suggèrent qu'elles pourraient être de bons biomarqueurs. Des études plus conséquentes seront toutefois nécessaires pour confirmer ou non ces données.

[Dinesh K et al. J Peripher Nerv Syst. 2023](#)



## Des avancées en génétique pour un diagnostic plus performant

De nombreuses personnes atteintes de CMT ne disposent pas encore de diagnostic génétique précis, en particulier dans les formes axonales de CMT. Il est parfois très difficile d'identifier la 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**  
 Certaines variations sur l'ADN sont sans conséquence pour l'organisme, alors que d'autres suffisent à entraîner l'apparition d'une maladie génétique (on parle alors d'**anomalies génétiques** ou **mutations**).  
 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**, non pathogènes qui compliquent l'analyse des résultats.

Du variant génétique au nouveau gène impliqué <small>© AFM-Téléthon</small>		
<p><b>Bases de données et publications médicales</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• D'autres variants ont-ils déjà été décrits sur le même gène ?</li> </ul>	<p><b>Etudes génétiques familiales</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toutes les personnes atteintes de CMT sont-elles porteuses du variant génétique ?</li> </ul>	<p><b>Logiciels de prédiction Etudes en laboratoires</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quelles sont les répercussions du variant sur la protéine produite et sur les cellules ?</li> </ul>

## Analyser le génome entier pour réduire l'errance diagnostique

Constatant le rendement diagnostique insuffisant des analyses NGS, de plus en plus d'équipes utilisent des stratégies de séquençage du « génome entier » (*whole-genome sequencing* ou *WGS*) pour tenter de remédier à ces difficultés.

- Ainsi, dans une cohorte de 1515 patients anglais, un diagnostic génétique a pu être posé chez 77% des malades. Cette proportion varie beaucoup toutefois d'une forme de CMT à une autre. Elle est de 97% dans les formes démyélinisantes, 81% pour les formes intermédiaires, mais chute sous les 50% pour les formes axonales et les formes purement motrices.

Le séquençage du génome entier a été entrepris pour résoudre les situations les plus complexes et les données ont été analysées par une équipe d'experts de la CMT. Cela a permis de conclure dans 46 cas sur 233 (20%).

L'identification de nouveaux gènes impliqués dans la CMT ainsi que les progrès techniques permettront de réduire l'errance diagnostique. Toutefois, les auteurs soulignent la grande complexité génétique de la CMT qui doit être prise en compte pour résoudre les situations les plus difficiles. Parfois, la maladie n'est pas monogénique (des anomalies sont présentes



sur différents gènes) ou la pénétrance de l'anomalie génétique n'est pas complète (à l'intérieur d'une même famille, pour une même anomalie, certains membres développent la maladie et d'autres non).

[Record CJ et al. Brain. 2024](#)

- En Corée du Sud, 72 familles ont bénéficié d'un séquençage génome entier (après des résultats non concluants en analyse NGS et recherche d'une duplication du gène *PMP22*). Parmi elles, 14 ont pu être résolues, dont quatre concernaient des gènes en dehors de la sphère des neuropathies périphériques.

[Kim YG et al. Brain Commun. 2023](#)

- Il est parfois nécessaire de regarder au-delà des gènes déjà connus pour être impliqués dans la CMT et les neuropathies associées. Ainsi, une publication anglaise montre que l'étude des gènes mitochondriaux aide au diagnostic génétique dans la CMT.

Sur 2 087 malades dont les symptômes évoquaient la CMT, plus de 1 300 variants rares ont été mis en évidence sur 183 gènes impliqués dans des maladies mitochondriales, dont seulement 44 étaient suffisamment documentés pour conclure qu'ils étaient à l'origine de la maladie. Cela a permis d'établir le diagnostic génétique pour 42 malades, appartenant à 36 familles.

[Ferreira T et al. J Neurol. 2024](#)

### Six nouveaux gènes candidats

- Des anomalies du gène ***DHX9*** ont été mises en évidence chez 20 personnes souffrant soit de CMT axonale, soit de troubles du développement cérébral. Des recherches chez la souris ont montré que le gène intervient pour réguler le développement et l'entretien du système nerveux, suggérant un lien possible avec les symptômes observés.

[Calame DG et al. Am J Hum Genet. 2023](#)

- Des anomalies du gène ***RAB40B*** ont été mises en cause chez deux membres d'une famille atteints de CMT axonale. Des recherches chez la mouche et le poisson-zèbre confirment que ces anomalies peuvent entraîner des difficultés motrices.

[Son W et al. Exp Neurobiol. 2023](#)

- Le gène ***CRYAB*** est connu pour être impliqué dans des maladies génétiques du muscle. Des mutations de ce gène ont aussi été découvertes chez cinq personnes (appartenant à deux familles) atteintes d'une CMT axonale, débutant chez l'adulte (après 40) associé à une cataracte congénitale.

[Cortese A et al. Eur J Neurol. 2023](#)

- Le gène ***NDUFS6*** est un gène mitochondrial déjà connu pour entraîner une forme très grave du syndrome de Leigh, une maladie mitochondriale du système nerveux central. Il s'avère être en cause chez cinq patients issus de trois familles présentant une CMT axonale récessive associée à un nystagmus (mouvement involontaire des yeux).

[Armirola-Ricaurte C et al. Genet Med. 2024 Mar](#)

- Des anomalies du gène ***INSC*** en lien avec une CMT axonale ont été rapportées chez huit membres d'une famille asiatique. Des travaux chez la mouche confirment l'implication possible du gène.

[Yeh JY et al. EMBO Mol Med. 2024](#)



▪ Le gène d'une nouvelle aminoacyl-ARNt synthétase vient d'être mis en cause dans une CMT axonale dominante grâce au séquençage d'exome entier de trois personnes non apparentées : il s'agit de l'asparaginy-ARNt synthétase (**NARS1**).

[Beijer D et al. Brain Commun. 2024](#)

Par ailleurs, un nouveau cas de CMT intermédiaire liée au gène *SARS1* a été rapporté, confirmant une précédente publication sur le sujet.

[Record CJ et al. Ann Neurol. 2023](#)

## Des gènes modificateurs dans la CMT 1A



### Qu'est-ce qu'un gène modificateur ?

C'est ainsi qu'on appelle un gène dont les anomalies peuvent modifier l'évolution d'une maladie génétique donnée, aggraver ou alléger ses symptômes, mais ne peut pas entraîner l'apparition de cette maladie.

L'existence de gènes modificateurs est suspectée dans la CMT 1A. Afin de le confirmer, les équipes de l'*Inherited Neuropathies Consortium* (INC) ont mis au point un protocole pour rechercher quels gènes pourraient être concernés en se concentrant sur les malades très sévèrement ou très modérément atteints dans leur base de données. Cela pourrait permettre à terme d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques intéressantes.

[Xu IRL et al. J Peripher Nerv Syst. 2024](#)

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.



## Intensification des approches de thérapie génique

La thérapie génique, en pratique		
<p><b>Du matériel génétique</b></p> 	<p><b>Un vecteur</b></p> 	<p><b>Une voie d'administration</b></p> 
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour <b>corriger</b> le patrimoine génétique défectueux</li> <li>• Sous forme d'ADN ou d'ARN</li> <li>• Aussi appelé transgène</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour <b>transporter</b> le matériel génétique dans les cellules cibles</li> <li>• Il en existe deux types :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• un virus rendu inoffensif</li> <li>• ou un vecteur synthétique</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour <b>cibler</b> tout ou partie de l'organisme :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• injection systémique</li> <li>• ou injection localisée</li> </ul> </li> </ul>

© AFM-Téléthon

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.

### Des approches multiples dans la CMT

→ Apporter un gène médicament

 pour protéger les neurones (*NTF3*) : CMT 1A, X1 et 2D

 1 essai en préparation dans la CMT 1A

 pour corriger l'ADN (CRISPR/cas9) : CMT 1A

→ Remplacer le gène défectueux

 CMT X1, 4C, 4j, 2S, 2Z et liée à GAN

approche combinée dans la CMT 2A

 2 essais :  
• CMT 2S  
• CMT liée à GAN

→ Administrer un ARN médicament

CMT 1A



© AFM-Téléthon

### Dans la CMT 1A liée à *PMP22*

Le système CRISPR-Cas9 est un nouvel outil très performant de modification de l'information génétique. Des chercheurs japonais ont développé une approche de thérapie génique utilisant CRISPR-Cas9 pour diminuer le nombre de copie de gène *PMP22*.

En effet, chez les malades, une copie supplémentaire de ce gène est présente. L'injection du produit de thérapie génique dans des cellules modèles de la CMT 1A entraîne une diminution de 20 à 40% de la copie « en trop » de *PMP22*.

*Yoshioka Y et al. Commun Med (Lond). 2023*

Une autre approche consiste à apporter un ARN interférent pour diminuer la fabrication de protéine *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 :



→ une start-up francilienne, *MAAsiRNA* utilise un petit ARN interférent à l'intérieur d'un vecteur chimique (de squalène),  
 → et une biotech montpelliéraine, *Nervosave Therapeutics*, développe un ARN interférent associé à un vecteur de thérapie génique viral.  
 Dans les deux cas, l'administration à des animaux (souris ou rat) malades a montré des résultats prometteurs tant sur la force musculaire que sur les vitesses de conduction nerveuse.

### Dans la CMT X1 liée à Cx32

L'équipe de l'Institut de Neurologie et de Génétique de Chypre, très impliquée dans la thérapie génique de la CMT, avait déjà développé un produit de thérapie génique à partir du gène *Cx32* (appelé aussi *GJB1*), qui fait défaut dans la CMT X1, avec des résultats prometteurs chez une souris modèle de CMT X1.

- Le produit a été injecté par voie intrathécale à d'autres souris atteintes de CMT X1, présentant des anomalies génétiques similaires à celles rencontrées chez les malades (où la protéine est présente mais mutée ce qui risque de diminuer l'efficacité de la connexine 32 produite par thérapie génique). Cela a amélioré leurs vitesses de conduction nerveuse et leur force musculaire pendant plusieurs mois, lorsque le traitement est réalisé avant les premiers signes de la maladie (à l'âge de deux mois), mais aussi lorsque l'injection est réalisée une fois que la maladie est installée (après l'âge de six mois), même si les bénéfices sont moins prononcés.

[Kagiava A et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2023](#)

### Dans la CMT 4C liée à SH3TC2

- La même équipe a développé un produit de thérapie génique pour apporter le gène *SH3TC2*, associé une première fois à un vecteur de type lentivirus, puis modifié pour l'associer à un vecteur AAV9.
- Injecté par voie intrathécale à des souris atteintes de CMT 4C (que la maladie se soit déjà manifestée ou non), le produit a amélioré la structure de la myéline, augmenté leurs vitesses de conduction nerveuse et leurs capacités motrices.

[Georgiou E et al. Mol Ther. 2023](#)

### Dans la CMT 2A liée à MFN2

La CMT 2A est due à des anomalies de la mitofusine-2, *MFN2*, une protéine des mitochondries.

- Une équipe italienne a mis au point une approche de thérapie génique qui associe un ARN interférent pour inhiber la mitofusine 2 mutée avec un AAV9 apportant un exemplaire sans mutation du gène *MFN2* normal et sur lequel l'ARN interférent n'a pas d'effet.

Leur stratégie s'est montrée efficace sur un modèle cellulaire de la maladie et sur des souris malades pour rétablir la production d'une protéine *MFN2* fonctionnelle. Toutefois, les souris modèles ne présentent qu'une atteinte sensitivo-motrice très modérée de la maladie et il n'a pas été observée d'amélioration de celle-ci par la thérapie génique.

[Rizzo F et al. Cell Mol Life Sci. 2023](#)

- Des chercheurs chypriotes ont montré qu'augmenter la quantité de la mitofusine 1 (*MFN1*) par thérapie génique améliorerait le fonctionnement des mitochondries sur des cellules modèles de CMT 2A.

La mitofusine 1 est située sur la membrane externe des mitochondries, comme la mitofusine 2. Elles ont une structure assez semblable l'une de

**Une injection intrathécale** consiste à administrer un produit dans le liquide céphalorachidien, qui entoure le cerveau et la moelle épinière. Elle est réalisée dans la partie basse du dos, entre deux vertèbres lombaires, comme pour une ponction lombaire.



l'autre, même si elles possèdent des propriétés et fonctions distinctes dans les mitochondries et les cellules.

[Stavropoulos F et al. J Peripher Nerv Syst. 2023](#)

### **Dans la CMT 2Z liée à *MORC2***

Des chercheurs sud-coréens ont corrigé la perte du gène *MORC2* en injectant par voie intrathécale un produit de thérapie génique intégrant ce gène à l'intérieur d'un vecteur AAV. Traitées à deux mois, les souris âgées de six mois présentaient une amélioration de la myélinisation, une augmentation des vitesses de conduction nerveuses et une augmentation de la masse et de la force musculaire.

[Chung HY et al. Brain. 2024](#)

- À noter qu'une approche de thérapie a aussi été développée et évaluée avec succès chez des souris déficientes en *C1orf194*, un gène possiblement impliqué dans une forme de CMT intermédiaire.

[Shen Z et al Neurotherapeutics. 2023](#)



## Des pistes pharmacologiques à suivre

Différentes stratégies sont à l'étude dans la CMT :

➔ Développer une piste thérapeutique spécifique d'un gène et d'une forme de CMT, comme l'AT-007 dans la neuropathie liée à *SORD* laquelle ne s'applique qu'à cette forme.

➔ Agir sur un mécanisme commun à plusieurs formes qui pourraient ainsi bénéficier d'un même traitement. Cela demande dans un premier temps de développer le candidat-médicament dans une forme bien connue de la maladie avant de pouvoir le transposer à des formes plus rares.

Par exemple, des médicaments développés dans la CMT 1A, la forme la plus fréquente pourraient bénéficier à d'autres formes plus rares de CMT démyélinisantes.

### Principales fonctions des protéines altérées dans la CMT

© AFM-Téléthon

**Composants de la myéline**

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

**Amino-acyl-ARNt synthétases ( fonction à déterminer) :**

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

### Approches pharmaceutiques à l'essai ou en développement dans la CMT

nerf

fibres nerveuses sans myéline

cellule de Schwann (gaine de myéline)

axone

Fibre nerveuse myélinisée

**Au niveau de la cellule de Schwann**

**Améliorer la myélinisation**

- CMT 1A – TGFβ4 ; thérapie cellulaire.
- Le PXT3003, à l'essai dans la CMT 1A améliorerait la myélinisation.

**Eviter l'accumulation de molécules toxiques**

- CMT 1A, 1B et 1E - IFB-088
- CMT 1B – inhiber le protéasome

**Au niveau de l'axone**

**Améliorer le fonctionnement de l'axone**

- DI-CMTC et CMT 2D : BDNF
- CMT 2H : amlexanox

**Protéger/réparer l'axone**

- Mitf

**Eviter l'accumulation de molécules toxiques**

- CMT 2 liée à SORD – AT-007

**Au niveau du nerf périphérique**

**Réduire l'inflammation**

CMT 1A – Nano-Cur



### Réparer la myéline

- Une équipe coréenne a montré que le TGFβ4 augmente la myélinisation des cellules de Schwann. Son administration à des souris atteintes de CMT 1A améliore leur force musculaire et leurs capacités motrices.

[\*Jeon H et al Brain. 2023\*](#)

- Des chercheurs coréens ont injecté des cellules souches à des souris atteintes de CMT 1A. Injectées à l'intérieur d'un muscle, celles-ci ont favorisé la régénération musculaire et nerveuse ce qui a entraîné une augmentation des capacités motrices des souris traitées.

[\*Nam YH et al. Biomedicines. 2023 Dec\*](#)

### Réduire l'inflammation du nerf

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...). Plusieurs recherches ont montré l'intérêt de réduire l'inflammation via les macrophages pour diminuer l'atteinte nerveuse.

- Des chercheurs allemands ont mis en évidence que les macrophages interagissent, voire communiquent avec les cellules de Schwann. Normalement, l'activation des macrophages permet, après une lésion de l'axone, de « nettoyer les débris » (mécanisme d'autophagie qui recycle les cellules abimées) pendant que les cellules de Schwann réparent l'axone. Dans les neuropathies démyélinisantes, les macrophages sont trop actifs et pourraient dégrader des cellules qu'ils ne devraient pas.

[\*Weiß EM et al J Peripher Nerv Syst. 2023\*](#)

- Une équipe française (université de Limoges) a mis au point, avec le soutien de l'AFM-Téléthon, un nouveau composé, développé à partir de la curcumine, NanoCur.

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

NanoCur agit en inhibant la réponse des macrophages à l'intérieur des nerfs et en réduisant le stress oxydatif.

[\*El Massry M et al Biomater Res. 2024\*](#)



#### 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.

### Éliminer des protéines mal repliées

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.



### 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 entraîne leur dégradation en général par le protéasome. À plus long terme, si les perturbations sont durables dans le temps, cela peut causer la mort de la cellule.

- Dans une revue de la littérature, les chercheurs belges soulignent l'importance des mécanismes pour contrôler la qualité des protéines et les dégrader si besoin dans les formes démyélinisantes de CMT.

[\*Libberecht K et al. Biochem Pharmacol. 2023\*](#)

- Des chercheurs ont montré que la réponse UPR est perturbée dans la CMT 1B. En inhibant l'activation du protéasome, ils ont pu prévenir le développement d'une neuropathie chez des souris modèles.

[\*VerPlank JJ et al Life Sci Alliance. 2024\*](#)

### Alimenter l'axone en énergie

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.



### 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 de mitochondries (et donc de 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.

- Les mitochondries sont indispensables à l'axone, mais aussi aux cellules de Schwann, comme en témoigne une publication française d'avril 2024. Les chercheurs ont montré que dans la CMT 4G, liée à *HK1*, des anomalies des mitochondries des cellules de Schwann altèrent l'entretien de la gaine de myéline, ce qui nuit à la transmission de l'influx nerveux.

[\*Ceprian M et al. Int J Mol Sci. 2024\*](#)

- Des chercheurs américains ont montré qu'apporter du BDNF, un facteur neurotrophique à des souris atteintes d'une forme intermédiaire de CMT (DI-CMTC) restaure le transport axonal. Des résultats comparables avaient été rapportés dans la CMT 2D, elle aussi due à une amino-acyl-ARNt synthétase, GARS1.

[\*Rhyme ER et al. Neurobiol Dis. 2024\*](#)     [\*N Sleigh JN et al. JCI Insight. 2023\*](#)

- À noter que dans ces deux dernières études, le candidat-médicament est injecté non pas au niveau du nerf périphérique mais au niveau du muscle. C'est une voie de plus en plus étudiée dans la CMT. Muscles et nerfs sont en étroite communication et celui-ci est capable de produire des facteurs neurotrophiques à destination des cellules nerveuses.

[\*Villarroel-Campos D et al. Neural Regen Res. 2024\*](#)



## Réparer l'axone

Des chercheurs américains ont identifié Mitf comme un facteur produit par les cellules de Schwann pour réparer l'axone lorsqu'il est lésé. Il peut être produit après une blessure ou dans des atteintes génétiques, comme dans les CMT 4J et CMT 4D. L'identification de ce mécanisme plus en détails permettra d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques dans les CMT.

*[Daboussi et al., 2023, Cell Reports November 2023](#)*

## La translecture des codons stop



### Qu'est-ce qu'un codon stop prématuré ?

C'est une anomalie génétique que la cellule interprète comme un message de fin de l'information génétique. Cela conduit à fabriquer une protéine trop courte, instable et qui ne remplit pas ses fonctions.

Il est possible de forcer le passage des codons stop prématurés pour permettre la production d'une protéine normale. On parle de translecture des codons stop.

Constatant que les mutations de type non-sens sont relativement fréquentes dans les différentes formes de CMT, des chercheurs français (université de Limoges) ont évalué l'intérêt thérapeutique de la translecture des codons-stop dans ces maladies génétiques.

L'administration d'amlexanox à des cellules prélevées chez une personne atteinte de CMT 2H liée à *GDAP1* a permis de produire une protéine GDAP1 stable et de restaurer la morphologie des mitochondries.

*[Benslimane N et al. Pharmaceuticals. 2023](#)*



Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth sur :



[www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr) > actualités dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth