

SAVOIR &  
COMPRENDRE

AVANCÉES  
DE LA  
RECHERCHE



# AVANCÉES dans la maladie de Charcot- Marie-Tooth

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

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

Cette atteinte entraîne principalement un manque de force musculaire, des troubles de la sensibilité des pieds et des mains 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 2018, présente les actualités de la recherche dans 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](http://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

<b>Des évènements médico-scientifiques.....</b>	<b>5</b>
Congrès international de la <i>World Muscle Society</i> .....	5
Journée de la SFNP.....	5
Congrès national de l'association CMT-France.....	6
Conférence de la <i>Charcot-Marie-Tooth Association</i> .....	6
Réunion de recherche translationnelle sur les neuropathies périphériques.....	6
Congrès de la " <i>Peripheral Nerve Society</i> " .....	6
<b>Des bases de données.....</b>	<b>7</b>
Une base de données française.....	7
Une base de données internationale .....	7
<b>Une histoire naturelle chez les moins de 20 ans.....</b>	<b>7</b>
<b>Des essais cliniques .....</b>	<b>8</b>
Le PXT3003 dans la CMT1A .....	8
Arrêt de l'essai UPACOMT dans la CMT1A .....	9
La mexilétine dans la CMT1A .....	9
Apporter le gène de la neurotrophine 3 par thérapie génique dans la CMT1A.....	10
La mélatonine dans la CMT1A .....	10
L'IFB-088 dans la CMT1A .....	11
L'ACE-083 dans la CMT1 ou la CMTX.....	11
Le FLX-787 dans la CMT .....	11
L'exercice de résistance progressive dans la CMT .....	12
<b>D'autres avancées médico-scientifiques.....</b>	<b>13</b>
De nouveaux gènes identifiés .....	13
De nouveaux marqueurs biologiques.....	13
Un nouveau modèle de souris de CMT2Q.....	14
Des pistes thérapeutiques .....	14
Des oligonucléotides antisens dans la CMT1A.....	14
Des inhibiteurs d'histone déacétylase dans la CMT2D.....	14
La thérapie génique dans la CMTX1 .....	15
Agir sur la mitofusine dans la CMT2A.....	15
Pour une évolution de la classification des CMT .....	16

\*  
\*       \*  
\*



La maladie de Charcot-Marie-Tooth 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. C'est une maladie qui touche le nerf périphérique.

Ces 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.

La maladie de Charcot-Marie-Tooth est une maladie génétique héréditaire (il existe toutefois aussi des formes sporadiques). Des anomalies génétiques conduisent généralement à un déficit ou à une altération d'une protéine impliquée dans le fonctionnement des nerfs périphériques.

Il en résulte une atteinte de la gaine qui entoure les axones du nerf, la myéline (formes démyélinisantes ou « dysmyélinisantes », si l'on prend en compte le fait que les anomalies génétiques induisent une myéline anormale) ou de l'axone lui-même (formes axonales).

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.

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

**Formes axonales :**  
atteinte de l'axone.  
Vitesse de conduction nerveuse (VCN) > 40 m/s.

**Formes démyélinisantes :**  
atteinte de la myéline.  
Vitesse de conduction nerveuse (VCN) < 35 m/s.

**Formes intermédiaires :** atteinte de la myéline et de l'axone.  
25 m/s < Vitesse de conduction nerveuse (VCN) < 45 m/s.

**axone**

**cellule de Schwann**

**La maladie de Charcot-Marie-Tooth est due à une atteinte des nerfs périphériques, qui relient la moelle épinière au muscle.**

*L'axone est un prolongement qui émerge du corps cellulaire du neurone. Il conduit l'influx nerveux sous la forme de signaux électriques. Selon la vitesse de propagation de l'influx nerveux le long de l'axone (vitesses de conduction nerveuse ou VCN), les médecins font la distinction entre les formes axonales, les formes démyélinisantes et les formes intermédiaires de la maladie de Charcot-Marie-Tooth.*



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 soixante-dix 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 génétique touchant la fabrication d'une protéine.
- 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. Des experts travaillent à faire évoluer cette classification afin de la rendre plus « accessible aux malades et aux soignants ».



**Les gènes altérés dans les maladies de Charcot-Marie-Tooth  
codent des protéines impliquées dans différentes fonctions cellulaires**

**Composants de la myéline :**

- PMP22 (CMT1A, CMT1E),
- MPZ (CMT1B, CMT2I, CMT2J, CMT4E, DI-CMTD),
- SH3TC2 (CMT4C),
- PRX (CMT4F),
- GJB1 ou Cx32 (CMTX1).

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

- EGR2 (CMT1D, CMT4E, CMT2),
- MED25 (CMT2B2).

**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 (trafic intracellulaire) :**

- LITAF (CMT1C),
- TFG (CMT2),
- GAN (CMT2),
- KIF1B (CMT2A1),
- RAB7 (CMT2B),
- NEFL (CMT2E, CMT1F, DI-CMTG),
- 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),
- DNAH10 (CMT intermédiaire).

**Autres gènes :**

- FBLN5 (CMT1),
- ARHGEF10 (CMT1),
- HINT1 (CMT2),
- PNKP (CMT2),
- DGTA2 (CMT2),
- LMNA (CMT2B1),
- TRPV4 (CMT2Q),
- LRSAM1 (CMT2P),
- TRIM2 (CMT2R),
- IGHMBP2 (CMT2S),
- DNAJB2 (CMT2T),
- NAGLU (CMT2V),
- VCP (CMT2Y),
- MORC2 (CMT2Z),
- ATP1A1 (CMT2),
- SACS (CMT2),
- CTDSP1 (CMT4),
- HK1 (CMT4G),
- PRPS1 (CMTX5),
- INF2 (DI-CMTE),
- GNB4 (DI-CMTF),
- MME (CMT intermédiaire),
- LRIG3 (CMT intermédiaire),
- MYO1A (CMT intermédiaire).

## Des événements médico-scientifiques

La thématique de la maladie de Charcot-Marie-Tooth est régulièrement abordée dans les congrès internationaux consacrés aux maladies neuromusculaires et plus spécifiquement aux neuropathies périphériques.

### Congrès international de la *World Muscle Society*

Le Congrès international de la *World Muscle Society* (WMS) est un congrès annuel de référence sur les maladies neuromusculaires.

La thématique de la maladie de Charcot-Marie-Tooth a fait l'objet de plusieurs posters lors de sa 22<sup>ème</sup> édition (WMS 2017) qui s'est déroulée à Saint Malo, du 3 au 7 octobre 2017.

### Journée de la SFNP

Les 22<sup>èmes</sup> journées de la Société française du nerf périphérique (SFNP) ont eu lieu les 26 et 27 janvier 2018 à l'Institut Pasteur (Paris). Elles ont été l'occasion d'échanger sur les avancées concernant les maladies du système nerveux périphérique. Plusieurs sessions ont été plus particulièrement consacrées à la CMT.



### Congrès national de l'association CMT-France

Le 24 mars dernier s'est tenu à Saint-Étienne le 28<sup>ème</sup> congrès national de l'association CMT-France. Plus de 200 personnes étaient présentes, dont des médecins particulièrement impliqués dans la CMT. Il a permis de faire un point sur la recherche dans la CMT, en particulier en matière de diagnostic et d'essais cliniques.

Près de 70 gènes différents impliqués dans cette maladie ont déjà été identifiés, tandis que de nombreux gènes en cause restent encore à découvrir. Le développement des nouvelles techniques de séquençage de l'ADN, le déploiement de la base de données développée par la Société francophone du nerf périphérique et des actions dédiées, mises en place par les centres de références dans le cadre de la filière FILNEMUS contribuent à réduire l'errance diagnostique en améliorant le diagnostic génétique des personnes atteintes de CMT.

### Conférence de la *Charcot-Marie-Tooth Association*

Une conférence pour les patients et leur famille organisée par la *Charcot-Marie-Tooth Association* a eu lieu le 16 juin 2018 à New-York (États-Unis). Elle a permis de faire un point sur les avancées de la recherche tant d'un point de vue clinique (outils d'évaluation pour les essais cliniques, orthèses, atteinte des mains...) que scientifique (tests génétique et diagnostic...).

### Réunion de recherche translationnelle sur les neuropathies périphériques

La 6<sup>ème</sup> Réunion de recherche translationnelle sur les neuropathies périphériques, organisée par le centre de référence de Limoges, le 28 juin à l'Institut de Myologie (Paris) a été consacrée aux « Canalopathies dans la neurologie », (c'est-à-dire aux maladies dues à des anomalies dans les canaux ioniques). Une session a été consacrée à la thérapie génique dans la CMT1A.

### Congrès de la "*Peripheral Nerve Society*"

Le congrès biennal de la « *Peripheral Nerve Society* » inclut un meeting sur la CMT. La prochaine édition se déroulera du 22 au 25 juillet 2018 à Baltimore (États-Unis) et sera l'occasion de discuter des dernières avancées dans les neuropathies périphériques.



## Des bases de données

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

### Une base de données française

<b>Base de données neuropathies périphériques</b> Recueillir les données génétiques et cliniques de toutes les formes de neuropathies périphériques (Promoteur : Société Francophone du Nerf Périphérique)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	France	2015
En avril 2018 : plus de 400 patients atteints de neuropathie périphérique ont été inclus.		
<b>WEB</b> <a href="http://www.afm-téléthon.fr/base-donnees-neuropathies-peripheriques-100538">www.afm-téléthon.fr/base-donnees-neuropathies-peripheriques-100538</a>		

### Une base de données internationale

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

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

### Une histoire naturelle chez les moins de 20 ans

Une étude a été conduite en Australie dans le but de caractériser la sévérité de différentes formes de CMT chez des enfants et jeunes adultes atteints d'une CMT, âgés de 3 à 20 ans, à l'aide d'une échelle fonctionnelle motrice pédiatrique spécifique de la CMT, le *CMT Pediatric Scale (CMTPedS)*.

▪ Dans cette étude, la forme la plus fréquente est la CMT1A (48,5%) suivie par la CMT2A (6%), la CMT1B (2,9%), la CMT4C (2,5%) et la CMTX1 (1,9%). Les symptômes les plus fréquents sont une instabilité de cheville (52,3%), des chutes (42,3%) et une faiblesse des mains (41,5%).

L'atteinte fonctionnelle, mesurée par la *CMTPedS*, est moins sévère chez les jeunes présentant une CMT1A ou une CMTX1 que chez ceux présentant une CMT1B, une CMT2A ou une CMT4C.

#### Natural history of Charcot-Marie-Tooth disease during childhood.

Cornett KMD, Menezes MP, Shy RR, Moroni I, Pagliano E, Pareyson D, Estilow T, Yum SW, Bhandari T, Muntoni F, Laura M, Reilly MM, Finkel RS, Eichinger KJ, Herrmann DN, Bray P, Halaki M, Shy ME, Burns J; CMTPedS Study Group.  
*Ann Neurol*, 2017 (Sept).

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.

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





## 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 composé d'une association, à faibles doses, de trois produits déjà commercialisés : le baclofène, le naltrexone et le sorbitol.

- Des travaux soutenus par l'AFM-Téléthon ont montré chez des rats modèles de CMT1A que le PXT3003 diminue la production de la protéine PMP22 et améliore les signes de la maladie.
- Un essai de phase II auprès de 80 personnes atteintes de CMT1A a déjà montré une bonne tolérance du candidat-médicament et une amélioration de certains paramètres fonctionnels et électrophysiologiques après un an de traitement avec la dose la plus forte testée.

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

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

- Un nouvel essai de phase III sur un plus grand nombre de sujets est en cours pour confirmer la sécurité d'utilisation et évaluer l'efficacité du PXT3003 dans la CMT1A à plus long terme. Il est suivi d'une extension jusqu'à 24 mois au cours de laquelle tous les participants reçoivent du PXT3003.

<b>Essai de phase III dans la CMT1A : essai PLEO-CMT</b> Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité du PXT3003 (Promoteur : Pharnext)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé. Essai en cours	323 (16 à 65 ans)	France, Allemagne, Belgique, Canada, Espagne, États-Unis, Pays-Bas, Royaume-Uni	15 mois	Décembre 2015 – Décembre 2018

<b>Extension de l'essai PLEO-CMT</b> Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité du PXT3003 (Promoteur : Pharnext)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	323 (16 à 65 ans)	France, Allemagne, Belgique, Canada, Espagne, États-Unis, Pays-Bas, Royaume-Uni	9 ou 24 mois	Mars 2017 – Octobre 2019

**WEB** [www.afm-telethon.fr/essai-pleo-cmt-pxt3003-dans-cmt-1a-6378](http://www.afm-telethon.fr/essai-pleo-cmt-pxt3003-dans-cmt-1a-6378)





## Arrêt de l'essai UPACOMT dans la CMT1A

L'acétate d'ulipristal est un médicament hormonal, développé par la société HRA Pharma et déjà commercialisé pour d'autres indications. Il appartient à la famille des anti-progestérones, qui représentent une des pistes thérapeutiques à l'étude dans la CMT1A : chez le rat modèle de CMT1A, les anti-progestérones améliorent les symptômes de la maladie et réduisent les anomalies de la myéline (diminution de PMP22) observées dans la CMT1A. Démarré en octobre 2015, l'essai UPACOMT, visant à évaluer les effets de l'acétate d'ulipristal dans la CMT1A, a été arrêté prématurément en novembre 2017 suite à la survenue, en-dehors de cet essai, de quatre signalements européens d'atteintes hépatiques graves chez des patientes traitées par acétate d'ulipristal.

Ces événements ont conduit l'Agence européenne des médicaments (EMA) à engager une réévaluation du rapport bénéfice/risque du médicament Esmya® (acétate d'ulipristal) utilisé dans le traitement des fibromes utérins (tumeurs non cancéreuses de l'utérus), et à suspendre l'initiation et le renouvellement d'un traitement par acétate d'ulipristal chez de nouvelles patientes.

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

Essai de phase II dans la CMT1A : essai UPACOMT				
Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'acétate d'ulipristal chez des hommes atteints de CMT1A				
(Promoteur : CHU de Strasbourg)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai arrêté	23 sur 45 prévus (18 à 70 ans)	France	1 an	Oct. 2015 – Nov. 2017

**WEB** [www.afm-telathon.fr/essai-acetate-ulipristal-dans-cmt-1a-6639](http://www.afm-telathon.fr/essai-acetate-ulipristal-dans-cmt-1a-6639)

## La mexilétine dans la CMT1A

Les crampes musculaires sont fréquentes dans la CMT1A et ont des répercussions la qualité de vie.

La mexilétine est agent bloquant du canal sodium, utilisé en cardiologie, qui pourrait être efficace sur les crampes musculaires.

Essai de phase II dans la CMT1A				
Évaluer les effets de la mexilétine sur les crampes musculaires dans la CMT1A				
(Promoteur : University of Rochester)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé. Données en cours d'analyse	4 (plus de 18 ans)	États-Unis	Court terme	Septembre 2015 – Décembre 2016

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

[➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.](#)



## Apporter le gène de la neurotrophine 3 par thérapie génique dans la CMT1A

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

- Dans des souris modèles de CMT1A, l'administration de neurotrophine 3 augmente la régénération des axones. Chez l'homme, elle s'est montrée moins efficace du fait de sa dégradation rapide dans le sang.
- Pour contourner cette difficulté, une piste consiste à apporter le gène de la neurotrophine 3 par thérapie génique à l'aide d'un vecteur virus adéno-associé (AAV) afin qu'elle soit secrétée plus durablement dans l'organisme. L'efficacité de cette méthode à long terme (au moins 40 semaines) a été démontrée dans une souris modèle de CMT1A. Le taux sanguin de neurotrophine 3 obtenu a été suffisant pour améliorer la fonction tissulaire des nerfs périphériques ainsi que la fonction motrice des souris. Ces améliorations ont concerné aussi bien la patte où a eu lieu l'injection que le membre opposé qui n'a pas reçu d'injection.

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

*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.*

*Un essai de phase I/II vise à évaluer la faisabilité, la tolérance et si possible l'efficacité d'un traitement en cours d'évaluation chez l'homme.*

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

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

## La mélatonine dans la CMT1A

- Dans un article publié en octobre 2017, une équipe espagnole montre que les personnes atteintes de maladie de CMT1A présentent une inflammation chronique et un stress oxydatif élevé. C'est pourquoi elle a évalué les effets de la mélatonine, une hormone aux propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires, pendant 6 mois chez 3 personnes atteintes de CMT1A, âgées de 8 à 10 ans.

En mesurant le taux de marqueurs du stress oxydatif et celui de molécules pro-inflammatoires, elle a observé que la mélatonine entraîne **des effets bénéfiques** en réduisant le stress oxydatif et l'inflammation.

Des études à plus grande échelle et à plus long terme sont toutefois nécessaires pour évaluer les effets de la mélatonine dans la CMT1A, notamment sur la dégénérescence neuronale.

**Melatonin Treatment Reduces Oxidative Damage and Normalizes Plasma Pro-Inflammatory Cytokines in Patients Suffering from Charcot-Marie-Tooth Neuropathy: A Pilot Study in Three Children.**

Chahbouni M, López MDS, Molina-Carballo A, de Haro T, Muñoz-Hoyos A, Fernández-Ortiz M, Guerra-Librero A, Acuña-Castroviejo D. *Molecules*. 2017 (Oct).



### L'IFB-088 dans la CMT1A

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

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

**Communiqué de presse d'Infectis Bioscience du 22 mai 2018** « *Infectis BioScience IFB-088 enters phase-1 clinical trial* »

### L'ACE-083 dans la CMT1 ou la CMTX

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

- Des résultats préliminaires d'un essai de l'ACE-083 chez des volontaires sains ont montré une bonne tolérance du produit et une augmentation du volume musculaire proportionnelle à la dose.
- Un essai de phase II de l'ACE-083 dans la CMT1 ou la CMTX est en cours de recrutement aux États-Unis.

Essai de phase II				
Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et le devenir dans l'organisme (pharmacocinétique) de l'ACE-083 dans la CMT1 ou la CMTX (Promoteur : <i>Acceleron Pharma</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	42 (plus de 18 ans)	États-Unis	141 jours	Juillet 2017 – Juillet 2019

### Le FLX-787 dans la CMT

Le FLX-787 est un composé qui vise à réduire la fréquence et la sévérité des crampes musculaires dans les maladies neurologiques.

*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 et laissées pour compte grâce à des mesures économiques et méthodologiques facilitant les différentes étapes du développement d'un médicament.*

**WEB** [> www.eurordis.org/fr >](http://www.eurordis.org/fr)  
Médicaments orphelins

*Au cours d'un essai clinique de phase II, un médicament, dont il a été montré au préalable qu'il était bien toléré (au cours d'un essai de phase I) est administré à un groupe de malades dans le but de déterminer l'efficacité thérapeutique, les doses optimales et la sécurité du traitement (Quels sont le mode d'administration et la dose maximale tolérée ?).*

**>> Essais cliniques et maladies neuromusculaires**, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.



- Un essai de phase II évaluant les effets d'une prise orale de FLX-787 pendant un mois chez 120 adultes atteints de CMT a démarré aux États-Unis.

<b>Essai de phase II</b> Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité du FLX-787 sur les crampes musculaires dans la CMT (Promoteur : FLX Pharma)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	120 (plus de 18 ans)	États-Unis	28 jours	Octobre 2017 – Août 2018

### L'exercice de résistance progressive dans la CMT

Un essai randomisé, en double aveugle, contre une procédure factice (l'équivalent du placebo des essais de pharmacologie) de l'exercice de résistance progressive a été mené chez 60 enfants atteints de CMT, âgés de 6 à 17 ans et présentant une faiblesse des muscles releveurs du pied qui permettent la dorsiflexion du pied. Ce programme d'entraînement de résistance d'une durée de 6 mois, 3 fois par semaine, a permis de **diminuer la faiblesse de la dorsiflexion du pied.**

#### *Safety and efficacy of progressive resistance exercise for Charcot-Marie-Tooth disease in children: a randomised, double-blind, sham-controlled trial*

J Burns, AD Sman, KMD Cornett, E Wojciechowski, T Walker, MP Menezes, MR Mandarakas, KJ Rose, P Bray, H Sampaio, M Farrar, KM Refshauge, J Raymond, for the FAST Study Group  
*The Lancet. 2017 (Oct).*



## D'autres avancées médico-scientifiques

### De nouveaux gènes identifiés

Ces dernières années, de nouvelles techniques de diagnostic génétiques ont été mises au point. Ces techniques de séquençage dites de nouvelle génération permettent de séquencer simultanément des centaines de gènes, voir l'exome ou le génome entier.

- Ces techniques ont permis d'identifier deux nouveaux gènes dans une forme de CMT : **le gène SACS** chez deux hommes brésiliens présentant une forme axonale de CMT à début précoce et **le gène ATP1A1** qui chez 7 familles (Australie, états-unis, Italie, Corée, République Tchèque) atteintes d'une CMT2 de transmission autosomique dominante.

Les travaux sur la découverte de nouveaux gènes impliqués dans les CMT ont été publiés. Cependant, ces gènes n'ont parfois été identifiés que chez un très petit nombre de personnes ou de familles nécessitant que leur implication soit confirmée chez d'autres personnes atteintes de CMT.

#### Early-onset axonal Charcot-Marie-Tooth disease due to SACS mutation.

Souza PVS, Bortholin T, Naylor FGM, Pinto WBVR, Oliveira ASB.  
*Neuromuscul Disord.* 2018 (Fév).

#### Mutations in ATP1A1 Cause Dominant Charcot-Marie-Tooth Type 2.

Lassuthova P, Rebelo AP, Ravenscroft G, Lamont PJ, Davis MR, Manganeli F, Feely SM, Bacon C, Brožková DŠ, Haberlova J, Mazanec R, Tao F, Saghira C, Abreu L, Courel S, Powell E, Buglo E, Bis DM, Baxter MF, Ong RW, Marns L, Lee YC, Bai Y, Isom DG, Barro-Soria R, Chung KW, Scherer SS, Larsson HP, Laing NG, Choi BO, Seeman P, Shy ME, Santoro L, Zuchner S.  
*Am J Hum Genet.*, 2018 (Mars).

### De nouveaux marqueurs biologiques

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

- Une collaboration internationale impliquant l'Institut de Myologie (Paris) a cherché à identifier de nouveaux marqueurs biologiques de la CMT1A. Elle a analysé sur la biopsie cutanée de plus de 300 personnes atteintes de CMT1A du monde entier l'expression de 16 marqueurs biologiques potentiels mis en évidence dans des travaux antérieurs réalisés dans des modèles animaux de la maladie.

Les résultats publiés en août 2017 ont mis en évidence **5 marqueurs biologiques** dont l'expression est corrélée non seulement à **l'évolution** mais aussi à **la sévérité de la maladie** : les ARN messenger *GSTT2*, *CTSA*, *PPARG*, *CDA* et *ENPP1*. Ces changements d'expression pourront donc être utiles pour suivre l'évolution de la maladie et servir de marqueurs biologiques dans de futurs essais cliniques dans la CMT1A.

#### Biomarkers predict outcome in Charcot-Marie-Tooth disease 1A.

Fledrich R, Mannil M, Leha A, Ehbrecht C, Solari A, Pelayo-Negro AL, Berciano J, Schlotter-Weigel B, Schnizer TJ, Prukop T, Garcia-Angarita N, Czesnik D, Haberlová J, Mazanec R, Paulus W, Beissbarth T, Walter MC, Triaal C, Hogrel JY, Dubourg O, Schenone A, Baets J, De Jonghe P, Shy ME, Horvath R, Pareyson D, Seeman P, Young P, Sereda MW.

*J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 2017 (Août).

*Les techniques de séquençage de nouvelle génération permettent de rechercher de nouveaux gènes ou d'identifier de nouvelles anomalies génétiques dans des gènes connus. Elles sont plus rapides et plus précises que les techniques standard.*

*Séquencer l'ADN permet de déterminer l'ordre (la séquence) des nucléotides successifs constituant l'ADN. En comparant les séquences d'une personne atteinte d'une maladie génétique et d'une personne indemne, on peut mettre en évidence une*

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

*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.*



## Un nouveau modèle de souris de CMT2Q

Les modèles animaux reproduisent les anomalies génétiques et les altérations liées à une maladie. Ils permettent aux chercheurs de mieux comprendre les mécanismes de survenue d'une maladie, de comprendre le mode d'action d'un candidat-médicament, de valider son efficacité et d'étudier sa toxicité avant de réaliser les études chez l'homme.

- Une équipe chinoise a mis au point une souris modèle de CMT2Q n'exprimant pas le gène *DHTKD1*. Ce modèle **reproduit les principaux signes cliniques de la maladie observés chez l'homme** tels qu'une faiblesse progressive et une atrophie distale des membres avec dysfonctionnement moteur et sensoriel.

Ce modèle représente un bon outil pour mieux comprendre les mécanismes en cause dans la CMT2Q. Il permettra de tester de nouvelles stratégies thérapeutiques.

### *DHTKD1 deficiency causes Charcot-Marie-Tooth disease in mice.*

Xu WY, Zhu H, Shen Y, Wan YH, Tu XD, Wu WT, Tang L, Zhang HX, Lu SY, Jin XL, Fei J, Wang ZG.

*Mol Cell Biol.*, 2018 (Avr).

## Des pistes thérapeutiques

### Des oligonucléotides antisens dans la CMT1A

- Une équipe américaine a mis au point un oligonucléotide antisens qui inhibe le gène *PMP22*. En l'injectant à des souris modèles de CMT1A, elle est parvenue à **améliorer leurs manifestations cliniques** en diminuant la quantité de protéine *PMP22*

### *PMP22 antisense oligonucleotides reverse Charcot-Marie-Tooth disease type 1A features in rodent models.*

Zhao HT, Damle S, Ikeda-Lee K, Kuntz S, Li J, Mohan A, Kim A, Hung G, Scheideler MA, Scherer SS, Svaren J, Swayze EE, Kordasiewicz HB.

*J Clin Invest.*, 2018 (Jan).

### Des inhibiteurs d'histone déacétylase dans la CMT2D

Les inhibiteurs d'histone déacétylase sont des enzymes qui empêchent l'acétylation des histones et donc l'expression de certains gènes.

Une équipe avait montré que le traitement par des inhibiteurs d'histone déacétylase de souris modèle de CMT2F, présentant des anomalies du transport axonal, a permis de restaurer leur transport axonal et d'améliorer leurs signes cliniques.

- Cette même équipe s'est intéressée aux effets de l'inhibition d'histone déacétylase dans une souris modèle de CMT2D (liée au gène *GARS*) qui présentent, entre autres, des défauts dans le transport axonal des mitochondries et des troubles sensori-moteurs. Ce traitement améliore ces manifestations cliniques de la souris modèle. Ces travaux mettent en évidence un éventuel **potentiel thérapeutique de l'inhibition des HDAC dans deux formes de CMT.**

### *HDAC6 is a therapeutic target in mutant GARS-induced Charcot-Marie-Tooth disease.*

Benoy V, Van Helleputte L, Prior R, d'Ydewalle C, Haecck W, Geens N, Scheveneels W, Scheveneels B, Cader MZ, Talbot K, Kozikowski AP, Vanden Berghe P, Van Damme P, Robberecht W, Van Den Bosch L.

*Brain.* 2018 (Fév).

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

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





## La thérapie génique dans la CMTX1

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

Dans la CMTX1, c'est le gène *GJB1* (aussi appelé Cx32) codant la connexine 32, qui est altéré. Des travaux antérieurs ont montré que l'injection d'un lentivirus transportant le gène *GJB1* aux cellules de Schwann d'une souris modèle de CMTX1 a entraîné l'expression de la connexine 32 dans les cellules de Schwann du nerf sciatique.

- Dans un article publié en avril 2018, une équipe américaine a évalué les effets de **l'injection par voie intrathécale** (c'est-à-dire dans le liquide céphalo-rachidien) **d'un lentivirus apportant le gène *GJB1*** dans 3 souris modèles de CMTX1 présentant différentes anomalies du gène *GJB1* responsable d'une rétention de la connexine 32 soit dans le réticulum endoplasmique (un modèle), soit dans l'appareil de Golgi (2 modèles). Seul le modèle de souris avec rétention de la protéine dans le réticulum endoplasmique a vu ses manifestations cliniques s'améliorer.

Les auteurs de conclure que certaines anomalies du gène *GJB1* (comme celles associées à la rétention dans l'appareil de Golgi) peuvent mettre en échec la thérapie génique, nécessitant de développer pour celles-ci d'autres pistes thérapeutiques.

### Intrathecal gene therapy in mouse models expressing CMT1X mutations.

Kagiava A, Karaikos C, Richter J, Tryfonos C, Lapathitis G, Sargiannidou I, Christodoulou C, Kleopa KA.  
*Hum Mol Genet.*, 2018 (Avr).

## Agir sur la mitofusine dans la CMT2A

La CMT2A est due à des anomalies du gène *MFN2* qui code la mitofusine-2, une protéine qui joue un rôle dans la mobilité et le processus de fusion des mitochondries, les centrales énergétiques de la cellule. Les mitochondries subissent en permanence des fusions et des fissions (séparation en deux mitochondries) afin de former de nouvelles mitochondries, d'éliminer les mitochondries altérées et d'échanger du matériel et des informations entre elles. Ce mécanisme de fusion/fission est donc important pour la croissance des mitochondries, leur distribution et le maintien d'un réseau mitochondrial en bon état.

Dans la CMT2A, les anomalies de la mitofusine empêchent la bonne fusion des mitochondries et leur mobilité le long des axones des cellules nerveuses.

- Une équipe américaine a mis au point une molécule qui, comme la mitofusine, favorise la fusion des mitochondries. Dans des cultures de neurones présentant des anomalies de la mitofusine, cette molécule améliore les anomalies des mitochondries. Dans des souris modèles de CMT2A, cette molécule a permis de **corriger les anomalies des mitochondries** mais aussi de restaurer leur mobilité le long des axones des cellules nerveuses.

### MFN2 agonists reverse mitochondrial defects in preclinical models of Charcot-Marie-Tooth disease type 2A.

Rocha AG, Franco A, Krezel AM, Rumsey JM, Alberti JM, Knight WC, Biris N, Zacharioudakis E, Janetka JW, Baloh RH, Kitsis RN, Mochly-Rosen D, Townsend RR, Gavathiotis E, Dorn GW 2nd.  
*Science.* 2018 (Avr).

*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 facilite le franchissement de toutes ces barrières. Le vecteur peut-être soit viral, soit non viral (plasmides, vecteurs lipidiques...).*

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





### Pour une évolution de la classification des CMT

Compte tenu de la complexité de la classification des différentes formes de CMT (avec plus de 70 gènes en cause), une nouvelle classification a été proposée à la communauté scientifique lors du 6<sup>ème</sup> congrès international de la Maladie de Charcot-Marie-Tooth et des neuropathies associées (8-10 septembre 2016, Venise). Elle repose sur 3 paramètres :

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

Ainsi, la CMT1A deviendrait « AD-CMT(De)-PMP22 ».

Afin de connaître l'avis de la communauté scientifique sur cette proposition de classification, un questionnaire a été envoyé à 300 experts de la CMT du monde entier.

Sur les 107 qui ont répondu, 65% considèrent qu'une simplification de la classification actuelle est nécessaire.

Si la proposition de la nouvelle classification a été bien reçue par la communauté scientifique, elle nécessite d'être encore discutée et travaillée en petits groupes d'experts.

#### [Updating the classification of inherited neuropathies: Results of an international survey.](#)

Magy L, Mathis S, Le Masson G, Goizet C, Tazir M, Vallat JM.  
*Neurology. 2018 (Mars).*



- 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](http://www.afm-telathon.fr) > Voir toutes les actus > Maladies