

AVANCÉES dans la maladie de Charcot- Marie-Tooth

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

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) représente un groupe de maladies cliniquement et génétiquement hétérogènes, caractérisées par une atteinte des nerfs périphériques des membres supérieurs et inférieurs.

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

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2021, 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 > Concerné par la maladie > [Maladie de Charcot-Marie-Tooth](#)



Sommaire

Rédaction

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

Validation

▪ Pr J.M. Vallat
Centre de Référence
« Neuropathies périphériques
rares », CHU de Limoges,
Limoges

Une recherche toujours intense malgré la crise sanitaire	6
Le réseau clinique français fortement mobilisé.....	6
Colloques et congrès en format numérique.....	6
De nombreuses publications scientifiques.....	7
Des avancées cliniques	9
Des bases de données.....	9
Les effets secondaires du confinement.....	10
La prise en charge orthopédique.....	11
Les interventions chirurgicales.....	11
Les releveurs de pieds.....	11
La grossesse.....	12
Un diagnostic révisé.....	13
Les neuropathies motrices héréditaires distales.....	14
En quête d'outils de mesure fiables et sensibles.....	15
Des études cliniques descriptives.....	16
La CMT 1A (gène <i>PMP22</i>).....	16
La neuropathie tomaculaire (gène <i>PMP22</i>).....	17
La CMT X1 (gène <i>GJB1</i> ou <i>Cx32</i>).....	18
Le gène <i>MPZ</i> (CMT1B, CMT2I, DI-CMT D).....	18
La CMT 2A (gène <i>MFN2</i>).....	19
Le gène <i>SORD</i>	20
La CMT 1H (gène <i>FBLN5</i>).....	20
La CMT liée à <i>MME</i>	20
D'autres études d'histoire naturelle en cours.....	21
Des avancées en génétique	22
Des nouveaux gènes candidats.....	22
Parfois, plusieurs gènes sont impliqués.....	23
Des mécanismes mieux connus	24
Les mitochondries et leurs interactions avec les lysosomes.....	24
La régulation de la synthèse de la myéline.....	24
Les aminoacyl-ARNt synthétases dans la CMT.....	25
Des nouveaux modèles à étudier.....	26
Des pistes thérapeutiques à suivre	27
La thérapie génique.....	27
Remplacer un gène défectueux.....	27
Apporter un gène médicament.....	28
Apporter un ARN interférent.....	28
Les inhibiteurs de l'histone-désacétylase HDAC6.....	30
Dans la CMT 2A.....	30
Dans la CMT 1A.....	30
Les activateurs de la mitofusine.....	31
Réduire le stress oxydatif.....	31
Des essais cliniques	32
Le PXT3003 dans la CMT1A.....	32
L'IFB-088 dans la CMT 1A.....	34
Apporter le gène <i>NTF3</i> par thérapie génique dans la CMT 1A.....	34

*

* * *

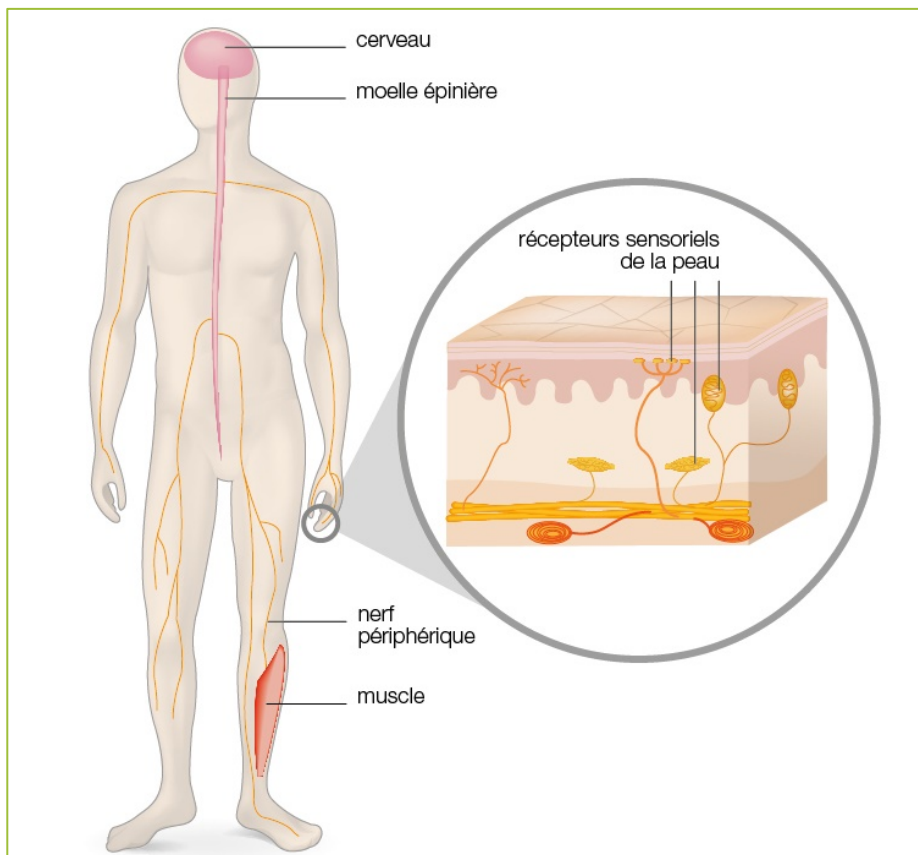


La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une maladie rare qui concerne entre 30 000 (environ 1 personne sur 2500) à 50 000 personnes (environ 1 personne sur 1200) en France. Elle est provoquée par des lésions génétiquement déterminées des axones ou de la myéline des nerfs périphériques.

Le saviez-vous ?

Les nerfs périphériques

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



Les nerfs périphériques relient les organes du corps (dont les muscles) au système nerveux central (moelle épinière, cerveau...).

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

▪ 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.

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



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).

Le saviez-vous ?

Les cellules de Schwann

La gaine de myéline est produite par les cellules de Schwann, cellules indispensables à la survie et à la maturation des cellules nerveuses, les neurones.

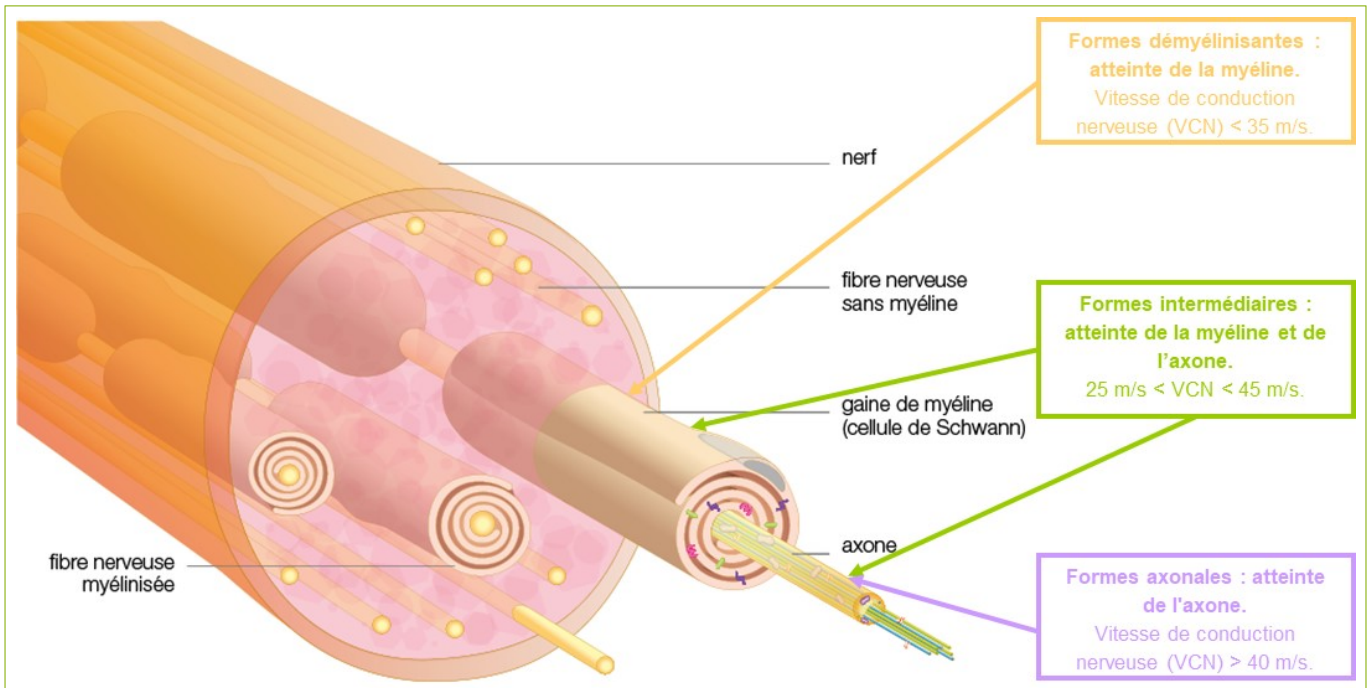
*Une maladie héréditaire est transmise sur le **mode dominant** lorsque la personne malade a une copie porteuse de l'anomalie génétique et une copie normale du gène. La maladie se manifeste même si l'autre copie du gène n'est pas altérée.*

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

- 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 :
 - axonale avec une vitesse de conduction nerveuse normale ou légèrement ralentie, supérieure à 40 m/s ; c'est surtout l'intensité (l'amplitude) de l'influx nerveux qui est diminuée),
 - démyélinisante avec une vitesse de conduction nerveuse ralentie, inférieure à 35 m/s,
 - mixte avec une vitesse de conduction nerveuse intermédiaire entre 25m/s et 45m/s ;
 - le **mode de transmission génétique** : autosomique dominant, autosomique récessif ou lié à l'X ;
 - l'**anomalie génique** qui induit la maladie (plus de 80 gènes en cause sont actuellement identifiés).
 - Les deux premiers critères permettent de distinguer 6 grands types de CMT : CMT1, CMT2, CMT4, CMTX, DI-CMT et RI-CMT (historiquement, l'appellation CMT3 a été utilisée, mais a aujourd'hui disparu).
 - Ces 6 grands types sont divisés en sous-types (1A, 1B, 1C..., 2A, 2B...). Chacun de ces sous-types correspond à une anomalie génique induisant la fabrication d'une protéine anormale.
- Par exemple, la CMT1A correspond à la forme démyélinisante, autosomique dominante, liée au gène *PMP22*, tandis que la CMT1B correspond à la forme démyélinisante, autosomique dominante, liée au gène *P0*.

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

Chaque année, des chercheurs découvrent de nouveaux gènes, enrichissant ainsi la classification qui évolue au fur et à mesure des gènes identifiés. On peut regretter le caractère peu explicite de cette classification, surtout pour des non spécialistes. Des experts travaillent à faire évoluer cette classification afin de la rendre plus « accessible aux malades et aux soignants ».



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

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

Selon la vitesse de propagation de l'influx nerveux le long de l'axone (vitesses de conduction nerveuse ou VCN), on distingue les formes axonales, les formes démyélinisantes et les formes intermédiaires de la maladie de Charcot-Marie-Tooth.

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

Composants de la myéline :

- PMP22 (CMT1A, CMT1E),
- MPZ (CMT1B, CMT2I, CMT2J, DI-CMTD),
- SH3TC2 (CMT4C),
- PRX (CMT4F),
- GJB1 ou Cx32 (CMTX1).
- PMP2 (CMT1G)
- AHNAK2

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

- EGR2 (CMT1D, CMT4E, CMT2),

Régulation du fonctionnement mitochondrial :

- MT-ATP6 (CMT2),
- CHCHD10 (CMT2),
- MFN2 (CMT2A),
- GDAP1 (CMT4A, CMT2H, CMT2K, RI-CMTA),
- DHTKD1 (CMT2Q),
- SURF1 (CMT4K),
- AIFM1 (CMTX4),
- PDK3 (CMTX6),
- COX6A1 (RI-CMTD).

Synthèse protéique :

- GARS (CMT2D),
- AARS (CMT2N),
- MARS (CMT2U),
- HARS (CMT2W),
- YARS (DI-CMTC),
- KARS (RI-CMTB).

Transport interne à la cellule

- LITAF (CMT1C),
- TFG (CMT2),
- GAN (CMT2),
- KIF1B (CMT2A1),
- RAB7 (CMT2B),
- NEFL (CMT2E, CMT1F, DI-CMTG),
- NEFH (CMT2CC)
- HSPB1 (CMT2F),
- HSPB8 (CMT2L),
- DNM2 (CMT2M, DI-CMTB),
- DYNC1H1 (CMT2O),
- SPG11 (CMT2X),
- MTMR2 (CMT4B1),
- SBF2 (CMT4B2),
- SBF1 (CMT4B3),
- NDRG1 (CMT4D),
- FGD4 (CMT4H),
- FIG4 (CMT4J),
- PLEKHG5 (RI-CMTC),
- DCNTN2 (CMT intermédiaire),

Autres gènes :

- FBLN5 (CMT1),
- ARHGEF10 (CMT1),
- HINT1 (CMT2),
- PNKP (CMT2),
- DGTA2 (CMT2),
- LMNA (CMT2B1),
- TRPV4 (CMT2C),
- LRSAM1 (CMT2P),
- TRIM2 (CMT2R),
- IGHMBP2 (CMT2S)
- DNAJB2 (CMT2T),
- NAGLU (CMT2V),
- VCP (CMT2Y),
- MORC2 (CMT2Z),
- ATP1A1 (CMT2),
- SACS (CMT2),
- CTDP1 (CMT4),
- HK1 (CMT4G),
- PRPS1 (CMTX5),
- INF2 (DI-CMTE),
- GNB4 (DI-CMTF),
- MME (CMT intermédiaire),
- LRIG3 (CMT intermédiaire),
- MYO1A (CMT intermédiaire).
- PNKP
- C1orf194 (CMT intermédiaire)
- SORD (CMT2)
- JAG1 (CMT2)



Une recherche toujours intense malgré la crise sanitaire

Si la pandémie de Covid-19 a impacté la recherche dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth au début de l'année 2020, depuis, la plupart des équipes ont pu reprendre leurs travaux (comme en témoigne le nombre important de publications médicales et scientifiques), des congrès ont pu être maintenus en passant au format numérique et un nouvel essai clinique international, mené par Pharnext, a pu démarrer (aux États-Unis dans un premier temps).

Le réseau clinique français fortement mobilisé

Depuis le début de la pandémie, la filière des maladies rares neuromusculaires Filnemus mène, avec le concours de l'AFM-Téléthon, un suivi national des cas de Covid-19 parmi les personnes atteintes de maladies neuromusculaires. En mai 2021, 172 malades atteints d'une maladie neuromusculaire ayant eu la Covid-19 ont été recensés.

WEB <http://www.filnemus.fr/>

Toujours avec le concours de l'AFM-Téléthon, Filnemus a lancé durant l'été 2020 une première enquête pour mesurer l'impact du confinement sur l'état de santé, la qualité de vie, la vie sociale et familiale des personnes malades adultes (1 351 répondants).

Une seconde enquête a été initiée au premier trimestre 2021 afin d'évaluer le vécu des enfants et adolescents suivis par la filière et notamment l'impact de la pandémie sur leur prise en charge et leur scolarité.

Va-C-Nemus, une étude sur la Covid et la vaccination dans les maladies neuromusculaires

Mi-mars 2021, le CHU de Bordeaux a déployé l'étude nationale Va-C-Nemus, coordonnée par Filnemus, afin de mieux connaître les effets de la Covid-19 et de ses vaccins chez les malades neuromusculaires. Toute personne atteinte de maladie neuromusculaire, âgée de 18 ans ou plus, vaccinée ou non, peut répondre en ligne à cette enquête.

Un mois après sa création, l'Observatoire Va-C-Nemus comptait déjà plus de 780 inscrits. Ils étaient 60% à avoir choisi de se faire vacciner contre la Covid-19 (vaccin Pfizer, Moderna ou AstraZeneca). Parmi eux, 56% n'avaient alors signalé aucun effet secondaire, selon des résultats préliminaires annoncés lors d'une visioconférence organisée par l'AFM-Téléthon mi-avril 2021.

Les autres (44% des vaccinés) n'avaient fait état d'aucun effet secondaire grave. Les seuls effets déclarés étaient bénins, le plus souvent des douleurs au point d'injection, de la fatigue, des maux de tête ou encore des frissons.

WEB <https://www.chu-bordeaux.fr/Patient-proches/Maladies-rares/Recherche-clinique/Va-C-NEMUS/>

WEB <https://www.afm-telethon.fr/actualites/covid-19-vaccination-revoir-conference-replay-140812>

Colloques et congrès en format numérique

La thématique de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est régulièrement abordée dans les congrès consacrés aux maladies neuromusculaires ou plus spécifiquement aux neuropathies périphériques. Ces congrès sont l'occasion pour les chercheurs et cliniciens spécialistes de la maladie de Charcot-Marie-Tooth d'échanger sur l'avancement de leurs projets de recherche et mettre en place de nouvelles collaborations.

La Filière de santé maladies rares neuromusculaires

Filnemus anime, coordonne et favorise les échanges entre les acteurs participant au diagnostic, à la prise en charge et à la recherche dans les maladies neuromusculaires (centres de références et centres de compétences, laboratoires de diagnostic, équipes de recherche, associations de personnes concernées...). Elle a été créée en février 2014, dans le cadre du deuxième Plan National Maladies Rares 2011-2014.

WEB www.filnemus.fr

» » [Organisation des soins et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon



Ces derniers mois, du fait de la pandémie de Covid-19, certains événements ont été reportés, d'autres organisés en format numérique, permettant à davantage de personnes d'y participer.

Congrès annuel de l'association CMT-France

Ainsi, avec plus de 700 inscrits, la trentième édition du congrès annuel de l'association CMT-France, la première en virtuel, a rencontré un succès remarquable.

- Elle s'est déroulée le samedi 27 mars 2021. Le Pr Shahram Attarian, coordonnateur de la filière de santé Maladies neuromusculaires Filnemus et membre du conseil médical de CMT-France a ouvert la journée avec un point d'actualité sur la vaccination contre la COVID-19 dans la CMT, en s'appuyant sur les recommandations générales publiées par Filnemus.
- Les autres interventions ont porté sur les pistes thérapeutiques en développement, la douleur, la nutrition, la transmission génétique et l'inclusion dans la société. Elles sont toutes en ligne sur le site internet de l'association CMT-France.

WEB <https://www.cmt-france.org/Congres-2021>

Le saviez-vous ?

Une enquête sur l'information génétique de la parentèle

Martine Libany, présidente de CMT-France, a annoncé qu'une enquête sur l'information génétique de la parentèle dans les maladies rares sera lancée en septembre 2021 auprès de malades ayant dû informer des membres de leur famille. L'objectif est d'élaborer, à partir des réponses apportées par les participants, des solutions pour aider les familles et les professionnels à surmonter les difficultés rencontrées lors de l'information génétique de la parentèle. Toutes les informations sont sur

WEB <https://igprare.fr>

Journée annuelle de la Société Francophone du Nerf Périphérique

Organisées le 23 janvier 2021, les journées annuelles de la Société Francophone du Nerf Périphérique (SFNP) ont été l'occasion de faire le point sur les perspectives thérapeutiques des ARN interférents.

- Développés par l'industrie pharmaceutique depuis les années 2000, les ARN interférents (oligonucléotides anti-sens et petits ARN interférents) sont porteurs de beaucoup d'espoir. Plus de 40 programmes sont en développement clinique dans des maladies comme les cancers, l'hémophilie...
- Ces médicaments sont déjà utilisés avec succès dans deux maladies génétiques rares qui touchent les cellules nerveuses, l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* et l'amylose héréditaire à transthyrétine.

Les ARN interférents sont étudiés dans la CMT 1A.

À l'international

À l'international, on peut citer le congrès de la *World Muscle Society* (septembre 2020), le congrès annuel de l'Académie Américaine de Neurologie (octobre 2020), le congrès annuel de la Société américaine de thérapie génique et cellulaire (mai 2021) et le congrès annuel de la "*Peripheral Nerve Society*" (juin 2021) qui ont tous été diffusés sur internet.

De nombreuses publications scientifiques

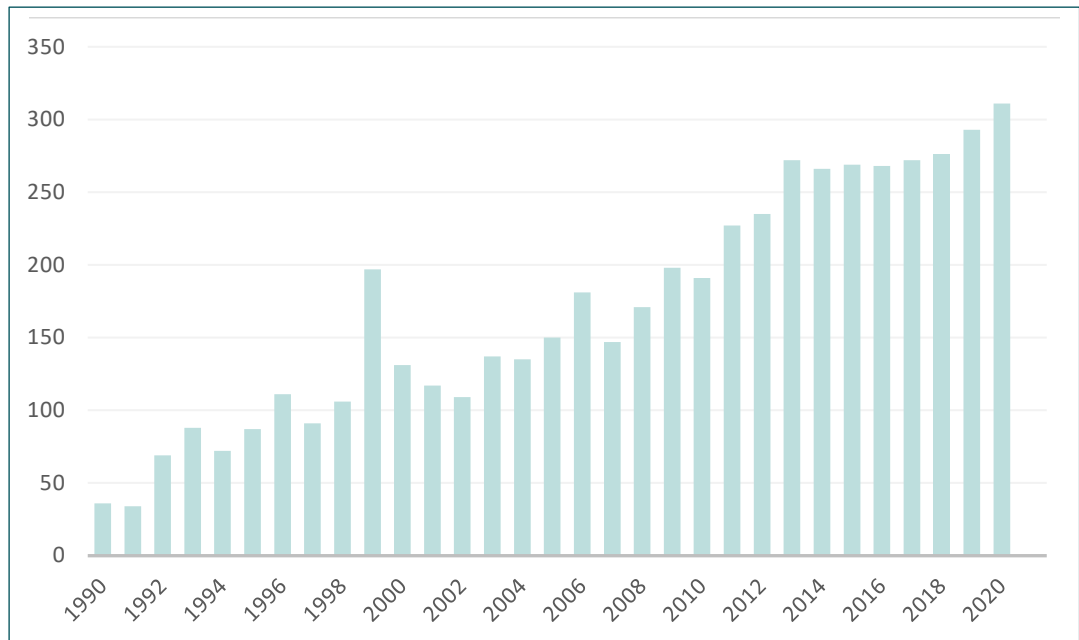
C'est à travers des articles dans des revues spécialisées que les chercheurs travaillant sur la maladie de Charcot-Marie-Tooth diffusent à la



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.

Plusieurs grands axes de recherche

- **Connaissance clinique de la maladie de Charcot-Marie-Tooth** : Quelles sont les conséquences de l'atteinte du nerf périphérique sur l'organisme ? Certains symptômes plus rares sont-ils liés à la maladie ? Quels sont les examens médicaux les plus utiles pour le suivi d'un patient, au quotidien ou lors d'un essai clinique ?...
- **Connaissance génétique de la maladie de Charcot-Marie-Tooth** : Quels sont les gènes en cause ? Quelles anomalies génétiques portent-ils ? Comment optimiser le diagnostic génétique de la maladie ?...
- **Étude des mécanismes pathologiques** impliqués dans l'apparition de la maladie : Pourquoi telle anomalie génétique entraîne-t-elle un mauvais fonctionnement du nerf périphérique ? A-t-elle d'autres conséquences ?
- **Évaluation de pistes thérapeutiques** en laboratoire puis à l'hôpital, lors d'essais cliniques.



Nombre de publications médico-scientifiques sur la CMT chaque année depuis 1990.

Au cours des 12 derniers mois, de juin 2020 à juin 2021, près de 350 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 très active.



Des avancées cliniques

Des bases de données

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

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

Le saviez-vous ?

Bases de données et études cliniques observationnelles

Ces outils de recherche clinique colligent de données sur :

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

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

Une base de données française

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

Base de données neuropathies périphériques



En France



Créée en 2015



Recrutement en cours



400 patients

WEB www.afm-telathon.fr/base-donnees-neuropathies-peripheriques-100538

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 en point

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


Les 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.




d'outils d'évaluation cliniques 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 10 000 personnes atteintes de maladie de Charcot-Marie-Tooth dont plus de la moitié participent à l'étude d'histoire naturelle (d'après un rapport annuel auprès du *National Institutes of Health* qui finance le projet).


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>

Les effets secondaires du confinement

Les confinements mis en place dans différents pays pour lutter contre la pandémie de la COVID 19 ont limité à la fois l'activité physique et la rééducation kinésithérapique pour de nombreuses personnes atteintes de maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

Deux enquêtes ont été menées pour évaluer les effets du confinement l'une auprès de 279 personnes interrogées par des chercheurs italiens financée par l'AFM-Téléthon et l'autre auprès de 610 personnes ayant répondu à une enquête de l'association CMT-France.

- Les résultats de l'enquête italienne, publiés en novembre 2020, montrent que les personnes ont moins marché pendant le confinement et même après, préférant rester isolées chez elles pour éviter de risquer la contamination, quitte à réduire leur activité physique pourtant essentielle à leur bien-être. Les douleurs ressenties et la peur de tomber étaient plus importantes après le confinement qu'avant.

Les auteurs concluent qu'il est important pour les personnes atteintes de CMT de reprendre leur activité physique habituelle dès que possible : kinésithérapie, marche, activités sportives adaptées...

People with Charcot-Marie-Tooth disease and COVID-19: Impaired physical conditions due to the lockdown. An International cross-sectional survey

Prada V, Hamedani M, Genovese F, *et al.*

Ann Phys Rehabil Med. 2020 Nov; 63(6): 557-559.

- L'enquête réalisée par l'association CMT-France confirme ces résultats : plus de 40% des personnes ont déclaré ressentir une augmentation de la douleur et de la fatigue après le confinement.

Le saviez-vous ?

Lutter contre les effets secondaires du confinement

Afin d'aider les malades atteints de CMT à se maintenir en forme, les professionnels de santé ont publié des recommandations sous forme de fiches pratiques, de vidéos ou de livrets :

WEB <https://www.filnemus.fr/accompagnement/lauto-reeducation-a-domicile-pour-les-adultes>

WEB https://www.cmt-france.org/IMG/pdf/livret-auto_re-education_2017-fr-2.pdf



La prise en charge orthopédique

Les interventions chirurgicales

Des déformations orthopédiques, surtout au niveau des pieds, sont fréquentes dans la CMT (pied creux, pied varus, ou une combinaison des deux) et ce d'autant plus fréquemment que la maladie commence tôt. Leur prise en charge associe rééducation (kinésithérapie) et appareillage (chaussures orthopédiques, orthèses releveuses de pieds...). La place de la chirurgie ostéo-tendineuse y reste néanmoins discutée, du fait notamment de l'absence d'études comparatives scientifiquement recevables.

- Treize spécialistes de la chirurgie du pied et de la cheville et un neurologue expert en CMT nord-américains, après avoir échangé à l'occasion d'un atelier d'une journée, ont établi des recommandations qui ont été publiées en juin 2020. Leurs préconisations portent aussi bien sur les modalités de la prise en charge (approche multidisciplinaire avec un trio constitué par le neurologue référent, le chirurgien orthopédiste, le kinésithérapeute et, le cas échéant, l'orthoprothésiste ; techniques standardisées d'examen clinique) que sur la place de la chirurgie selon le type de déformation.

A Consensus Statement on the Surgical Treatment of Charcot-Marie-Tooth Disease.

Pfeffer GB, Gonzalez T, Brodsky J *et al.*

Foot Ankle Int. 2020 (Juin).

- Des médecins espagnols ont évalué les bénéfices obtenus grâce à la chirurgie pour traiter les déformations des pieds chez 46 patients atteints de CMT. Ils recommandent d'éviter les interventions sur les articulations elles-mêmes (arthrodèse), qui apportent moins de bénéfices fonctionnels et davantage de complications post-opératoires, même si les différents types d'interventions chirurgicales réalisées ont permis d'améliorer la qualité de vie des personnes opérées.

Functional results and quality of life after joint preserving or sacrificing surgery in Charcot-Marie-Tooth foot deformities

Sergio Tejero, Juan Chans-Veres, Andrés Carranza-Bencano *et al.*

Int Orthop. 2021 Fév

- Ces bons résultats de la chirurgie orthopédique sont confirmés par une publication de chirurgiens anglais qui ont suivi 25 adultes atteints de CMT jusqu'à 4 ans après une opération au niveau du pied.

La correction chirurgicale des déformations des pieds a permis d'améliorer leur qualité de vie, de diminuer les douleurs et de réduire le nombre de chutes.

A prospective study on surgical management of foot deformities in Charcot Marie tooth disease

Gita Ramdharry, Dishan Singh, Julia Gray *et al.*

J Peripher Nerv Syst. 2021 Mar

Les releveurs de pieds

Les releveurs de pied sont des appareils orthopédiques légers (orthèses) qui permettent de maintenir le pied et la cheville en bonne position pour améliorer et sécuriser la marche.

- Un questionnaire en ligne a été envoyé aux personnes inscrites dans la base de données du Consortium des Neuropathies héréditaires (*Inherited Neuropathies Consortium*, INC) ; 314 personnes y ont répondu. Si la majorité



des personnes était satisfaite de leurs orthèses, près d'un tiers ne l'était pas : inconfortables, entraînant des irritations et douleurs ou manque d'esthétique.

Satisfaction with Ankle Foot Orthoses in Individuals with Charcot-Marie-Tooth

Riccardo Zuccarino, Kirsten M Anderson, Michael E Shy *et al.*
Muscle Nerve 2020 Juil



La mise en place d'une orthèse en pratique

Il faut souvent faire plusieurs essais pour trouver le bon appareillage, qu'il s'agisse des semelles orthopédiques ou des releveurs de pieds.

- Un délai d'adaptation d'au moins un mois est nécessaire pour se sentir mieux grâce à un appareillage.
- Si au-delà de cette durée vous ne constatez aucune amélioration, voire que vous ressentez des douleurs, c'est que cet appareillage n'est pas adapté à votre cas.

- Une équipe américaine a comparé la marche pieds nus ou avec des releveurs de pied chez 15 enfants atteints de CMT, confirmant qu'ils marchent mieux et plus rapidement avec une aide adaptée.

The impact of orthoses on gait in children with Charcot-Marie-Tooth disease

Sylvia Öunpuu, Erin Garibay, Gyula Acsadi *et al.*
Gait Posture. 2021 Fév

La grossesse

- Dans un article publié en mai 2020, des cliniciens autrichiens et allemands rapportent les résultats d'une enquête menée auprès de 54 femmes atteintes de CMT à propos de leurs grossesses : déroulement, survenue d'éventuelles complications avant et après l'accouchement...

Au total, 98 grossesses ont pu être documentées et ont permis de conclure à l'absence de complications ou d'effets indésirables graves, pendant la grossesse ou à l'accouchement, et cela dans l'immense majorité des cas. La fréquence de ces événements ne diffèrent pas de ceux de la population générale en Allemagne.

Un tiers des femmes interrogées ont toutefois rapporté une fatigue accrue, s'améliorant progressivement après l'accouchement.

Pregnancy outcome in Charcot-Marie-Tooth disease: results of the CMT-NET cohort study in Germany.

Rudnik-Schöneborn S, Thiele S, Walter MC *et al.*
Eur J Neurol. 2020 (Mai)

- Un article publié en septembre 2020 présente une étude comparable sur le suivi de 193 grossesses. Grâce au registre italien sur la maladie de Charcot-Marie-Tooth, 86 femmes ont répondu à un questionnaire en ligne. Si certaines complications comme un *placenta prævia* (localisation anormale du placenta), une mauvaise position foetale et un accouchement avant terme étaient légèrement plus fréquents chez les femmes atteintes de CMT, celles-ci n'avaient pas plus de complications graves (fausses-couches, césariennes planifiées ou en urgence) au cours de leur grossesse. Les nouveau-nés étaient en bonne santé et avec un poids de naissance identique à celui dans la population générale.

Dans cette étude, moins de 10% des grossesses ont entraîné une aggravation des symptômes de la CMT,

Pregnancy in Charcot-Marie-Tooth disease: Data from the Italian CMT national registry



Chiara Pisciotta , Daniela Calabrese, Lucio Santoro *et al.*
Neurology. 2020 Sept.



Préparer sa grossesse

Si vous envisagez de mener une grossesse, il est prudent d'en évaluer les conséquences physiques et psychologiques avec l'équipe de la consultation spécialisée dans les maladies neuromusculaires qui vous suit avant d'être enceinte. Parlez-en à votre médecin.

Un diagnostic révisé

▪ Le Danemark a mis en place à la fin des années 1970 un registre national des patients, dans lequel les médecins entrent les données de santé de leurs patients.

Entre 1977 et 2012, 516 patients avec un diagnostic de maladie de Charcot-Marie-Tooth et 30 903 avec un diagnostic de polyneuropathie non spécifiée ont été enregistrés.

Après avoir exclu d'autres causes de neuropathie comme le diabète ou l'alcoolisme, des chercheurs ont ré-analysé les données disponibles de 95 personnes avec un diagnostic de polyneuropathie non spécifiée sélectionnées au hasard. Près de 20% d'entre elles (17 personnes) pourraient avoir une CMT non diagnostiquée.

Les auteurs concluent que la CMT est probablement souvent mal ou pas diagnostiquée et qu'elle est plus fréquente que ce que l'on pense généralement.

A Search for Undiagnosed Charcot-Marie-Tooth Disease Among Patients Registered with Unspecified Polyneuropathy in the Danish National Patient Registry

Signe Vaeth, Henning Andersen, Rikke Christensen *et al.*
Clin Epidemiol. 2021 Fév.

▪ Dans un article publié en novembre 2020, des cliniciens anglo-saxons se sont intéressés au risque de diagnostiquer, à tort, une CMT comme une neuropathie inflammatoire, la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).

Quatre enfants initialement diagnostiqués PIDC et traités par des thérapies immunosuppressives, ont été ainsi examinés, tant au niveau clinique que biologique, jusqu'à la révision du diagnostic et l'établissement formel de l'origine génétique des troubles (des mutations dans les gènes *PMP22*, *MPZ* et *SH3TC2*).

Genetic neuropathies presenting with CIDP-like features in childhood

M A Fernandez-Garcia, G M Stettner, M Kinali *et al.*
Neuromuscul Disord. 2020 (Nov). S0960-8966(20)30678-7.



Faire réviser le diagnostic de sa maladie

Il est possible d'actualiser un diagnostic ancien pour lequel aucune anomalie génique n'avait pu être identifiée à l'époque. Si ce diagnostic n'a pas été reconsidéré depuis quelques années, il est important de reprendre contact avec le médecin qui a fait le diagnostic ou de consulter auprès d'une consultation spécialisée "Maladies neuromusculaires" pour compléter la démarche diagnostique.



Les neuropathies motrices héréditaires distales

Le saviez-vous ?

Les neuropathies motrices héréditaires distales

Les neuropathies motrices héréditaires distales (*distal hereditary motor neuropathy* ou dHMN) sont considérées comme des maladies apparentées à la CMT et s'en distinguent par l'absence d'atteinte sensitive (la CMT est aussi appelée neuropathie héréditaire sensitivo-motrice).

- Plus rares que la CMT, elles sont aussi connues sous les termes de CMT spinale ou forme spinale de CMT ou amyotrophie spinale distale.
- Moins d'une vingtaine de gènes ont été identifiés. Le séquençage à haut débit de ces gènes a permis d'accélérer la recherche de corrélations entre génotypes et phénotypes.

Deux articles publiés en décembre 2020 illustrent ces avancées.

- Le premier, émanant d'un consortium espagnol rapporte les données de 163 patients issus de 108 familles et atteints de dHMN. Le rendement diagnostique a été de 29% pour les 108 familles, les gènes *HSPB1*, *GARS1*, *BICD2* et *DNAJB2* étant les plus fréquemment mutés.
- Dans l'autre publication, provenant de Chine continentale, et sur un échantillon de taille plus modeste (24 familles), le rendement diagnostique s'est avéré strictement identique (29%), la répartition des gènes étant légèrement différente.
- Dans les deux études, le rôle du gène *SORD*, récemment identifié, est souligné.

Le rendement diagnostique relativement faible laisse penser que beaucoup d'autres gènes de dHMN restent à découvrir.

Distal hereditary motor neuropathies: mutation spectrum and genotype-phenotype correlation

M Frasquet, R Rojas-García, H Argente-Escrig *et al.*
Eur J Neurol. 2020 (Dec).

Genetic and Clinical Features in 24 Chinese Distal Hereditary Motor Neuropathy Families

Y Xie, Z Lin, P Singh Pakhrin *et al.*
Front Neurol. 2020 (Dec). 11:603003.

- Le même consortium espagnol, associé à une équipe australienne, a publié les données de 22 enfants atteints de neuropathie motrice héréditaire distale.

La répartition des anomalies génétiques est légèrement différente de celle chez les patients adultes : parmi les 19 familles concernées, des anomalies ont pu être mises en évidence chez 9 d'entre elles au niveau des gènes *BICD2* (4 familles), *DYNC1H1* (2 familles), *MFN2* (2 familles) et *GARS* (1 famille).

L'échelle pédiatrique spécifique à la CMT, la CMTPedS, est un bon outil pour évaluer et suivre le retentissement de l'atteinte motrice chez ces enfants. Elle a mis en évidence des troubles de l'équilibre et des difficultés pour sauter en longueur.

Clinical, genetic and disability profile of pediatric distal hereditary motor neuropathy

Herminia Argente-Escrig, Joshua Burns, Gabrielle Donlevy *et al.*
Neurology. 2020 Oct 16;10.1212/WNL.0000000000011054.



En quête d'outils de mesure fiables et sensibles

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

Le saviez-vous ?

Suivre l'évolution de la CMT

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

Un nouveau score spécifique à la CMT

Les experts du consortium international des neuropathies héréditaires ont mis au point une échelle pour évaluer le retentissement de la CMT sur la qualité de vie des enfants qui en sont atteints, la pCMT-QOL (*pediatric CMT-specific QOL outcome measure*).

- Après l'avoir testé sur 398 enfants (entre 8 et 18 ans) atteints de CMT, inscrits dans la base de données internationale, les auteurs concluent que cette échelle est adaptée au suivi de ces malades.

Development and Validation of the Pediatric CMT Quality of Life Outcome Measure

Sindhu Ramchandren, Tong Tong Wu, Richard S Finkel *et al.*
Ann Neurol. 2021 Fév

L'IRM musculaire : un outil d'évaluation performant

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) est une méthode d'exploration des muscles qui se développe depuis une quinzaine d'années.

- Elle concourt à l'établissement du diagnostic d'une maladie neuromusculaire et sert de plus en plus de biomarqueur de l'évolution de l'atteinte musculaire dans les études d'histoire naturelle d'une maladie ou dans les essais cliniques

Le saviez-vous ?

L'IRM musculaire

Dans la CMT, l'IRM musculaire 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.

- Un article publié en octobre 2020 portant sur l'IRM musculaire de 18 personnes atteintes de CMT et de 18 personnes non malades confirme que l'infiltration graisseuse est plus importante chez les personnes atteintes de CMT.

Texture analysis using T1-weighted images for muscles in Charcot-Marie-Tooth disease patients and volunteers

Ji Hyun Lee, Young Cheol Yoon, Hyun Su Kim *et al.*
Eur Radiol. 2020 Oct

- Dans un article publié en février 2021, des chercheurs allemands rapportent leur expérience dans l'utilisation de l'IRM pour différencier et suivre au long cours des enfants atteints de neuropathie de type CMT (13 enfants), inflammatoire (27 enfants atteints de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique) ou autre (17 enfants).

Un **marqueur biologique**, aussi appelé biomarqueur, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique.

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

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



Les auteurs ont également montré que l'IRM détecte la variation du volume musculaire survenue en un an, soulignant ainsi l'utilité de cette méthode dans le suivi des personnes.

Semi-Automatic MRI Muscle Volumetry to Diagnose and Monitor Hereditary and Acquired Polyneuropathies

F S Bähr, B Gess, M Müller *et al.*
Brain Sci. 2021 Feb 6;11(2):202.

Les marqueurs sanguins

Le saviez-vous ?

Les neurofilaments

Les neurofilaments sont des protéines présentes spécifiquement dans les neurones.

- Le taux de neurofilaments à chaîne légère dans le sang peut être utilisé pour mesurer l'importance de la destruction neuronale. Il est augmenté dans la CMT 1A.

- Une étude sur 96 personnes atteintes de CMT confirme que le taux de neurofilaments à chaîne légère est augmenté dans les différentes formes de CMT et en particulier dans la CMT X1. Ce taux reflète en partie la sévérité de l'atteinte, mesurée par le score CMTNSv2.

Plasma neurofilament light chain as a potential biomarker in Charcot-Marie-Tooth disease

Elina Millere, Dmitrijs Rots, Joel Simrén *et al.*
Eur J Neurol. 2020 Dec 19.

Le saviez-vous ?

Les micro-ARN (miARN)

Les micro-ARN sont des petits ARNs (d'une vingtaine de nucléotides) capables de réguler la fabrication d'une protéine cible en se fixant spécifiquement sur son ARN messager.

- Ils interviennent dans le contrôle de nombreux processus biologiques.
- Présents dans le sang et l'urine, ils peuvent facilement être détectés.

- Une étude du consortium des neuropathies héréditaires a identifié sur un petit groupe de 10 personnes atteintes de CMT 1A une vingtaine de micro-ARN produits par les cellules de Schwann ou les cellules musculaires et qui sont spécifiquement augmentés. Ils ont confirmé leur intérêt sur une cohorte de 109 personnes atteintes de CMT 1A.

MicroRNAs as Biomarkers of Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A

Hongge Wang, Matthew Davison, Kathryn Wang *et al.*
Neurology. 2021 May 24;10.1212/WNL.000000000012266.

Des études cliniques descriptives

La CMT 1A (gène *PMP22*)


Une étude auprès de 41 personnes atteintes de CMT 1A a montré que :

- la faiblesse des muscles des jambes est l'élément qui impacte le plus leur vie quotidienne, tout au long de leur vie ;
- les personnes de moins de 50 ans sont surtout gênées par les déformations orthopédiques tandis que les personnes plus âgées le sont par les troubles de l'équilibre.
- l'atteinte des mains et la diminution de la sensibilité retentit moins sur la vie quotidienne et la qualité de vie.

The impact of symptoms on daily life as perceived by patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A disease



Stefano Tozza, Dario Bruzzese, Daniele Severi *et al.*
Neurol Sci. 2021 Apr 26.

 **Prise en charge des difficultés de marche**

Le maintien d'une marche stable et autonome fait partie des objectifs de la prise en charge orthopédique. Cela passe par :

- l'exercice physique pour préserver ses capacités musculaires,
- l'appareillage et la kinésithérapie pour prévenir les déformations orthopédiques,
- des releveurs de pieds pour éviter que la pointe du pied n'accroche le sol en marchant,
- une rééducation des troubles de la sensibilité et des difficultés d'équilibre,
- la sécurisation de la marche à l'aide d'une canne...

La neuropathie tomaculaire (gène *PMP22*)

La neuropathie tomaculaire, ou neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression est une maladie apparentée à la CMT. La compression prolongée d'un nerf ou un traumatisme léger entraîne une faiblesse musculaire et une diminution de la sensibilité dans le territoire de ce nerf qui peut durer de quelques jours à plusieurs mois. La récupération est généralement complète, mais des séquelles peuvent s'installer à long terme.

 **Deux anomalies pour le gène *PMP22***

La **CMT 1A** et la **neuropathie tomaculaire** sont toutes les deux dues à une anomalie du gène *PMP22* : c'est une duplication de ce gène qui est en cause dans la CMT 1A et une délétion (c'est-à-dire une perte d'un morceau) dans la neuropathie tomaculaire.

- Deux études sur la fatigue et la qualité de vie dans la neuropathie tomaculaire ont été publiées. Dix-huit adultes ont été inclus dans la première et neuf dans la seconde.

Toutes les 2 ont montré un niveau de fatigue élevé dans cette maladie, pouvant être accompagné par des douleurs et une diminution de la qualité de vie chez les personnes les plus fatiguées.


Les auteurs soulignent l'importance des mesures de prévention pour améliorer le bien-être au quotidien : éviter les positions sources de compression nerveuse (appui sur le coude, jambes croisées...), adapter le poste et les conditions de travail...

Quality of life in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies is as impaired as in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A.

Bjelica B, Peric S, Bozovic I *et al.*
Acta Neurol Belg. 2020 Avr 25.

Fatigue in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies

Nora E Fritz, Yongsheng Chen, Lauren Waters *et al.*
Ann Clin Transl Neurol. 2020 Aug;7(8):1400-1409.

 **Prendre soin de ses douleurs et sa fatigue**

Les causes de douleurs et de fatigue sont multiples dans la CMT et dans la neuropathie tomaculaire. En l'absence de prise en charge, fatigue et douleurs se renforcent mutuellement et agissent sur le moral.

- 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...



La CMT X1 (gène *GJB1* ou *Cx32*)

Le saviez-vous ?

Une atteinte transitoire du système nerveux central

Dans la CMT X1, une atteinte du système nerveux central est possible, entraînant des difficultés, motrices ou parfois cognitives, généralement temporaires.

▪ Ces difficultés, encore mal connues, seraient à mettre en lien avec des anomalies du système nerveux central observées à l'IRM.

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

Les **troubles cognitifs** regroupent les difficultés dans le traitement d'informations (raisonnement, mémoire, attention, langage, écriture, orientation, capacités visuo-spatiales, planification..) et l'acquisition de connaissances. Ils peuvent être présents dès la naissance entraînant des retards de développement psychomoteur. Lorsqu'ils apparaissent pendant l'enfance ou à l'âge adulte, ils entraînent des difficultés scolaires et/ou professionnelles.

▪ Une publication chinoise décrit 86 personnes atteintes de CMT X1, issues d'une cohorte de 465 patients atteints de CMT. Parmi elles, cinq ont présenté des signes d'une atteinte du système nerveux central (troubles neurologiques) : difficultés pour parler (dysarthrie, aphasie motrice), impossibilité de bouger une partie du corps (hémiparésie), vertiges, manque de coordination de mouvements (ataxie)... Ces difficultés disparaissaient après quelques heures ou quelques semaines et ne sont pas liées à la sévérité de l'atteinte du nerf périphérique.

Cross-Sectional Study in a Large Cohort of Chinese Patients With *GJB1* Gene Mutations

Xiaoxuan Liu, Xiaohui Duan, Yingshuang Zhang *et al.*
Front Neurol. 2020 Jul 31;11:690.

▪ Une autre équipe chinoise a réalisé une revue de la littérature médicale sur les troubles neurologiques transitoires dans la CMT X1. À partir des données de 47 personnes (issues de 38 articles), elle conclut que :

- ces difficultés concernent des garçons dans plus de 95% des cas,
- elles apparaissent à un âge jeune (de la naissance à 26 ans),
- elles se manifestent par une faiblesse des muscles du visage ou des membres (chez plus de 90% des personnes), des difficultés pour articuler ou avaler (dysarthrie et dysphagie, chez 83% des personnes), un engourdissement du visage ou des membres (32%), un manque de coordination des mouvements (21%).
- chez plus de la moitié des personnes, des facteurs favorisant l'arrivée de des troubles ont été identifiés (infection ou fièvre, voyage en haute altitude, exercice physique intense).

Systematic review of CMTX1 patients with episodic neurological dysfunction

Dandan Tian, Yating Zhao, Ruixia Zhu *et al.*
Ann Clin Transl Neurol. 2020 Dec 12.

Le gène *MPZ* (CMT1B, CMT2I, DI-CMT D)

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

▪ Une publication japonaise décrit 64 personnes atteintes de CMT, porteuses d'anomalies du gène *MPZ*, issues d'une cohorte de 1 657 patients atteints de neuropathie périphérique d'origine génétique.

Parmi elles, 20 présentaient une atteinte des nerfs crâniens, se manifestant par des difficultés pour articuler (chez 7 personnes), des difficultés pour avaler ou pour entendre (toutes deux chez 4 personnes), une faiblesse des muscles du visage (3 personnes)...

Les auteurs ont pu relier ces troubles à des anomalies spécifiques du gène *MPZ*.



Genetic spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease associated with myelin protein zero gene variants in Japan

Takaki Taniguchi, Masahiro Ando, Yuji Okamoto *et al*
Clin Genet. 2020 Nov 11. .

- Une publication coréenne décrit 60 personnes porteuses d'anomalies du gène *MPZ* et atteintes de CMT 1B (48 personnes), CMT 2I (7 personnes) et DI-CMT D (5 personnes).

Chez les personnes atteintes de CMT 1B, les symptômes apparaissaient plus jeunes (vers l'âge de 5 ans en moyenne) et étaient plus sévères que dans les deux autres formes de CMT liées à *MPZ* (qui se manifestent chez l'adolescent ou le jeune adulte).

Genetic and clinical spectrums in Korean Charcot-Marie-Tooth disease patients with myelin protein zero mutations

Hye Jin Kim, Soo Hyun Nam, Hye Mi Kwon *et al*.
Mol Genet Genomic Med. 2021 Apr 6;e1678.

La CMT 2A (gène *MFN2*)

La maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2A (CMT 2A) est la forme axonale la plus fréquente de CMT. Elle est liée au gène *MFN2*.

Le Consortium international des neuropathies héréditaires (*Inherited Neuropathy Consortium*) a publié en décembre 2020 la plus grande étude clinique sur la CMT 2A : 196 patients ont été inclus et suivis pendant un à deux ans.

- Les chercheurs ont mesuré l'évolution des scores évaluant le retentissement de la maladie (CMTEsv2 et CMTpedS) susceptibles d'être utilisés lors d'un éventuel essai clinique.
- Leurs données de suivi leur ont permis d'estimer le nombre de patients à inclure dans un futur essai clinique pour être certain de détecter les effets bénéfiques d'un médicament candidat (262 participants pour un essai sur un an ou 106 pour un essai sur deux ans).
- Ils soulignent aussi le besoin d'études spécifiques pendant l'enfance et l'adolescence. En effet, dans cette étude, les premiers symptômes étaient apparus avant 20 ans chez au moins 160 personnes. Chez elles, l'évolution de la maladie a été généralement plus sévère (elles sont plus nombreuses à utiliser un fauteuil roulant).

Natural history of Charcot-Marie-Tooth disease type 2A: a large international multicentre study.

Pipis M, Feely SME, Polke JM *et al*
Brain. 2020 Dec

- Des médecins français ont publié une étude sur 13 enfants atteints de CMT 2A, dont les symptômes sont apparus avant l'âge de 10 ans et suivis jusqu'à 8 ans dans des centres de référence des maladies neuromusculaires. L'évolution de la maladie a été rapide chez 3 enfants (recours au fauteuil roulant 10 à 11 ans après l'apparition des premiers symptômes) alors qu'elle est restée stable chez 8 autres (sans besoin d'aide à la marche malgré des difficultés).

Clinical Phenotype in an Early-Onset French Pediatric Population: Charcot-Marie-Tooth's Disease Type 2A.

Majorel-Beraud C, Baudou E, Walther-Louvier U *et al*.
Neuropediatrics. 2021 Fév



Le gène *SORD*

L'implication du gène *SORD* dans la CMT a été découverte en mai 2020 par le Consortium international des neuropathies héréditaires (INC).

- Les membres de ce consortium ont identifié 45 personnes porteuses d'anomalies du gène *SORD* atteintes d'une CMT axonale récessive se manifestant par une faiblesse musculaire et des déformations au niveau des pieds. La moitié d'entre elles ne présente pas d'atteinte de la sensibilité. Cela correspondait à 10% des cas de CMT 2 non diagnostiqués dans la base de données du Consortium *INC*, ce qui en ferait une des formes axonales les plus fréquentes.

Biallelic mutations in SORD cause a common and potentially treatable hereditary neuropathy with implications for diabetes.

Cortese A, Zhu Y, Rebelo AP, *et al.*
Nat Genet. 2020 (Mai)

- Deux publications chinoises présentent l'une 4 familles concernées par la CMT liée à *SORD*, l'autre, 3 personnes atteintes. De nouvelles anomalies du gène ont également été décrites.

Biallelic SORD pathogenic variants cause Chinese patients with distal hereditary motor neuropathy

Hai-Lin Dong, Jia-Qi Li, Gong-Lu Liu *et al.*
NPJ Genom Med. 2021 Jan 4;6(1):1.

Evaluation of SORD mutations as a novel cause of Charcot-Marie-Tooth disease

Ru-Ying Yuan, Zi-Ling Ye, Xiao-Rong Zhang *et al.*
Ann Clin Transl Neurol. 2020 Dec 12.

La CMT 1H (gène *FBLN5*)

Des généticiens et neurologues européens ont compilé les données de 38 personnes porteuses d'anomalies du gène *FBLN5* et atteintes de CMT. Ils ont mis en évidence qu'une anomalie du gène *FBLN5* était particulièrement fréquente.

- Les auteurs ont montré que la maladie apparaît à l'âge adulte, entre 30 et 60 ans et se manifeste surtout par une diminution de la sensibilité et des douleurs, plus prononcée au niveau des membres supérieurs. Ils proposent l'appellation de CMT 1H pour cette forme de CMT.

Demyelinating Charcot Marie Tooth neuropathy associated with FBLN5 mutations

Dana Šafka Brožková, Tanya Stojkovic, Jana Haberlová *et al.*
Eur J Neurol. 2020 Aug 5. doi: 10.1111/ene.14463.

La CMT liée à *MME*

Le gène *MME* a été récemment mis en cause dans une forme axonale de CMT, à révélation tardive.

- Dans un article publié en novembre 2020, des cliniciens et généticiens européens se sont intéressés à la CMT axonale lié au gène *MME*. Ils ont identifié 8 personnes ayant des anomalies du gène *MME* dans une cohorte de 235 personnes atteintes de formes axonales de neuropathie ayant débuté après l'âge de 35 ans.

Des mutations dans ce gène peuvent donc donner lieu à des formes dont le début est tardif, aussi bien autosomiques récessives qu'autosomiques dominantes, alors qu'il est classiquement admis que les maladies génétiques récessives sont habituellement de début précoce et plus graves que les formes de transmission dominante.

Dans ce même article ces auteurs soulignent qu'avec l'analyse génétique, ils ont pu affirmer que plus de 18% de leurs malades souffrant d'une



neuropathie axonale chronique étaient en fait des neuropathies génétiques de révélation tardive. La maladie de Charcot-Marie-Tooth est très probablement sous-diagnostiquée parmi les personnes atteintes de neuropathie chronique de l'adulte, apparemment de cause inconnue et sans contexte héréditaire connu (cas sporadique).

The genetic landscape of axonal neuropathies in the middle-aged and elderly: Focus on MME

J Senderek, P Lassuthova, D Kabzińska *et al.*
Neurology. 2020 (Nov).

D'autres études d'histoire naturelle en cours

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

Impacts de la CMT dans la vie quotidienne



**En France
et à l'étranger**



2000 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



30 mois de suivi


NCT03782883

- La société biopharmaceutique *Neurogene*, qui développe une approche de thérapie génique dans la CMT 4J, mène une étude d'histoire naturelle dans cette forme de la maladie.


Histoire naturelle de la CMT4J



Aux États-Unis



30 participants (tous âges)



Recrutement en cours



5 ans de suivi (juin 2019 – Aout 2024)

NCT03810508

- Une étude de cohorte sur de nombreux cas 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

NCT04010188



Des avancées en génétique

Des nouveaux gènes candidats

Dans de nombreux cas, il est encore très difficile d'identifier l'anomalie génétique (ou les anomalies génétiques) à l'origine de la maladie de Charcot-Marie-Tooth chez les personnes qui en sont atteintes.

Si quatre gènes (*PMP22*, *GJB1*, *MFN2* et *MPZ*) représentent à eux-seuls 60% à 80% des diagnostics génétiquement confirmés de CMT, de nombreuses personnes ne disposent pas de diagnostic génétique précis, en particulier dans les formes axonales de la maladie.

- Plusieurs nouveaux gènes candidats sont possiblement impliqués dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth :
 - le gène *mt-tRNA^{Val}* identifié dans une grande famille vénézuélienne dont plusieurs membres sont atteints d'une CMT axonale,
 - le gène *DST* identifié dans une famille américaine dont 2 membres sont atteints d'une forme axonale de CMT,
 - le gène *HADHA* dans une famille iranienne concernée par une forme axonale de CMT,
 - le gène *GBF1* identifié chez 4 familles concernées par une forme axonale de CMT,
 - le gène *CADM3* identifié chez 3 familles atteintes d'une forme axonale de CMT,
 - et le gène *ITPR3* identifié chez 5 personnes (une famille et un cas isolé, ou sporadique) atteintes d'une forme démyélinisante de CMT.
- Pour le moment, des anomalies au niveau de ces gènes n'ont été détectées que chez quelques malades. Des analyses génétiques à plus grande échelle confirmeront, ou non, si d'autres personnes atteintes de CMT sont porteuses d'anomalies sur ces gènes.

[A Mitochondrial tRNA Mutation Causes Axonal CMT in a Large Venezuelan Family](#)

A J Fay, Y Garcia , M Margeta *et al*

Ann Neurol . 2020 Jul 26.

[Isoform-specific loss of dystonin causes hereditary motor and sensory neuropathy](#)

William W Motley, Stephan Züchner, Steven S Scherer

Neurol Genet. 2020 Jul 31;6(5):e496.

[Deep geno- and phenotyping in two consanguineous families with CMT2 reveals HADHA as an unusual disease-causing gene and an intronic variant in GDAP1 as an unusual mutation](#)

Marzieh Khani, Hanieh Taheri, Hosein Shamshiri *et al*.

J Neurol. 2020 Sep 8.

[De Novo and Inherited Variants in GBF1 are Associated with Axonal Neuropathy Caused by Golgi Fragmentation](#)

Natalia Mendoza-Ferreira , Mert Karakaya , Nur Cengiz *et al*.

Am J Hum Genet. 2020 Sep 10;S0002-9297(20)30287-1.

[A CADM3 variant causes Charcot-Marie-Tooth disease with marked upper limb involvement.](#)

Rebello AP, Cortese A, Abraham A *et al*.

Brain. 2021 (Mai).144(4):1197-1213.

[Dominant mutations in ITPR3 cause Charcot-Marie-Tooth disease](#)

Julius Rönkkö , Svetlana Molchanova , Anya Revah-Politi *et al*.

Ann Clin Transl Neurol. 2020 Sep 19.



Parfois, plusieurs gènes sont impliqués

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 de séquencer simultanément des dizaines voire des centaines de gènes.

Des techniques d'analyse génétique à grande échelle dont les résultats sont à interpréter avec discernement par des experts

- La grande difficulté de l'utilisation de ces 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**).

- Pour faire la différence entre les deux, les généticiens doivent regarder si, parmi les membres d'une famille, toutes les personnes qui sont atteintes de la maladie présentent le même variant. Ils se réfèrent aussi à la littérature médicale et aux bases de données génétiques (de nombreuses anomalies génétiques y sont décrites) et étudient le gène suspecté en laboratoire (sur des modèles cellulaires ou animaux) pour confirmer si le variant est pathologique ou non.

- L'étude nécessaire de telles corrélations implique une collaboration étroite entre généticiens et cliniciens, qui lors de fréquentes réunions, discutent chaque cas pour établir avec certitude un lien direct entre l'anomalie génétique mise en évidence par NGS et le phénotype clinique.

- Dans un article publié en décembre 2020, des spécialistes français rapportent le cas d'une famille concernée par une forme de CMT axonale sévère dans laquelle l'analyse génétique a mis en évidence trois variants dans trois gènes distincts impliqués dans la CMT (*MFN2*, *MORC2* et *AARS1*). Cette observation constitue un nouvel exemple de la difficulté d'interprétation des résultats des études en NGS mais aussi de la fréquence, certainement sous-estimée, de cas pour lesquels deux, voire trois gènes sont impliqués (digénisme et trigénisme) dans la CMT.

One Multilocus Genomic Variation Is Responsible for a Severe Charcot-Marie-Tooth Axonal Form

F Miressi, C Magdelaine, P Cintas *et al.*
Brain Sci. 2020 (Dec)

- Une publication mexicaine présente, quant à elle, le cas d'un patient présentant une anomalie au niveau des gènes *MFN2* et *GDAP1*.

Clinical and molecular evidence of possible digenic inheritance for MFN2/GDAP1 genes in Charcot-Marie-Tooth disease

Renée Barreda Fierro, Patricia Herrera Mora, Juan Carlos Zenteno *et al.*
Neuromuscul Disord. 2020 Dec;30(12):986-990



Des mécanismes mieux connus

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

Les mitochondries et leurs interactions avec les lysosomes

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 en se déplaçant se répartissent sur toute la longueur de l'axone.

- Une revue de la littérature souligne l'importance de l'atteinte de la mobilité des mitochondries dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth.

Impaired Mitochondrial Mobility in Charcot-Marie-Tooth Disease

Cara R Schiavon, Gerald S Shadel, Uri Manor
Front Cell Dev Biol. 2021 Feb 1;9:624823.

- Les contacts entre mitochondries constituent un mécanisme important pour réguler l'activité des mitochondries. Il est perturbé dans plusieurs formes de CMT axonales.

Deux publications décrivent le rôle de la protéine GDAP1 dans les contacts entre mitochondries ou entre mitochondries et lysosomes (les lysosomes interviennent pour que les mitochondries « se détachent » voire soient dégradées). Ce mécanisme fondamental permet de réguler le transport et la production d'énergie des mitochondries.

Lorsqu'il est perturbé, les déplacements des mitochondries sont réduits et le fonctionnement de l'axone est altéré.

Mitochondria and calcium defects correlate with axonal dysfunction in GDAP1-related Charcot-Marie-Tooth mouse model

Azahara Civera-Tregón, Laura Domínguez, Paula Martínez-Valero *et al.*
Neurobiol Dis. 2021 Feb 11;152:105300.

Mitochondria-lysosome membrane contacts are defective in GDAP1-related Charcot-Marie-Tooth disease

Lara Cantarero, Elena Juárez-Escoto, Azahara Civera-Tregón *et al.*
Hum Mol Genet. 2020 Nov 6;ddaa243.

La régulation de la synthèse de la myéline

Plusieurs publications ont mis en évidence dans des formes de CMT une altération des fonctionnements cellulaires qui empêchent la formation correcte de la gaine de myéline :

- le **fonctionnement des lysosomes** est altéré dans la CMT 1C et la CMT 4J,

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.



- l'**inactivation des gènes** *MTMR13* (CMT 4B2) et *MTMR2* (CMT 4B1) qui stoppe la croissance de la myéline via mTORC1,
 - la **fibuline 5** (CMT 1H) intervient au niveau des cellules souches du nerf périphérique pour réguler l'activité des cellules de Schwann.
 Tous ces mécanismes sont des cibles thérapeutiques potentielles pour améliorer la myélinisation dans la CMT.

A dysfunctional endolysosomal pathway common to two sub-types of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease

James R Edgar, Anita K Ho, Matilde Laurá *et al.*
Acta Neuropathol Commun. 2020 Oct 15;8(1):165.

Rab35-regulated lipid turnover by myotubularins represses mTORC1 activity and controls myelin growth.

Sawade L, Grandi F, Mignanelli M *et al.*
Nat Commun. 2020 Jun 5;11(1):2835.

Dysregulation of myelin synthesis and actomyosin function underlies aberrant myelin in CMT4B1 neuropathy

Marta Guerrero-Valero, Federica Grandi, Silvia Cipriani *et al.*
Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Mar 9;118(10):e2009469118.

Fibulin 5, a human Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells-secreted paracrine factor, attenuates peripheral nervous system myelination defects through the Integrin-RAC1 signaling axis

So Yeon Won, Soojin Kwon, Hui Su Jeong *et al.*
Stem Cells. 2020 Oct 27.

Les aminoacyl-ARNt synthétases dans la CMT

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

- Il y a sans doute un mécanisme pathologique commun dans les CMT liées aux aminoacyl-ARNt synthétases. Celui-ci ne passerait pas par leur fonction classique dans la synthèse protéique.

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

C'est ce que confirme :

- une étude dans la CMT 2W liée à *HARS1*,
- une étude dans la CMT 2N, liée à *AARS1*,
- ainsi qu'une revue de la littérature des publications scientifiques sur le sujet.

Neuropathy-associated histidyl-tRNA synthetase variants attenuate protein synthesis in vitro and disrupt axon outgrowth in developing zebrafish.

Mullen P, Abbott JA, Wellman T *et al.*
FEBS J. 2020 Jun 15. doi: 10.1111/febs.15449.

CMT2N-causing aminoacylation domain mutants enable Nrp1 interaction with AlaRS

Litao Sun, Na Wei, Bernhard Kuhle *et al.*
Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Mar 30;118(13):e2012898118.

Aminoacyl-tRNA synthetases in Charcot-Marie-Tooth disease: a gain or a loss?

Han Zhang, Zhong-Wei Zhou, Litao Sun
J Neurochem. 2020 Nov 25.

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.



Des nouveaux modèles à étudier

Les cellules iPS

Les **cellules souches pluripotentes induites** (cellules iPS) représentent un modèle cellulaire d'intérêt : elles sont capables de s'auto-renouveler indéfiniment en culture et de se différencier en n'importe quelles cellules spécialisées de l'organisme.

Une équipe de chercheurs français du Centre de référence national des neuropathies périphériques rares de Limoges a mis au point une nouvelle approche permettant de créer des cultures de motoneurones à partir de cellules prélevées chez des patients. Ces cellules sont difficiles à étudier en laboratoire car elles ont tendance à dégénérer rapidement.

- Dans un premier temps, à partir d'un prélèvement de peau chez deux patients atteints de CMT liée à *GDAP1*, les chercheurs ont généré des cellules pluripotentes induites (cellules iPS), selon un protocole développé à I-Stem, laboratoire spécialisé sur les cellules souches soutenu par l'AFM-Téléthon. Puis, ils ont mis au point un nouveau protocole qui a permis aux cellules iPS de se différencier en motoneurones.
- Les caractéristiques (morphologiques, électrophysiologiques,...) des motoneurones ainsi obtenus les rendent comparables aux motoneurones des personnes atteintes de CMT, constituant ainsi un bon modèle expérimental de la maladie.
- Alors que le nombre de gènes impliqués dans la CMT ne cesse d'augmenter et que de nouvelles pistes thérapeutiques possibles sont régulièrement découvertes, cette approche pourrait être appliquée à d'autres formes de CMT axonales pour étudier les mécanismes en cause dans l'apparition de la maladie et tester des molécules candidates.

Optimized Protocol to Generate Spinal Motor Neuron Cells from Induced Pluripotent Stem Cells from Charcot Marie Tooth Patients.

Faye PA, Vedrenne N, Miressi F *et al.*
Brain Sci. 2020 Jun 27;10(7). pii: E407.

La levure

- Parmi les autres modèles cellulaires étudiés dans la CMT, une revue de la littérature présente les avantages et les inconvénients de l'utilisation de la levure, un modèle expérimental courant en biologie, pour évaluer rapidement les effets des variants génétiques potentiellement pathogènes.

A Yeast-Based Model for Hereditary Motor and Sensory Neuropathies: A Simple System for Complex, Heterogeneous Diseases.

Rzepnikowska W, Kaminska J, Kabzińska D *et al.*
Int J Mol Sci. 2020 Jun 16;21(12). pii: E4277



Des pistes thérapeutiques à suivre

La thérapie génique

À ses débuts, la thérapie génique classique consistait uniquement à remplacer un gène défectueux en apportant à l'organisme le gène normal. Depuis, les techniques 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.



Un intérêt croissant de l'industrie pharmaceutique

Plusieurs sociétés biopharmaceutiques ont des programmes en cours de développement dans la CMT. Lors du congrès de l'association CMT américaine, neuf projets différents étaient recensés.

- Parmi ceux-ci, un programme utilisant le système CRISPR-cas9 dans les CMT 2A, 2E et 2F, au sein du *Gladstone Institutes* (San Francisco, États-Unis) et avec la collaboration de Jessica Doudna, récompensée du Prix Nobel de chimie pour la découverte de cet outil d'édition génomique.
- La société américano-coréenne *Helixmith* a annoncé par communiqué de presse le lancement d'un essai de phase I/II pour évaluer la sécurité d'utilisation et la tolérance d'Engensis, un produit de thérapie génique étudié dans plusieurs maladies neurodégénératives (neuropathie diabétique, SLA...), chez 12 personnes atteintes de CMT 1A, en Corée du Sud.

WEB [Communiqué de presse - Helixmith.com](https://www.helixmith.com)

Remplacer un gène défectueux

Deux publications récentes ont montré qu'en apportant aux cellules de Schwann une copie thérapeutique du gène défectueux, il est possible de limiter l'atteinte du nerf périphérique et d'améliorer les capacités motrices de souris atteintes de CMT démyélinisante et intermédiaire.

Dans la CMT X1

L'équipe du Dr Kleopa, 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.

- Après des résultats prometteurs dans des souris atteintes de CMT X1, elle l'a amélioré en remplaçant le vecteur lentiviral utilisé par un vecteur de type AAV9, souvent utilisé dans les maladies du système nerveux.

Le système CRISPR/Cas9

permet de réaliser des modifications dans le génome (méthode dite de « gene editing » ou édition du génome). Le principe consiste à cibler une séquence d'ADN ou un gène dans une cellule pour le modifier, le réparer, l'enlever...

Un **vecteur** est un système permettant le transfert de gènes médicaments dans les cellules d'un organisme. Pour avoir un effet, un gène médicament doit accéder au noyau de la cellule, où est situé l'ADN. Il faut donc que le gène médicament traverse plusieurs barrières biologiques pour accéder d'abord à la cellule (en traversant les vaisseaux, les tissus conjonctifs), puis à l'intérieur de la cellule (en traversant la membrane plasmique délimitant la cellule) et enfin au noyau (en traversant la membrane nucléaire). Pour ce faire, le gène médicament est introduit dans un vecteur qui lui



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.

Injecté par voie intrathécale à des souris atteintes de CMT X1, le produit de thérapie génique a amélioré leur force musculaire, pendant au moins 4 mois.

AAV9-mediated Schwann cell-targeted gene therapy rescues a model of demyelinating neuropathy.

Kagiava A, Karaiskos C, Richter J et al.
Gene Ther. 2021 Mar 10

Dans la CMT 4J

Une autre équipe de chercheurs aux États-Unis a développé une approche spécifique à la CMT 4J en associant le gène *FIG4* (impliqué dans cette forme de CMT) à un vecteur AAV 9. Six mois après traitement, les souris modèles de CMT 4J qui ont reçu ce produit par voie intrathécale ont une endurance et une force musculaire comparables aux souris indemnes de la maladie.

AAV9-mediated FIG4 delivery prolongs life span in Charcot Marie Tooth disease type 4J mouse model.

Presa M, Bailey RM, Davis C et al.
J Clin Invest. 2021 Apr

Apporter un gène médicament

Dans la CMT X1

Des chercheurs de l'équipe du Dr Jerry Mendell, très actifs dans la thérapie génique des maladies neuromusculaires, ont développé une approche différente pour la CMT X1.

L'objectif n'est pas d'apporter le gène *Cx32*, mais celui de la neurotrophine 3 codant une protéine qui protège et stimule les cellules de Schwann. Ce gène serait capable de limiter l'atteinte des nerfs périphériques. Il est transporté par un vecteur AAV1.

- Injecté par voie intramusculaire à des souris atteintes de CMT X1, il leur a permis de conserver de bonnes capacités de marche et d'équilibre pendant au moins 6 mois.
- Cette approche pourrait être utilisée dans plusieurs formes de CMT avec une atteinte des cellules de Schwann (formes démyélinisantes et intermédiaires). Un essai clinique est prévu dans la CMT 1A aux États-Unis, mais son démarrage a été retardé par des difficultés pour produire le produit de thérapie génique.

AAV1.NT-3 gene therapy for X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1.

Ozes B, Myers M, Moss K et al.
Gene Ther. 2021 Feb

Apporter un ARN interférent

Une autre approche de thérapie génique consiste à apporter un « ARN médicament ». L'objectif n'est pas de remplacer un gène défectueux, mais de diminuer la fabrication d'une protéine devenue toxique suite à une anomalie génétique.

En fonction de sa taille et de sa composition chimique, les chercheurs distinguent les petits ARN interférent (*small interfering RNA* en anglais, ou siRNA), les micro-ARN, les petits ARN en épingle à cheveux (*short hairpin RNA* ou shRNA).

Avec un vecteur chimique

Des chercheurs français ont développé une approche reposant sur des petits ARN interférents pour diminuer la fabrication de la protéine PMP22. Pour les protéger et permettre qu'ils pénètrent jusqu'à l'intérieur du nerf

L'**ARN messager** est une réplique d'une région d'ADN correspondant à un gène, qui sert de modèle à la synthèse d'une protéine. Il est constitué d'un enchaînement de nucléotides qui détermine la séquence en acides aminés de la protéine, c'est-à-dire la composition et la structure de cette protéine.



périphérique, ces petits ARN interférents ont été associés à des molécules de squalène, un lipide naturel déjà présents dans plusieurs médicaments.

- Le produit a été injecté en intraveineux (5 injections réparties sur 20 jours) à des souris présentant une forme modérée ou sévère de CMT 1A. Après le traitement, les souris avaient retrouvé une force musculaire et une mobilité normale. Ces effets bénéfiques ont duré au moins 3 semaines, aux termes desquels le traitement a pu être répété si besoin.
- Des analyses plus approfondies ont confirmé que le produit agit bien en diminuant la fabrication de PMP22 et en rétablissant une activité normale des nerfs périphériques.

[Squalenoyl siRNA PMP22 nanoparticles are effective in treating mouse models of Charcot-Marie-Tooth disease type 1 A](#)

Suzan Boutary, Marie Caillaud, Mévidette El Madani *et al.*
Commun Biol 4, 317 (mars 2021).

Avec un vecteur viral

Des chercheurs de l'Université de Montpellier, en collaboration avec I-Stem, ont injecté dans le nerf sciatique de rats atteints de CMT1A un vecteur de type AAV dans lequel ils avaient inséré le gène d'un ARN interférent ciblant PMP22.

- Chez les rats traités, ils ont pu observer une amélioration de la structure de la gaine de myéline et des vitesses de conduction nerveuses. Une seule injection du produit a permis aux rats de retrouver pendant un an une force musculaire, une agilité et une endurance plus importantes que chez les rats non traités.

[AAV2/9-mediated silencing of PMP22 prevents the development of pathological features in a rat model of Charcot-Marie-Tooth disease 1 A](#)

Benoit Gautier, Helene Hajjar, Sylvia Soares *et al.*
Nature Communications volume 12, Article number: 2356 (2021)

- Une équipe a évalué un ARN interférent anti-myostatine inséré dans un vecteur de type lentivirus. Injecté dans des muscles de souris atteintes de CMT1A, il a entraîné une augmentation de la masse, du volume et de la force musculaires ainsi qu'une amélioration de la locomotion

[Short hairpin RNA treatment improves gait in a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A](#)

Hyun Myung Doo, Young Bin Hong, Jiyou Han *et al.*
Mol Med Rep. 2020 Dec;22(6):4947-4955.



Bloquer la myostatine

Pour augmenter la taille et la force des fibres musculaires, une piste thérapeutique étudiée dans de nombreuses maladies neuromusculaires consiste à éteindre les effets de la myostatine, un inhibiteur naturel de la croissance musculaire.

- Même si de nombreuses étapes sont encore nécessaires pour perfectionner les produits de thérapie génique et s'assurer de leur innocuité avant que ces approches puissent être appliquées chez l'être humain, ces travaux apportent un argument supplémentaire en faveur de la thérapie génique dans la CMT.



Les inhibiteurs de l'histone-désacétylase HDAC6

Dans la CMT 2A

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

Le saviez-vous ?

L'acétylation des microtubules

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

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

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

En bloquant l'action de l'histone désacétylase HDAC6, les inhibiteurs d'HDAC6 entraînent une meilleure acétylation des microtubules et favorisent un bon trafic mitochondrial. Ils sont étudiés dans des formes axonales de CMT.

- Un inhibiteur-HDAC6, le **SW-100**, a amélioré la force musculaire et la coordination motrice et diminué les douleurs d'une souris modèle de CMT 2A.

Le traitement est efficace qu'il soit débuté chez des souris jeunes avant l'apparition des premiers symptômes ou sur des souris plus âgées, chez qui les atteintes motrices sont déjà installées.

HDAC6 inhibition promotes α -tubulin acetylation and ameliorates CMT2A peripheral neuropathy in mice.

Picci C, Wong VSC, Costa CJ *et al.*
Exp Neurol. 2020 (Mars)

- La composition chimique du SW-100 a été améliorée pour augmenter sa stabilité et son affinité pour HDAC6.

Injectée à des souris atteintes de CMT 2A, la nouvelle molécule, le **SW-101**, s'est montrée efficace pour réduire les symptômes de la maladie.

Tetrahydroquinoline-Capped Histone Deacetylase 6 Inhibitor SW-101 Ameliorates Pathological Phenotypes in a Charcot-Marie-Tooth Type 2A Mouse Model

Sida Shen, Cristina Picci, Kseniya Ustinova *et al.*
J Med Chem. 2021 Apr 8.

Dans la CMT 1A

Des chercheurs coréens ont évalué le CKD-504, un inhibiteur de l'HDAC6, dans des modèles cellulaires et animaux de CMT 1A.

- Injecté à des cellules prélevées chez des personnes atteintes de CMT 1A, le CKD-504 diminue la quantité de protéine PMP22 et augmente la myélinisation. Ce résultat est confirmé lorsque le produit est administré à des souris atteintes de CMT 1A : elles ont une meilleure force musculaire et de meilleures performances d'endurance et d'équilibre que les souris qui n'ont pas reçu le CKD-504.
- Des études toxicologiques préalables n'ont pas trouvé de toxicité du CKD-504 au niveau génétique.
- Une étude chez des volontaires sains est actuellement en cours afin de vérifier que le produit est sans danger chez l'Homme avant de pouvoir envisager de tester son efficacité chez des personnes malades.



A novel histone deacetylase 6 inhibitor improves myelination of Schwann cells in a model of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A.

Ha N, Choi YI, Jung N *et al.*
Br J Pharmacol. 2020 Nov



L'histone désacétylase HDAC6

En plus de son action sur les microtubules, l'HDAC6 coordonne les mécanismes de protection des cellules en réponse à une accumulation toxique d'agrégats protéiques. Cela en fait est une cible thérapeutique d'intérêt dans plusieurs maladies neurodégénératives.

Les activateurs de la mitofusine

Des chercheurs ont évalué dans la CMT 2A, liée à la mitofusine 2, une nouvelle classe de molécules : les activateurs de la mitofusine.

- Injectée à des cellules prélevées chez des personnes atteintes de CMT 2A, une petite molécule, la MiM111, a amélioré la structure et la mobilité des mitochondries.
- La MiM111 a stimulé la croissance des axones et réduit la fonte musculaire de souris atteintes de CMT 2A, à qui elle avait été administrée.

Burst mitofusin activation reverses neuromuscular dysfunction in murine CMT2A

Franco A, Dang X, Walton EK *et al.*
Elife. 2020 Oct 19;9:e61119.

Réduire le stress oxydatif

Le saviez-vous ?

Le stress oxydatif

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

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

- Injectée à des cellules de Schwann modèles de CMT1A, Nano-Cur a diminué le stress oxydatif et a amélioré le fonctionnement des mitochondries.
- Administré à des rats atteints de CMT1A pendant 8 semaines, le traitement a amélioré la myélinisation des nerfs périphérique, entraînant une augmentation de la force musculaire et de l'équilibre et une amélioration de la sensibilité.

Curcumin-cyclodextrin/cellulose Nanocrystals Improve the Phenotype of Charcot-Marie-Tooth-1A Transgenic Rats Through the Reduction of Oxidative Stress

Martial Caillaud , Zeina Msheik , Gautier M-A Ndong-Ntoutoume *et al.*
Free Radic Biol Med. 2020 Sep 24;S0891-5849(20)31263-6.



Des essais cliniques

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

Le PXT3003 dans la CMT1A

Le PXT3003 est un candidat-médicament qui a été évalué auprès de 235 personnes atteintes de maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A) pendant 15 mois. Cet essai de phase III, appelé PLEO-CMT, a démarré en décembre 2015 en France, en Europe, au Canada et aux États-Unis. Ses résultats préliminaires ont été annoncés en octobre 2018. Les données brutes de l'essai ont été mises en ligne en février 2020 sur le site *ClinicalTrials.gov*

WEB <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02579759>

*Un **médicament orphelin** est un médicament développé pour le traitement d'une maladie dite orpheline, c'est-à-dire une maladie rare. Cette désignation s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait leur preuve d'efficacité) dans le but d'inciter les entreprises pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments à destination des patients atteints de maladies rares grâce à des mesures économiques et méthodologiques facilitant les différentes étapes du développement d'un médicament.*

WEB www.eurordis.org/fr >

*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.*



Le PXT 3003 un candidat médicament issu de 10 ans de recherche

Le PXT 3003 est composé d'une association à faibles doses de molécules déjà disponibles dans le commerce (baclofène, naltrexone et sorbitol). On parle de pléo-médicament.

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

Une première analyse des résultats de l'essai PLEO CMT

Les résultats préliminaires de l'essai annoncés par communiqué de presse montrent :

- une diminution moyenne statistiquement significative du score *ONLS* (*Overall Neuropathy Limitations Scale*) de 0,4 point chez les personnes traitées avec la dose la plus élevée par rapport à celles sous placebo ;
- **une réduction statistiquement significative de 0,5 seconde au test chronométré de marche sur 10 mètres** pour les personnes ayant reçu la dose la plus élevée par rapport à celles sous placebo ;
- **une bonne tolérance au traitement.**

Les résultats de cet essai seront publiés dans une revue scientifique afin d'en informer la communauté scientifique et médicale.

« Pharnext annonce les résultats positifs de l'essai pivot de Phase 3 de PXT3003 pour le traitement de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A »

Pharnext, *Communiqué de presse du 16 octobre 2018*

Un nouvel essai international

S'appuyant sur ces résultats, la société Pharnext a échangé avec les autorités de santé européennes et américaines en vue de déposer, à terme, un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis et en Europe. Lors des discussions, la FDA, l'agence américaine, a recommandé de conduire une nouvelle étude de phase III, des problèmes de stabilité du PXT3003 ayant perturbé le déroulé de l'essai PLEO-CMT.




- Suite à ces recommandations, Pharnext a mis en place un nouvel essai de phase III démarré en 2021 (d'abord aux États-Unis au mois de mars et en France en juillet).

Entre temps, la fabrication et le conditionnement du PXT 3003 ont été modifiés.

Pharnext apporte une mise à jour réglementaire et clinique sur la prochaine étude de Phase III de PXT3003 dans le traitement de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A

Pharnext, Communiqué de presse du 10 juin 2020.


Essai PREMIER




**En France
et à l'étranger**




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



Recrutement en cours



15 mois de suivi



Mars 2021 – Mars 2024

NCT04762758

- Si les résultats de cet essai sont concluants, la société pourra constituer un dossier de demande 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 CMT1A : 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...

La phase d'extension de l'essai PLEO-CMT se poursuit


Après l'essai de phase III du PXT 3003 dans lequel 323 patients avaient été inclus, 187 ont participé à une extension d'une durée d'au moins 9 mois.

- Les résultats d'une première analyse des données de 185 d'entre eux ont été annoncés en janvier 2020. Ils suggèrent une innocuité durable de PXT 3003 chez les patients CMT1A au cours des 25 mois d'essais. L'analyse du score ONLS est en faveur d'un effet bénéfique potentiel à long terme du PXT 3003 chez les patients CMT 1A.


Pharnext annonce des résultats encourageants de l'étude d'extension de Phase 3 en ouvert de PXT3003 dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A)

Pharnext, Communiqué de presse du 6 janvier 2020


Extension de l'essai PLEO-CMT




**En France
et à l'étranger**




187 participants (16 à 65 ans)



Recrutement terminé



9 mois de suivi



Mars 2017 – Déc. 2024

NCT03023540



L'IFB-088 dans la CMT 1A

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

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

[InFlectis BioScience Announces Successful Completion of Phase 1 Clinical Trial of Oral IFB-088](#)

InFlectis BioScienc, Communiqué de presse du 7 janvier 2020

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

Mécanisme d'action

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

- L'IFB-088 agit au niveau des cellules malades pour ralentir leur synthèse protéique. Les protéines mal repliées, moins nombreuses, peuvent alors être prises en charge par les mécanismes naturels de compensation de la cellule (correction de leur repliement ou dégradation).
- Des travaux précliniques ont montré que l'administration de l'IFB-088 à des souris modèles de CMT1A ou de CMT1B restaure leurs fonctions motrices.

Une désignation de médicament orphelin

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

Apporter le gène de la neurotrophine 3 par thérapie génique 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.

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. Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.

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

- Pour contourner cette difficulté, une piste consiste à apporter le gène de la neurotrophine 3 par thérapie génique à l'aide d'un 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 40 semaines) a été démontrée dans une souris modèle de CMT1A. Le taux sanguin de



neurotrophine 3 obtenu a été suffisant pour améliorer la fonction tissulaire des nerfs périphériques ainsi que la fonction motrice des souris.


Gene therapy to promote regeneration in Charcot-Marie-Tooth disease.

Sahenk Z, Ozes B.


Brain Res. 2019 (Oct)

- Un essai de thérapie génique avec le gène de la neurotrophine devrait démarrer aux États-Unis, en août 2021, chez 3 personnes atteintes de CMT1A. Du fait de difficultés pour produire le vecteur de thérapie génique, son démarrage est retardé et l'essai est suspendu.


Essai de phase I/II dans la CMT1A




Aux États-Unis




3 participants (18 à 35 ans)



Essai suspendu



2 ans de suivi



Août 2021 – Juil. 2023

NCT03520751



- Pour en savoir plus sur la recherche dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth, vous pouvez consulter le *Zoom sur... la recherche dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth* qui présente une synthèse des connaissances médico-scientifiques dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth : À quoi est-elle due ? Que sait-on des mécanismes en jeu ? Quelles sont les pistes thérapeutiques explorées ? Y a-t-il des essais cliniques ? Comment est organisée la recherche ? Comment participer à la recherche ?

➤➤ [Zoom sur... la recherche dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth](#)

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

WEB www.afm-telathon.fr > Voir toutes les actus > Maladies