



AVANCÉES DE LA RECHERCHE

Avancées dans les maladies de Charcot-Marie-Tooth

- > neuropathies sensitivomotrices héréditaires (HSMN)
- > CMT
- > neuropathies de type Charcot-Marie-Tooth

JUIN 2010

Ce document présente l'état actuel des connaissances scientifiques sur les maladies de Charcot-Marie-Tooth, mis à jour à l'occasion des Rencontres avec les Médecins-Chercheurs des Journées des Familles 2010 de l'AFM. Il est téléchargeable sur le site de l'AFM :

WEB www.afm-telethon.fr.

Pour en savoir plus sur les maladies de Charcot-Marie-Tooth, vous pouvez consulter le *Zoom sur... les maladies de Charcot-Marie-Tooth* et les *Repères Savoir et Comprendre* qui traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques et sociaux. Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ils sont disponibles sur le site internet de l'AFM et auprès du Service régional de votre région.

Ces documents ne peuvent en aucun cas se substituer à l'avis d'un médecin, même s'ils peuvent vous faciliter le dialogue avec votre équipe soignante.

SOMMAIRE

Rédaction

▪ Myoinfo,
 Département d'information sur
 les maladies neuromusculaires
 de l'AFM, 91000 Evry

Validation

▪ Dr. Odile Dubourg
 Consultations "Neuropathies
 héréditaires", Institut de
 Myologie, Groupe hospitalier
 Pitié-Salpêtrière, 75013 PARIS

Que sont les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT) ?.....	2
Classification des maladies de Charcot-Marie-Tooth	2
A quoi les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT) sont-elles dues ?	4
Où en est la recherche dans les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT)?	5
Les causes génétiques des CMT sont mieux connues.	5
Des images plus précises des modifications du système nerveux périphérique dans les CMT	5
Développer des outils pour la recherche	6
Double rôle des cellules immunitaires	6
Pistes thérapeutiques	6
Pistes thérapeutiques dans la CMT1A	7
Essai de la vitamine C (acide ascorbique) dans la CMT1A	7
Mieux définir les modalités des futurs essais cliniques dans les CMT. 8	

*
* * *

Que sont les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT) ?

Les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT) représentent un groupe de maladies cliniquement et génétiquement hétérogènes, caractérisées par une atteinte du nerf périphérique, lequel relie la moelle épinière aux muscles. Cette atteinte entraîne principalement un manque de force musculaire et des troubles de la sensibilité au niveau des extrémités des jambes et des bras.

*Une **maladie** est dite **rare** quand elle touche moins d'une personne sur 2 000. Les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune dans les domaines de la recherche, de l'information et de la prise en charge.*

*Le **ped** tombant est généralement du à une faiblesse des muscles releveurs du pied.*

*Le **steppage** est une démarche particulière qui, du fait d'un pied tombant, consiste à lever haut le genou à chaque pas pour ne pas accrocher le sol avec la pointe du pied.*

Les maladies de Charcot-Marie-Tooth sont des maladies rares qui concernent 1 personne sur 2 500, soit 30 000 personnes en France.

Elles débutent la plupart du temps dans l'enfance ou chez l'adulte jeune. Les premiers signes sont le plus souvent des troubles de la marche (retard à l'acquisition de la marche, marche sur la pointe des pieds, chutes, pieds tombants qui entraînent un steppage) et des déformations des pieds (pieds creux). L'atteinte des mains est en général plus tardive, n'apparaissant qu'après plusieurs années d'évolution.

Des troubles sensitifs peuvent être présents et entraîner des douleurs.

Dans certaines formes, il peut y avoir d'autres symptômes : atteinte respiratoire, atteintes des cordes vocales, surdité.

Classification des maladies de Charcot-Marie-Tooth

Il existe près d'une trentaine de formes différentes de maladies de Charcot-Marie-Tooth, qui sont classées selon :

- 1 : le mode de transmission génétique : autosomique dominant, autosomique récessif, lié à l'X ;
- 2 : la nature de l'atteinte du nerf :
 - axonale (vitesse de conduction nerveuse > 40 ms),
 - démyélinisante (vitesse de conduction nerveuse < 35 m/s)

- mixte (vitesse de conduction nerveuse intermédiaire entre 25m/s et 45m/s) ;
- 3 : les anomalies génétiques en cause et les protéines déficitaires.

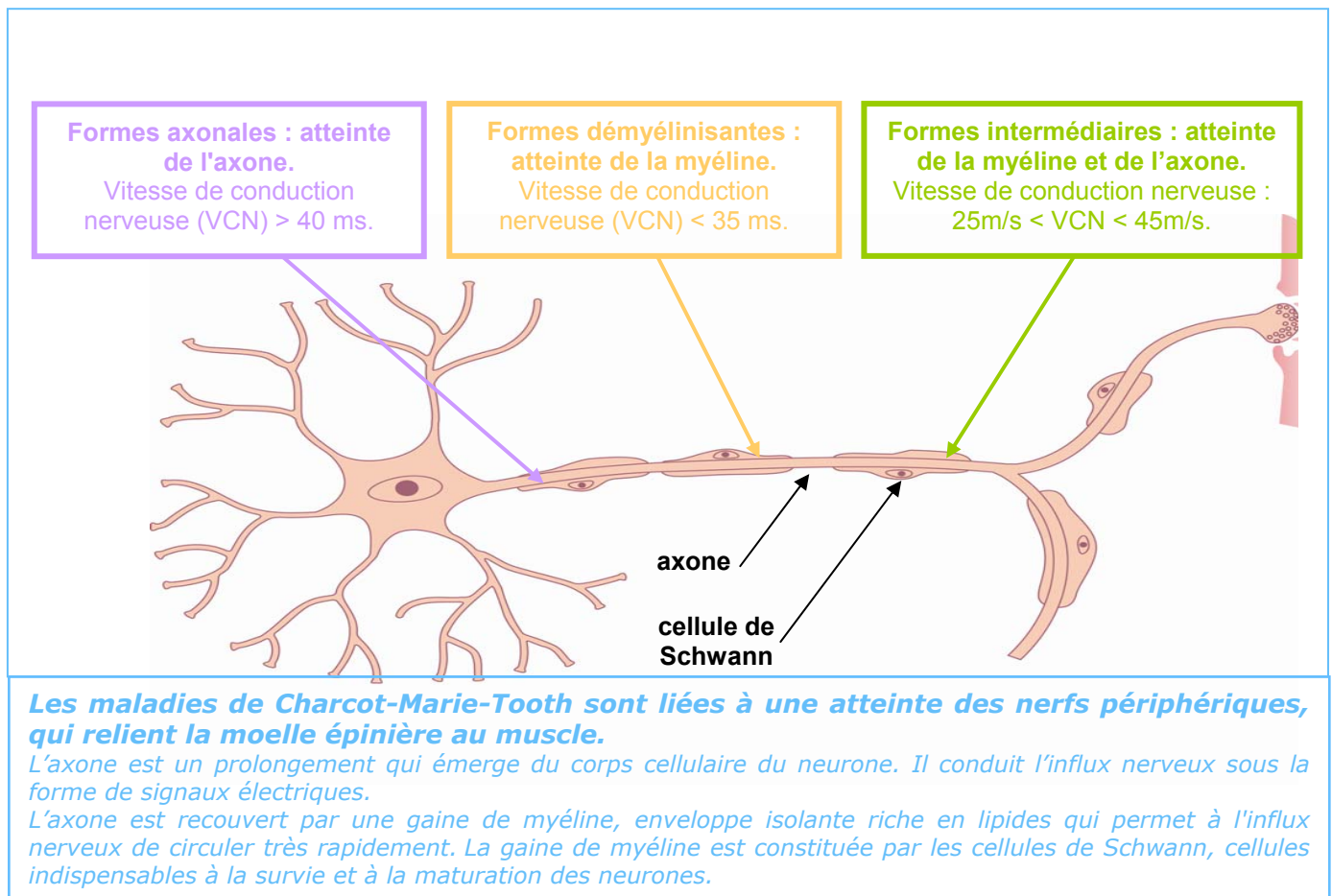
Ainsi, pour les formes autosomiques dominantes (AD), la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1 (CMT1) correspond à la forme démyélinisante et la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2) à la forme axonale.

Pour les formes autosomiques récessives, la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 4 (CMT4) correspond à la forme démyélinisante et la maladie de Charcot-Marie-Tooth autosomique récessive de type 2 (ARCMT2) à la forme axonale.

L'appellation abrégée des formes liées à l'X est CMTX et celles des formes intermédiaires, DI-CMT.

Puis, à chaque forme génétique, est associée une lettre qui correspond au gène ou locus identifié.

Par exemple, la CMT1A correspond à la forme autosomique dominante, démyélinisante, liée au gène *PMP22*, tandis que la CMT1B correspond à la forme autosomique dominante, démyélinisante, liée au gène *P0*.



A quoi les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT) sont-elles dues ?

*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.*

Les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT) sont des maladies d'origine génétique. Elles sont dues à des anomalies génétiques qui conduisent généralement au déficit d'une protéine donnée, cette protéine étant impliquée dans le fonctionnement des nerfs périphériques.

Il en résulte une atteinte de ces nerfs, qui peut toucher la gaine qui entoure le nerf, la myéline (formes démyélinisantes) ou 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 neurones.

Une trentaine de gènes ont été identifiés dans les maladies de Charcot-Marie-Tooth et d'autres gènes restent encore à découvrir.

Les différentes protéines altérées dans les maladies de Charcot-Marie-Tooth

Composants de la myéline :

- protéine 22 de la myéline périphérique ou PMP22 (CMT1A),
- protéine 0 (CMT1B, CMT2J),
- connexine 32 (CMTX1),
- périaxine (CMT4F).

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

- EGR2 (CMT1D, CMT4E).

Transport axonal :

- chaîne légère des neurofilaments (CMT2E),
- HSPB1 (CMT2F),
- HSPB8 (CMT2L),
- KIF1B β (CMT2A).

Transport interne à la cellule (transport intracellulaire) :

- MTMR2 (CMT4B1),
- MTMR13 (CMT4B2),
- dynamine 2 (DICMTB),
- Rab7 (CMT2B),
- NDRG1 (CMT4D),
- LITAF (CMT1C),
- GARS (CMT2D),
- FIG4 (CMT4J).

Régulation du fonctionnement mitochondrial :

- mitofusine 2 (CMT2A),
- GDAP1 (CMT4A, CMT2K).

Autres protéines :

- canal anionique TRPV4 (CMT2C)
- hexokinase 1 (CMT4G)
- l'alanyl-tRNA synthétase (CMT2N)

Le transport intracellulaire est l'ensemble des mécanismes qui permettent à une cellule de faire circuler du matériel d'un compartiment cellulaire à un autre au moyen de petits sacs délimités par une membrane (vésicules).

Le transport axonal est un transport intracellulaire qui chemine le long de l'axone, du neurone vers le muscle et réciproquement.

Les mitochondries sont les organites cellulaires qui fournissent l'énergie indispensable au fonctionnement de nos cellules.

Où en est la recherche dans les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT)?

Les causes génétiques des CMT sont mieux connues.

Avec les progrès de la génétique et des techniques de diagnostic moléculaire, on connaît désormais beaucoup mieux les bases génétiques de cet ensemble très hétérogène que sont les maladies de Charcot-Marie-Tooth.

Certains gènes (*GDAP1*, *DNM2*, *P0*...) peuvent être associés à une atteinte de l'axone et à une atteinte de la myéline, soulignant le lien étroit entre les cellules de Schwann et le neurone lui-même. Certaines des protéines touchées dans les CMT sont d'ailleurs impliquées directement dans l'interaction physique entre l'axone et sa gaine de myéline.

Les gènes sont mieux identifiés, mais il reste difficile de définir précisément des profils d'évolution clinique pour chaque mutation (ce que l'on nomme corrélations génotypes/phénotypes) car à l'exception de la CMT1A qui est la forme de CMT la plus fréquente, le nombre de patient est faible pour la plupart des autres formes de la maladie. D'où la nécessité de mettre en place des registres de patients qui permettront de mieux connaître l'histoire naturelle des différents types de CMT.

Des images plus précises des modifications du système nerveux périphérique dans les CMT

Le système nerveux périphérique est la partie du système nerveux reliant la "périphérie" de l'organisme (la peau, les muscles, les articulations, les organes...) au système nerveux central. Il est constitué de nerfs qui recueillent l'information de la "périphérie" et l'amènent au cerveau et de nerfs qui reçoivent les ordres du cerveau et les transmettent à la "périphérie".

On distingue deux systèmes nerveux périphériques :

- le système nerveux somatique (système moteur et sensitif) responsable du maintien des attitudes, des mouvements volontaires, des sensations tactiles, douloureuses et thermiques;
- le système nerveux végétatif (système nerveux autonome), qui permet de réguler différentes fonctions automatiques de l'organisme (digestion, respiration, circulation artérielle et veineuse...).

La complexité du système nerveux périphérique est telle qu'il est impossible d'étudier tous ses composants avec un simple microscope classique ou électronique.

Dans les CMT, les changements structuraux qui touchent le système nerveux périphérique affectent directement les nerfs périphériques et leur gaine de myéline, mais aussi indirectement de nombreuses cellules impliquées dans la régulation et le développement du système nerveux en général (astrocytes, oligodendrocytes, cellules de la microglie, cellules du tissu conjonctif...)

Grâce au développement de méthodes sophistiquées d'imagerie tissulaire, les chercheurs connaissent mieux les modifications morphologiques du système nerveux dans les différents types de CMT.

*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 de tel ou tel type et celle de telles ou telles manifestations d'une maladie génétique.*

*Les **registres de patients** sont des recueils centralisés de données médicales concernant des personnes atteintes par une même maladie. Ces données sont fournies, avec l'autorisation de celles-ci dans le respect du secret professionnel, par les médecins qui les suivent. Les registres permettent de mieux connaître l'évolution et la répartition de la maladie et d'en améliorer la prise en*

*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 tout traitement (médicaments, kinésithérapie, chirurgie...).*

*Un **modèle animal** est un animal qui reproduit les caractéristiques de la maladie (à la fois sur le plan génétique et sur le plan clinique) permettant l'étude des mécanismes de la maladie ou l'essai de traitements potentiels.*

*Le **système immunitaire** protège l'organisme contre des éléments étrangers ou des agressions extérieures.*

Développer des outils pour la recherche

Pour étudier les mécanismes moléculaires en jeu dans les maladies de Charcot-Marie-Tooth et tester de nouvelles pistes thérapeutiques, les chercheurs développent des modèles animaux qui reproduisent les anomalies génétiques et les signes cliniques de la maladie. Il existe des souris modèles pour les CMT les plus fréquentes (CMT1A, CMT1B...).

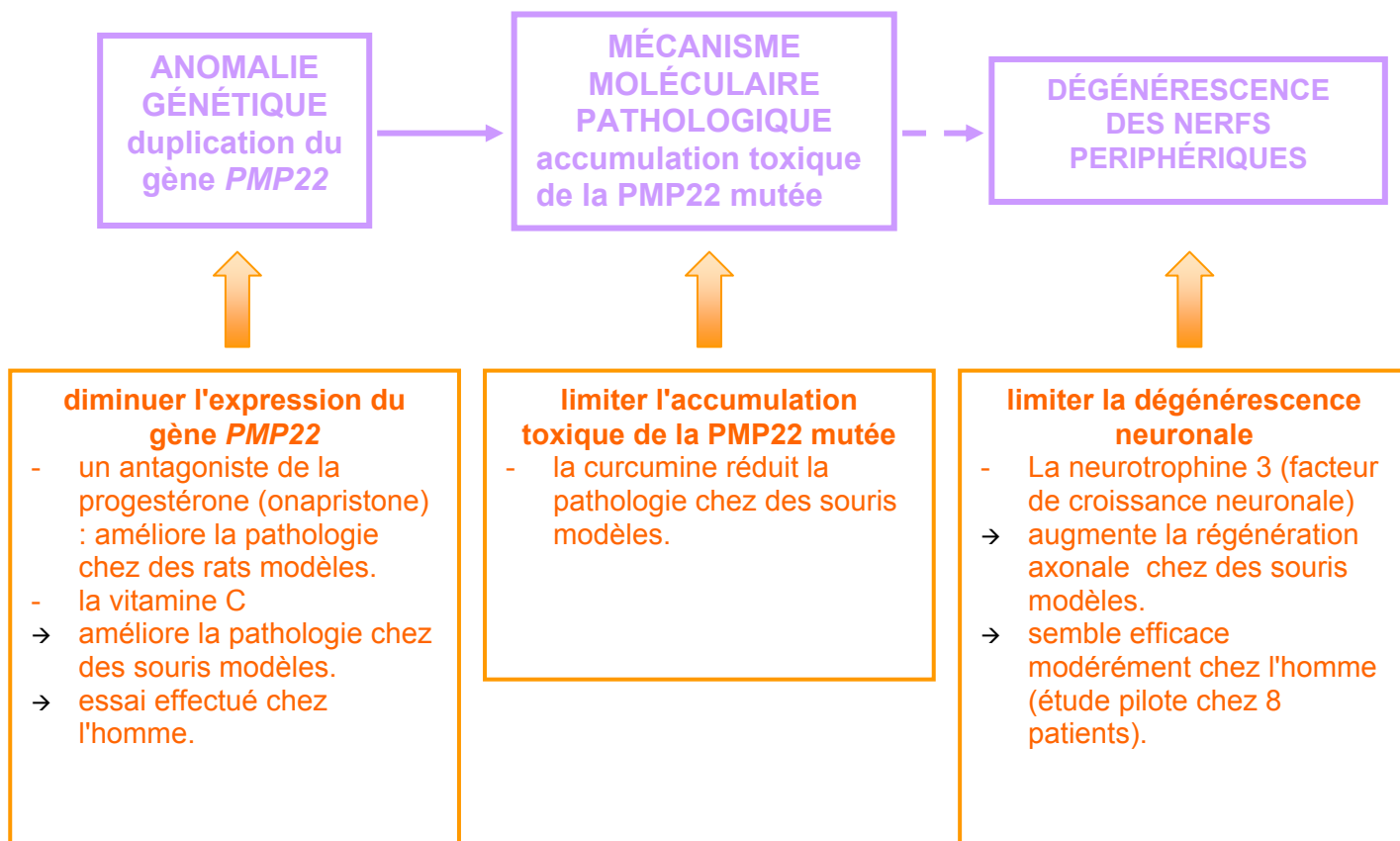
Double rôle des cellules immunitaires

Des études chez des modèles animaux ont montré que le système immunitaire aurait un double rôle dans les maladies de Charcot-Marie-Tooth.

Dans certains modèles, les cellules immunitaires auraient un rôle aggravant en favorisant la destruction de la myéline, alors que dans d'autres modèles de neuropathies, les cellules immunitaires protégeraient en partie les neurones et leur gaine de myéline. Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques basées sur l'utilisation d'immunosuppresseurs ou au contraire de stimulants du système immunitaire. Cependant, il est nécessaire d'identifier auparavant les facteurs qui font que le système immunitaire est bénéfique ou néfaste pour le développement de la maladie.

Pistes thérapeutiques

L'identification des gènes en cause dans les CMT, des protéines correspondantes et des fonctions cellulaires impliquées, permettent d'envisager différentes pistes thérapeutiques. Cependant, à l'exception de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A, les recherches sont pour l'instant très préliminaires.



Pistes thérapeutiques dans la CMT1A

La cause la plus fréquente de maladie de Charcot-Marie-Tooth 1A est une duplication d'une région du chromosome 17 contenant le gène *PMP22* codant la protéine 22 de la myéline périphérique (protéine PMP22), entraînant la surexpression de cette protéine. Beaucoup plus rarement, il s'agit de mutations du gène *PMP22*, dont certaines provoquent une accumulation toxique de la protéine PMP22 anormale dans les cellules de Schwann. La surexpression ou les anomalies de la protéine PMP22 entraînent la dégénérescence de la gaine de myéline et par conséquent la neuropathie.

Les pistes thérapeutiques dans cette maladie consistent à agir aux niveaux de ces différentes étapes de la maladie : au niveau du gène, en diminuant l'expression du gène *PMP22*, au niveau des cellules de Schwann en limitant l'accumulation toxique de la protéine PMP22 anormale ou au niveau des nerfs périphériques pour empêcher leur dégénérescence en utilisant des facteurs de croissance neuronale.

Essai de la vitamine C (acide ascorbique) dans la CMT1A

Des travaux expérimentaux chez la souris ont démontré l'amélioration des fonctions motrices des souris suite à l'absorption d'une forte dose d'acide ascorbique. Cette molécule permettrait, en effet, la diminution d'expression de la protéine PMP22 et donc une réparation de la gaine de myéline qui entoure le nerf.

Forts de ces résultats, des médecins ont lancé un essai évaluant l'effet de l'acide ascorbique (vitamine C) chez des personnes atteintes de CMT1A. Les résultats de cet essai, mené par l'équipe de pharmacologie clinique CIC-UPCET du Dr Joëlle Micallef-Roll, ont été publiés en novembre 2009 par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille.

Cet essai randomisé, en double aveugle contre placebo, a inclus de 2005 à 2008, 180 patients âgés de 18 à 70 ans sur 3 sites en France (Marseille, Lyon et Paris). Les malades ont été répartis, de façon aléatoire, dans 3 groupes : placebo, dose de 1 g/j de vitamine C, dose de 3 g/j de vitamine C, chacun prenant 3 gélules par jour le matin pendant un an.

Une bonne tolérance a été observée, quelle que soit la dose, durant cette période.

Aucune différence significative entre les 3 groupes n'a été observée sur le critère principal de l'essai (échelle CMTNS qui mesure les symptômes moteurs, sensitifs et la vitesse de conduction nerveuse), ni sur les critères secondaires comme le *testing* musculaire, le temps de marche ou les échelles de qualité de vie.

Cependant, à 12 mois, une efficacité de la plus forte dose d'acide ascorbique (3 g/j) apparaît sur les symptômes moteurs et sensitifs des malades (à travers le score CMTNS). Ces résultats sont une première étape : ils pourraient conduire à mettre en place, sous réserve de l'avis des autorités de santé, un nouvel essai à plus long terme (sur 2 ans) pour confirmer ces données.

L'AFM et l'association CMT France, qui ont apporté leur soutien à cette étude, tiennent à rappeler que l'acide ascorbique (Vitamine C) ne doit pas être pris sans suivi médical. Des travaux expérimentaux récents ont, en effet, démontré que cette molécule, pouvait, à très forte dose, avoir des effets toxiques, particulièrement chez les enfants et les femmes enceintes.

*Un **essai contrôlé** est un essai qui compare l'efficacité de la substance testée à celle d'un placebo ou d'une substance active connue : une partie des participants prend un placebo ou une autre substance active et constitue un groupe "contrôle".*

*Dans un **essai randomisé**, les participants sont répartis par tirage au sort dans les différents groupes (ceux qui prennent le médicament actif et ceux qui prennent la placebo).*

*Dans un **essai en double aveugle**, ni les patients ni les médecins ne savent quelle alternative de traitement les patients prennent.*

Ces résultats ont été confirmés par la publication en décembre 2009, des résultats d'un essai néerlandais mené en double aveugle contre placebo chez onze personnes de moins de 25 ans recevant de 2 grammes par jour de vitamine C per os pendant un an. Le critère principal de jugement était l'évolution de la vitesse de conduction au niveau du nerf médian. Si le traitement a été relativement bien toléré (un seul patient a arrêté le traitement en raison d'une éruption cutanée), l'efficacité sur les différents paramètres cliniques et électrophysiologiques, y compris secondaires (comme le score CMTNS) n'a pas été statistiquement prouvée. Ces résultats négatifs, confirment que l'acide ascorbique, à la dose de 2 grammes par jour, ne produit pas l'effet escompté et qu'il ne peut être recommandé pour le moment comme traitement dans la CMT1A.

L'agence européenne du médicament (EMA) a rendu un avis positif en mars 2008, concernant l'attribution du statut de médicament orphelin au traitement à base d'acide ascorbique, plus connu sous le nom de vitamine C, pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A. En accordant ce statut, l'EMA reconnaît la validité de l'hypothèse scientifique qui a été posée. De plus, ce statut de médicament orphelin représente une aide précieuse pour la suite de son évaluation dans la CMT1A.

Mieux définir les modalités des futurs essais cliniques dans les CMT.

Un atelier réunissant 23 spécialistes de 9 pays s'est déroulé du 18 au 20 septembre 2009 à Naarden (Pays-Bas). Le but de cet atelier était de mieux définir les modalités des essais cliniques et de leur évaluation. La création d'un registre international recensant toutes les personnes atteintes de maladies de Charcot-Marie-Tooth a également été discutée au cours de cet atelier.