



# 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 des Journées des Familles 2016 de l'AFM-Téléthon, 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 de la « <i>Peripheral Nerve Society</i> ».....	5
Myology 2016.....	5
Congrès national de l'association CMT-France.....	5
Conférence de la <i>Charcot-Marie-Tooth Association</i> .....	5
Réunion de recherche translationnelle sur les neuropathies périphériques.....	5
Atelier de travail de l'ENMC.....	5
Réunion du consortium international CMT et autres neuropathies génétiques.....	5
<b>Une base de données.....</b>	<b>6</b>
<b>Des études de l'histoire naturelle.....</b>	<b>6</b>
Étude de la sévérité de plusieurs formes de CMT.....	6
Quatre études cliniques en cours.....	6
<b>Des essais cliniques.....</b>	<b>8</b>
Le PXT3003 dans la CMT1A.....	8
L'acétate d'ulipristal dans la CMT1A chez des hommes.....	8
La mexilétine.....	9
<b>D'autres avancées médico-scientifiques.....</b>	<b>9</b>
Identification de nouveaux gènes impliqués dans les CMT.....	9
La biopsie de peau, une alternative à la biopsie de nerf.....	10
Des pistes thérapeutiques à l'étude.....	11
IFB-088 ou sephin1 dans la CMT1A et CMT1B.....	11
Preuve de concept de la thérapie génique dans des souris modèles de CMTX1.....	11
Cibler le transport axonal dans des modèles cellulaire de CMT2F.....	11



*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.*

La maladie de Charcot-Marie-Tooth est une maladie rare qui concerne entre 30 000 personnes (soit environ 1 personne sur 2500) et 50 000 personnes (soit 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 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 qui peut toucher la gaine qui entoure les axones du 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.

**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.

**La maladie de Charcot-Marie-Tooth est liée à une atteinte des nerfs périphériques, qui relie 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.*

*L'axone est recouvert par une gaine de myéline, enveloppe isolante riche en lipides qui permet à l'influx nerveux de circuler très rapidement. La gaine de myéline est constituée par les cellules de Schwann, cellules indispensables à la survie et à la maturation des neurones.*

- 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 (vitesse de conduction nerveuse > 40 m/s),
    - démyélinisante (vitesse de conduction nerveuse < 35 m/s),
    - mixte (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 (une centaine de gènes sont actuellement identifiés comme responsables).
- 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.

*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.*

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



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
Intermédiaire	Autosomique récessif	RI-CMT

**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).

**Transport interne à la cellule (trafic intracellulaire) :**

- *LITAF* (CMT1C),
- *TFG* (CMT2),
- *GAN* (CMT2),
- *KIF1B* (CMT2A1),
- *RAB7* (CMT2B),
- *NEFL* (CMT2E, CMT1F),
- *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).

**Régulation du fonctionnement mitochondrial :**

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

**Autres gènes :**

- *FBLN5* (CMT1),
- *ARHGEF10* (CMT1),
- *HINT1* (CMT2),
- *LMNA* (CMT2B1),
- *TRPV4* (CMT2C),
- *GARS* (CMT2D),
- *AARS* (CMT2N),
- *LRSAM1* (CMT2P),
- *TRIM2* (CMT2R),
- *IGHMBP2* (CMT2S),
- *DNAJB2* (CMT2T),
- *MARS* (CMT2U),
- *NAGLU* (CMT2V),
- *HARS* (CMT2W),
- *VCP* (CMT2Y),
- *MORC2* (CMT2Z),
- *CTDP1* (CMT4),
- *HK1* (CMT4G),
- *PRPS1* (CMTX5),
- *YARS* (DI-CMTC),
- *INF2* (DI-CMTE),
- *GNB4* (DI-CMTF),
- *KARS* (RI-CMTB).



## Des événements médico-scientifiques

### Congrès de la « *Peripheral Nerve Society* »

Le congrès biennal de la « *Peripheral Nerve Society* » inclut **un meeting sur la CMT**. La dernière édition s'est déroulée du 28 juin au 2 juillet 2015 à Québec (Canada).

### Myology 2016

Lors du congrès international Myology 2016 organisé par l'AFM-Téléthon du 14 au 18 mars à Lyon, **une session a été consacrée à la maladie de Charcot-Marie-Tooth et aux neuropathies**.

Les chercheurs ont échangé sur les gènes codant les protéines de choc thermique, dont plusieurs sont impliquées dans des formes de CMT, sur la nécessité de trouver des marqueurs biologiques pertinents pour les essais cliniques et sur les nouvelles molécules à l'étude dans la CMT, comme la sephin 1 dans la CMT1B.

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

Le **congrès national de l'association CMT-France** s'est tenu le 19 mars 2016 à Nice. Les discussions ont porté tout particulièrement sur le vieillissement dans la CMT. Un point sur la caractérisation des différentes formes de CMT, tant sur le plan clinique que génétique, a été réalisé.

### 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 4 juin 2016 aux États-Unis. Elle a permis de faire un point sur les avancées de la recherche et sur les traitements dans la CMT.

### Réunion de recherche translationnelle sur les neuropathies périphériques

La **4<sup>e</sup> Réunion de recherche translationnelle sur les neuropathies périphériques**, organisée par le centre de référence de Limoges, a eu lieu le 9 juin 2016 à l'Institut de Myologie.

Une session a été consacrée à la CMT et a été l'occasion de discuter de nouvelles propositions de classification des différentes formes de CMT.

### Atelier de travail de l'ENMC

Un *workshop* (ou atelier de travail) organisé par l'ENMC intitulé « **Chirurgie du pied dans la CMT** » se déroulera du 10 au 12 juin 2016 à Naarden (Pays-Bas). Il est organisé par J. Burns (Australie), D. Pareyson (Italie), M. Reilly (Royaume-Uni), D. Singh (Royaume-Uni).

### Réunion du consortium international CMT et autres neuropathies génétiques

La **6<sup>e</sup> réunion du consortium international CMT et autres neuropathies** réunira cliniciens et chercheurs à Venise du 8 au 10 septembre 2016 ; plusieurs sessions seront consacrées à la CMT.

L'**European Neuromuscular Centre (ENMC)** est une organisation internationale visant à soutenir la recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires. Il organise régulièrement des rencontres internationales (*workshop* ou atelier de travail en français) rassemblant scientifiques et cliniciens sur une thématique donnée.

[WEB | www.enmc.org/](http://www.enmc.org/)



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

## Une base 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.

Base de données neuropathies périphériques		
Recueillir les données génétiques et cliniques de toutes les formes de neuropathies périphériques		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	France	2015

## Des études de l'histoire naturelle

Les études de l'histoire naturelle permettent de mieux décrire l'évolution de la maladie au cours du temps. C'est un pré-requis important avant la mise en place d'essais cliniques.

### Étude de la sévérité de plusieurs formes de CMT

Une étude a été conduite en Australie dans le but de caractériser la sévérité de différentes formes de CMT chez 529 enfants et jeunes adultes atteints d'une CMT et âgés de 3 à 20 ans. Les analyses ont été réalisées à l'aide de la *CMT Pediatric Scale* (CMTPedS), qui mesure la sévérité de la CMT.

- Il en ressort que 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 chevilles (52,3%), des chutes (42,3%) et une faiblesse de la main (41,5%).
- Mesurée par la CMTPedS, **l'atteinte est plus sévère** chez les personnes présentant une **CMT1B**, une **CMT2A** ou une **CMT4C** que chez ceux présentant une CMT1A ou une CMTX1.

Le score de sévérité est plus mauvais pendant l'enfance pour la CMT4C et CMTX1 et pendant l'adolescence pour la CMT1B et CMT2A, alors qu'il reste constamment mauvais dans la CMT1A.

#### Phenotypic Variability of Childhood Charcot-Marie-Tooth Disease.

Cornett KM, Menezes MP, Bray P, Halaki M, Shy RR, Yum SW, Estilow T, Moroni I, Foscan M, Pagliano E, Pareyson D, Laurá M, Bhandari T, Muntoni F, Reilly MM, Finkel RS, Sowden J, Eichinger KJ, Herrmann DN, Shy ME, Burns J; Inherited Neuropathies Consortium.

*JAMA Neurol.*, 2016 (Avr).

### Quatre études cliniques en cours

Dans le cadre d'une étude de l'histoire naturelle des CMT1B, 2A, 4A, 4C et autres CMT, se déroulent quatre autres études complémentaires pour valider une échelle de mesure pédiatrique, mieux comprendre la génétique de la CMT et caractériser l'invalidité de la maladie.



<b>Étude de l'histoire naturelle des CMT1B, 2A, 4A, 4C et autres CMT</b> Décrire l'histoire naturelle de ces maladies et déterminer des corrélations génotype/phénotype (Promoteur : <i>University of Iowa</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début-Fin
Recrutement en cours	5000	Australie, États-Unis, Italie, Royaume-Uni	1 an	Avril 2010 – Décembre 2016

<b>Étude génétique de la CMT</b> Identifier de nouveaux gènes impliqués dans la CMT ou des gènes qui modifient les symptômes de la maladie (Promoteur : <i>University of Iowa</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début-Fin
Recrutement en cours	1050	Australie, États-Unis, Italie, Royaume-Uni	1 jour	Avril 2010 – Décembre 2016

<b>Validation d'une échelle de mesure pédiatrique dans la CMT</b> Validation d'une échelle de mesure pour les enfants, la <i>CMT Pediatric Scale (CMTPedS)</i> , pour une utilisation dans l'étude de l'histoire naturelle de la CMT (Promoteur : <i>University of Iowa</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début-Fin
Recrutement en cours	500	Australie, États-Unis, Italie, Royaume-Uni	1 an	Avril 2010 – Décembre 2016

<b>Validation de questionnaires de mesure de l'invalidité de la CMT</b> Validation de questionnaires de mesure de l'invalidité de la CMT rapportée par les patients (Promoteur : <i>University of Iowa</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début-Fin
Recrutement en cours	415	États-Unis	1 jour	Avril 2014 – Décembre 2016



## Des essais cliniques

Les essais cliniques consistent à évaluer les effets d'un traitement potentiel dans une maladie (un candidat-médicament, un dispositif médical...) dans le but 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. 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.

▪ 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. Il sera suivi d'une étude d'extension de 9 mois au cours de laquelle tous les sujets recevront du PXT3003.

*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.

*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.

<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 en cours	300 (16 à 65 ans)	France, Allemagne, Belgique, Espagne, États-Unis, Pays-Bas, Royaume-Uni	15 mois	Décembre 2015 – Décembre 2015
<b>WEB</b> <a href="http://www.afm-telethon.fr/essai-pleo-cmt-pxt3003-dans-cmt-1a-6378">www.afm-telethon.fr/essai-pleo-cmt-pxt3003-dans-cmt-1a-6378</a>				

### L'acétate d'ulipristal dans la CMT1A chez des hommes

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 sont 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.

<b>Essai de phase II dans la CMT1A : essai UPACOMT</b> 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
Recrutement en cours	45 (18 à 70 ans)	France,	1 an	Novembre 2015 – Octobre 2018
<b>WEB</b> <a href="http://www.afm-telethon.fr/essai-acetate-ulipristal-dans-cmt-1a-6639">www.afm-telethon.fr/essai-acetate-ulipristal-dans-cmt-1a-6639</a>				





## La mexilétine

Les crampes musculaires sont fréquentes dans la CMT1A et impactent la qualité de vie des patients. La mexilétine est agent bloquant du canal sodium, utilisé en cardiologie, qui pourrait être efficace sur les crampes musculaires.

<b>Essai de phase II dans la CMT1A</b> 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
Recrutement en cours	12 (plus de 18 ans)	États-Unis,	Court terme	Septembre 2015 – Août 2016

## D'autres avancées médico-scientifiques

### Identification de nouveaux gènes impliqués dans les CMT

Dans la CMT, près d'une centaine de gènes ont été identifiés comme impliqués dans l'apparition d'une forme de CMT. Chaque année, des chercheurs découvrent de nouveaux gènes, enrichissant ainsi la classification qui évolue au fur et à mesure des gènes identifiés. Les experts travaillent à faire évoluer la présentation de la classification afin de la rendre plus « accessible aux malades et aux soignants ».

- Récemment, de nouvelles techniques de diagnostic ont été mises au point. Ces techniques de séquençage dites de nouvelle génération permettent de séquencer simultanément des centaines de gènes, voire l'exome et le génome entier. Elles représentent un outil fiable pour identifier des anomalies génétiques dans des gènes connus comme impliqués dans une forme de CMT.

Il convient néanmoins de souligner que nous présentons tous des anomalies, spontanées ou non, de gènes qui n'entraînent pas obligatoirement de maladies. Il faut donc que la mise en évidence de l'anomalie d'un gène soit cohérente avec le diagnostic de CMT. Pour l'affirmer, il peut être très utile de pouvoir disposer, dans une famille, non seulement de l'ADN du malade mais aussi de l'ADN de membres de la famille qui présentent un tableau clinique de type CMT et de membres de la famille sans atteinte clinique.

- C'est ainsi que, grâce à ces techniques de séquençage de nouvelle génération, **plusieurs nouveaux gènes** impliqués dans différentes formes de CMT ont été **identifiés** :

- le **gène SPG11** dans la CMT2X,
- le **gène MORC2** dans la CMT2Z,
- le gène **ERG2** dans une forme de CMT2 alors qu'il est déjà connu pour être impliqué dans la CMT1D et CMT4E,
- les gènes **MME, CHCHD10, PNKP** et **DGAT2** dans une forme de CMT2,
- les gènes **DCTN2, DNAH10, LRIG3** et **MYO1A** dans une forme de CMT intermédiaire.

Bien que ces gènes aient été publiés dans des articles scientifiques, ils ont parfois été identifiés chez un très petit nombre de personnes ou de

*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 standards.*



familles et leur implication devra être confirmée chez d'autres personnes atteintes de CMT.

**ALS5/SPG11/KIAA1840 mutations cause autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease.**

Montecchiani C, Pedace L, Lo Giudice T, Casella A, Mearini M, Gaudiello F, Pedrosa JL, Terracciano C, Caltagirone C, Massa R, St George-Hyslop PH, Barsottini OG, Kawarai T, Orlacchio A.

*Brain*. 2016 (Jan).;

**MORC2 mutations cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease with pyramidal signs.**

Albulym OM, Kennerson ML, Harms MB, Drew AP, Siddell AH, Auer-Grumbach M, Pestronk A, Connolly A, Baloh RH, Zuchner S, Reddel SW, Nicholson GA.

*Ann Neurol*, 2015 (Déc).

**The EGR2 gene is involved in axonal Charcot-Marie-Tooth disease.**

Sevilla T, Sivera R, Martínez-Rubio D, Lupo V, Chumillas MJ, Calpena E, Dopazo J, Vélchez JJ, Palau F, Espinós C.

*Eur J Neurol*, 2015 (Juil).

**Mutations in MME cause an autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease type 2.**

Higuchi Y, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Mitsui J, Ishiura H, Tanaka M, Ishihara S, Tanabe H, Nozuma S, Okamoto Y, Matsuura E, Ohkubo R, Inamizu S, Shiraishi W, Yamasaki R, Ohyagi Y, Kira J, Oya Y, Yabe H, Nishikawa N, Tobisawa S, Matsuda N, Masuda M, Kugimoto C, Fukushima K, Yano S, Yoshimura J, Doi K, Nakagawa M, Morishita S, Tsuji S, Takashima H.

*Ann Neurol*, 2016 (Avr).

**CHCHD10 variant p.(Gly66Val) causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease.**

Auranen M, Ylikallio E, Shcherbii M, Paetau A, Kiuru-Enari S, Toppila JP, Tyynismaa H.

*Neurol Genet*, 2015 (Mars)

**Mutation in PNKP presenting initially as axonal Charcot-Marie-Tooth disease.**

Pedrosa JL, Rocha CR, Macedo-Souza LI, De Mario V, Marques W Jr, Barsottini OG, Bulle Oliveira AS, Menck CF, Kok F.

*Neurol Genet*, 2015 (Oct).

**DGAT2 Mutation in a Family with Autosomal-Dominant Early-Onset Axonal Charcot-Marie-Tooth Disease.**

Hong YB, Kang J, Kim JH, Lee J, Kwak G, Hyun YS, Nam SH, Hong HD, Choi YR, Jung SC, Koo H, Lee JE, Choi BO, Chung KW.

*Hum Mutat*, 2016 (Mai).

**Variants in the genes DCTN2, DNAH10, LRIG3, and MYO1A are associated with intermediate Charcot-Marie-Tooth disease in a Norwegian family.**

Braathen GJ, Høyer H, Busk ØL, Tveten K, Skjeltbred CF, Russell MB.

*Acta Neurol Scand*, 2015 (Oct).

### La biopsie de peau, une alternative à la biopsie de nerf

Dans la CMT, la biopsie de nerf sural, utilisée jusqu'ici pour le diagnostic, est de moins en moins utilisée, du fait notamment de son caractère invasif.

- Dans un article publié en octobre 2015, un groupe de spécialistes italiens a étudié l'intérêt de la biopsie de peau comme alternative à la biopsie nerveuse. La peau contient en effet des filets nerveux dont on peut analyser la morphologie.

Trente et une biopsies cutanées correspondant à six formes différentes de CMT, aussi bien démyélinisantes qu'axonales (impliquant les gènes *PMP22*, *MPZ*, *GBJ1*, *RAB7*, *GDPA1*, *TRVP4*) ont été étudiées. Les auteurs retrouvent **des modifications morphologiques similaires** à celles retrouvées dans d'autres études comparables et qui pourraient être utiles à la



compréhension des mécanismes physiopathologiques. Pour autant, ces lésions ne sont pas complètement corrélées au caractère démyélinisant.

**Charcot-Marie-Tooth disease: New insights from skin biopsy.**

Manganelli F, Nolano M, Pisciotta C, Provitera V, Fabrizi GM, Cavallaro T, Stancanelli A, Caporaso G, Shy ME, Santoro L.  
*Neurology. 2015 (Oct).*

## Des pistes thérapeutiques à l'étude

### IFB-088 ou sephin1 dans la CMT1A et CMT1B

Le candidat-médicament IFB-088 ou sephin1, développé par Inflectis Bioscience, a reçu la désignation de médicament orphelin par la FDA (*Food and drug administration*). Il agit sur une étape de la synthèse protéique dans les cellules impliquées dans la myélinisation.

- Des travaux ont montré que l'administration orale d'IFB-088 à des souris modèles de CMT1A ou de CMT1B a permis de **restaurer leurs fonctions motrices**.

**Preventing proteostasis diseases by selective inhibition of a phosphatase regulatory subunit.**

Das I, Krzyzosiak A, Schneider K, Wrabetz L, D'Antonio M, Barry N, Sigurdardottir A, Bertolotti A.  
*Science. 2015 (Avr).*

### Preuve de concept de la thérapie génique dans des souris modèles de CMTX1

La CMTX1 est liée à des anomalies du gène *GJB1* (aussi appelé Cx32) qui code la connexine 32.

- Une équipe américaine a évalué les effets d'une thérapie génique consistant à injecter, dans les cellules de Schwann d'une souris modèle de CMTX1, un lentivirus transportant le gène *GJB1*.

Les résultats publiés fin mai 2015 ont mis en évidence une expression de la connexine 32 dans les cellules de Schwann du nerf sciatique. L'administration du produit de thérapie génique à des souris âgées de 2 mois, juste avant le début de la démyélinisation, **a réduit le nombre de fibres nerveuses anormalement myélinisées** et l'inflammation qui en résulte. Cette étude apporte une preuve de concept de la faisabilité de la thérapie génique dans la CMTX1.

**Intraneural GJB1 gene delivery improves nerve pathology in a model of CMT1X.**

Sargiannidou I, Kagiava A, Bashiardes S, Richter J, Christodoulou C, Scherer SS, Kleopa KA.  
*Ann Neurol. 2015 (Mai).*

### Cibler le transport axonal dans des modèles cellulaires de CMT2F

Des travaux antérieurs dans la CMT2F avaient mis en évidence des effets bénéfiques des inhibiteurs d'histone déacétylase, des molécules qui agissent sur l'expression de gènes et qui ont des propriétés anticancéreuses.

- Des chercheurs ont développé des formes dérivées de ces molécules afin d'améliorer leurs propriétés biochimiques. Ils ont ainsi pu **identifier 3 composés qui restaurent le transport axonal** dans des modèles cellulaires de CMT2F.

**Bicyclic-Capped Histone Deacetylase 6 Inhibitors with Improved Activity in a Model of Axonal Charcot-Marie-Tooth Disease.**

*Un médicament orphelin est un médicament développé pour le traitement d'une maladie dite orpheline, c'est-à-dire une maladie rare. Pour les entreprises pharmaceutiques, le coût de mise sur le marché d'un produit préconisé dans une maladie rare ne serait pas couvert par les ventes attendues sur ce marché "restreint" du fait du peu de personnes concernées. C'est pourquoi, sous la pression des associations de maladies rares, une politique incitative économique a été mise en place pour encourager les entreprises pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments orphelins à destination des patients atteints de maladies rares et laissées pour compte.*

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

*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.*

*Un modèle cellulaire permet d'étudier les mécanismes biologiques d'une maladie à partir de cellules cultivées en laboratoire qui reproduisent les caractéristiques de cette maladie. Ces cellules peuvent provenir de personnes atteintes par la maladie. Un modèle cellulaire permet aussi de tester les effets d'un traitement potentiel.*



Shen S, Benoy V, Bergman JA, Kalin JH, Frojuello M, Vistoli G, Haeck W, Van Den Bosch L, Kozikowski AP.  
*ACS Chem Neurosci*, 2016 (Fév).



- 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 les connaissances scientifiques et les pistes thérapeutiques dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth.

➤➤ [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