

JUIN 2025

SAVOIR &
COMPRENDRE
AVANCEES
DE LA
RECHERCHE

Avancées 2025 dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2025, présente une sélection des actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant la maladie de Charcot-Marie-Tooth : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

**Rédaction**

▪ Magali Bichat - Myoinfo,
Département d'information sur
les maladies neuromusculaires
de l'AFM-Téléthon, Évry
myoinfo@afm-teleton.fr

Validation

▪ Pr Shahram Attarian,
Coordinateur de Filnemus ;
Centre de Référence des
Maladies Neuromusculaires
PACA- Réunion-Rhône-Alpes
*European Reference Network
for Rare Neuromuscular
diseases*, CHU de la Timone,
Marseille
▪ Alexandre Hoyau,
Président de CMT-France
Membre du Conseil National
de l'Alliance Maladies Rares
Administrateur de la
Fédération Européenne des
associations CMT (ECMTF)

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 2 faits marquants des 12 derniers mois..... | 3 |
| La maladie de Charcot-Marie-Tooth | 4 |
| Des essais cliniques | 6 |
| Le NMD670 dans les CMT 1 et 2..... | 7 |
| L'AT-007 dans la CMT liée à <i>SORD</i> | 7 |
| Des essais de thérapie génique..... | 8 |
| Dans la neuropathie à axones géants | 9 |
| Dans la CMT 2S liée à <i>IGHMBP2</i> | 10 |
| Dans la CMT 1A..... | 11 |
| La thérapie cellulaire (EN001) dans la CMT 1A..... | 11 |
| L'ABS-0871 dans la CMT 2C..... | 12 |
| L'AGT-100216 dans la CMT..... | 12 |
| L'IFB-088 dans la CMT 1A..... | 12 |
| L'arrêt du développement du PXT 3003 dans la CMT 1A | 13 |
| Recherche de marqueurs fiables pour les essais cliniques..... | 14 |
| Des bases de données et des études d'histoire naturelle..... | 14 |
| Deux études dans la CMT 1A en France | 16 |
| Dans la neuropathie liée à <i>SORD</i> | 16 |
| Dans la CMT 2C..... | 17 |
| Même gène, sévérités différentes selon la zone touchée | 17 |
| Outils de suivi et d'évaluation de la CMT | 18 |
| Des progrès pour la prise en charge | 20 |
| Les bénéfices d'une activité physique adaptée | 20 |
| Des orthèses pour stabiliser la marche..... | 20 |
| Des effets de la maladie sur le bien-être psychologique | 21 |
| Des difficultés au quotidien méconnues..... | 21 |
| Aller aux toilettes | 21 |
| Bien entendre..... | 21 |
| Des articulations fragilisées..... | 22 |
| Les sens de l'équilibre | 22 |
| Des difficultés souvent passagères pendant la grossesse | 23 |
| Une atteinte au cœur des fibres musculaires possible..... | 23 |
| Des avancées en génétique pour un diagnostic performant..... | 24 |
| Des tests génétiques plus complets | 24 |
| Quatre nouveaux gènes candidats..... | 25 |
| Montée en puissance des recherches sur la thérapie génique | 26 |
| Dans la CMT 1A liée à <i>PMP22</i> | 26 |
| Dans la CMT X1 liée à <i>Cx32</i> | 26 |
| Dans la CMT 4C liée à <i>SH3TC2</i> | 27 |
| Dans la CMT 2E liée à <i>NEFL</i> | 27 |
| Dans la CMT 2L liée à <i>HSPB8</i> | 27 |
| Des pistes pharmacologiques à suivre | 29 |
| Contrôler la production de la myéline..... | 29 |
| Eliminer des protéines mal repliées | 30 |
| Alimenter l'axone en énergie..... | 31 |
| Un aspect inflammatoire qui pourrait être traité..... | 31 |
| La thiamine, une piste nutritionnelle au potentiel à évaluer..... | 32 |

*

* * *



2

Faits marquants des 12 derniers mois

ECRA : renforcer la coopération scientifique européenne sur la CMT

L'European CMT Research Association (ECRA) a été créée en Allemagne en septembre 2024. Réunissant des chercheurs, professionnels de santé, associations de malades et partenaires industriels, l'ECRA a pour vocation d'être un acteur majeur dans la coopération scientifique internationale.

Sa première Assemblée générale se déroulera à l'occasion du 2^e Congrès européen des spécialistes de la CMT, organisé les 24 et 25 octobre 2025 à Anvers (Belgique) par la fédération européenne des associations CMT.

www.ecmtf.org/ecra_europeanresearchassociation/

Cinq candidats-médicaments distingués États-Unis

L'agence du médicament américaine (*Food and drug administration* ou FDA) a accordé le **statut de médicament orphelin** à cinq nouveaux produits en développement ce qui témoigne d'un intérêt croissant pour la CMT. Obtenir ce statut reconnaît une valeur scientifique établie sur des modèles précliniques de la maladie sans garantir l'efficacité chez l'humain, qui devra être démontrée par des essais cliniques. Le développement clinique sera également facilité.

www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/index.cfm

Dans la CMT 1A, deux approches ont été labellisées :

- **des cellules souches (EN001)** issues des recherches du sud-coréen *Encell* déjà à l'essai chez quelques malades atteints de CMT 1A et 1E,
- **un petit ARN interférent ciblant PMP22** émanant d'une biotech française *MAAsiRNA* qui fait l'objet de recherches en laboratoire en vue de futurs essais cliniques.

**Dans la CMT 4J**, un produit de thérapie génique développé par

Elpida Therapeutics. La société a lancé une étude d'histoire naturelle de la CMT4J afin de mieux comprendre l'évolution de cette forme rare, identifier des biomarqueurs et préparer un éventuel essai

Dans la CMT 2A, une petite molécule ciblant la mitofusine mise au point par *Mitochondria in Motion*.**Dans la CMT 2C**, une petite molécule étudiée par *Actio Biosciences* qui mène deux études aux États-Unis :

- une étude d'histoire naturelle pour mieux décrire la maladie et concevoir un futur essai clinique,
- et un essai de phase I chez des volontaires sains pour évaluer la tolérance et le devenir du médicament dans l'organisme.



La maladie de Charcot-Marie-Tooth

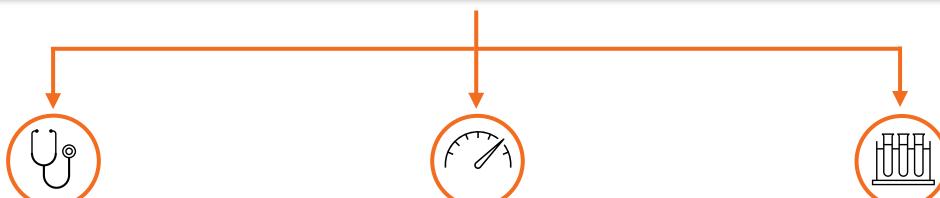
CMT

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

Principaux symptômes

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

Diagnostic



Diagnostic clinique

Examen clinique par le médecin : localiser le déficit moteur et sensitif

Diagnostic électrophysiologique

Analyse du fonctionnement du nerf : mesurer la vitesse de conduction

Diagnostic génétique

Analyse de sang : définir le gène en cause

Prise en charge



Traiter les différents symptômes, principalement au niveau des muscles et des articulations, de préférence dans les Centres de référence ou de compétences Maladies neuromusculaires.



Réaliser un suivi auprès d'un kinésithérapeute et/ou d'un ergothérapeute pour conserver ou **retrouver une aisance de mouvements et prévenir le risque de chutes**.



Utiliser des instruments appropriés, disponibles dans le commerce ou sur prescription, pour **faciliter les gestes du quotidien**.



Exercer une **activité physique** (natation, vélo d'appartement...) modérée et régulière pour améliorer la force musculaire et l'endurance et diminuer les sensations de douleur ou fatigue.

En chiffres



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

[PNDS Neuropathies héréditaires sensitivomotrices de Charcot-Marie-Tooth](#)



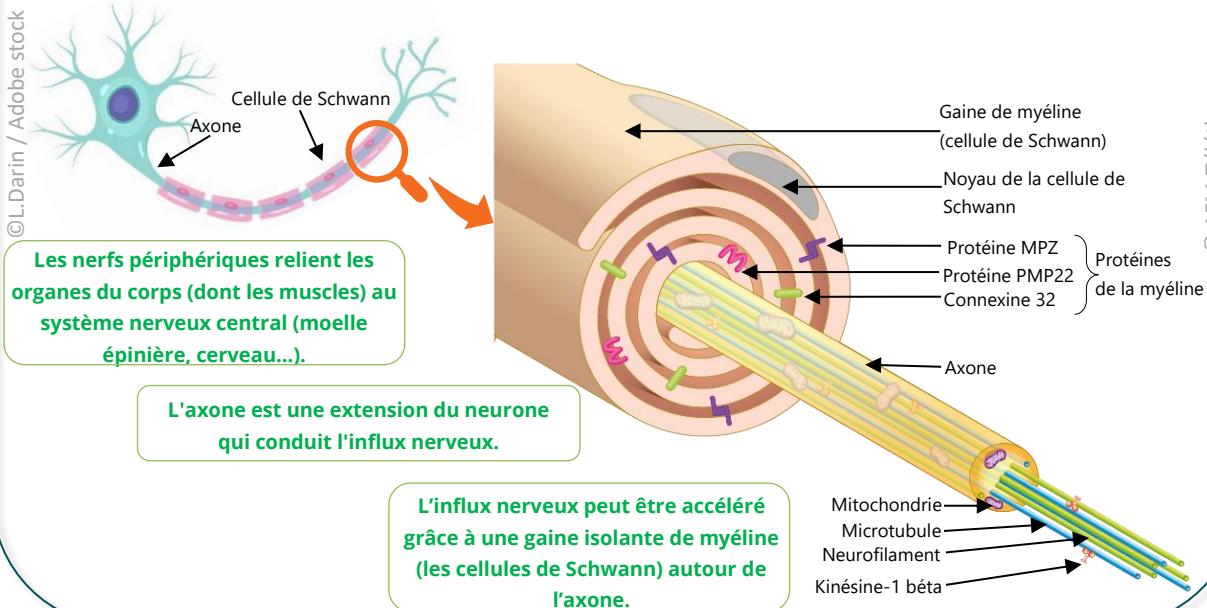
Environ **40 000** malades en France

[www.cmt-france.org](#)



À quoi est-elle due ?

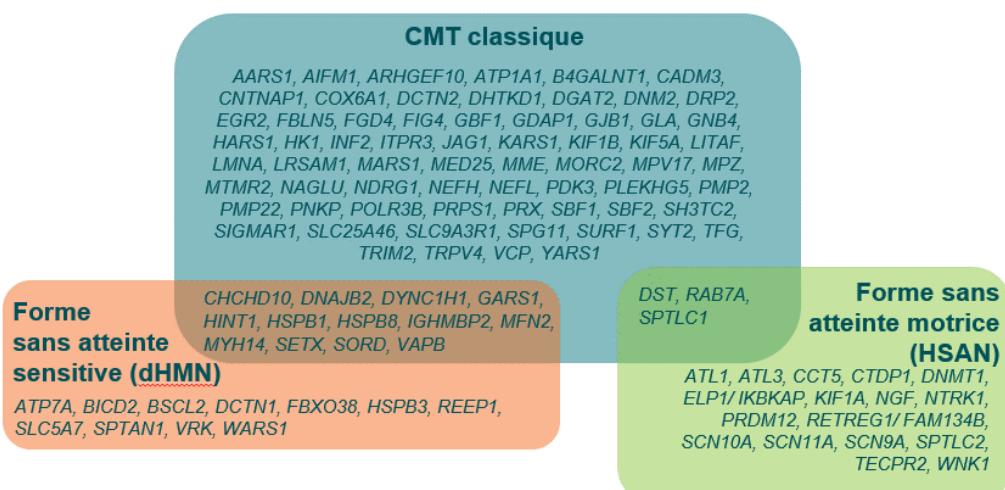
- Des lésions génétiquement déterminées des **nerfs périphériques** transmettant les informations nécessaires aux mouvements, aux perceptions (toucher, douleur...), au maintien de l'équilibre...



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



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



Pour en savoir plus sur la CMT

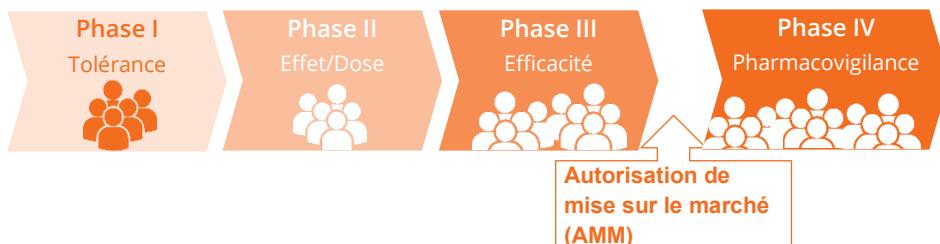
www.afm-teleton.fr/fr/fiches-maladies/maladie-de-charcot-marie-tooth



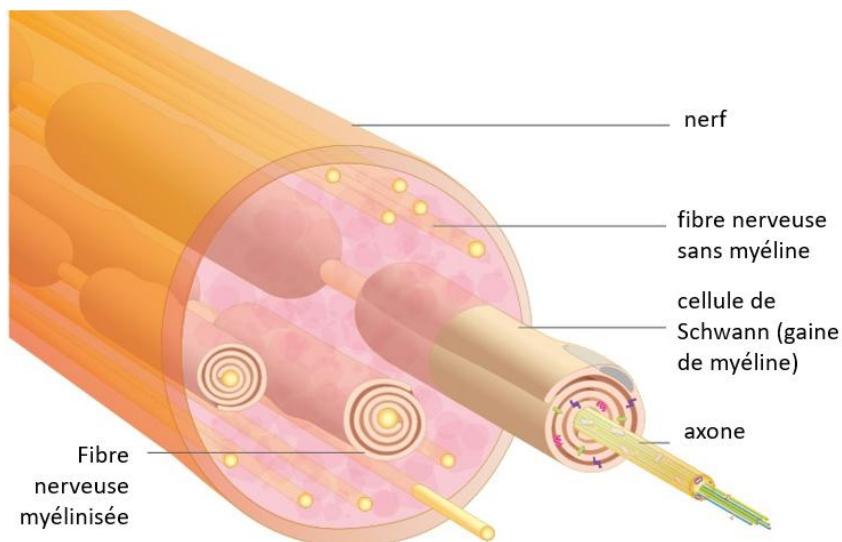
Des essais cliniques

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

 www.afm-teleton.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-essais-cliniques-en-pratique



Plusieurs pistes thérapeutiques sont actuellement à l'essai pour traiter la CMT, chacune ciblant des mécanismes différents de la maladie.



Au niveau de la cellule de Schwann

=> éviter l'accumulation de molécules toxiques
CMT 1A, 1B et 1E - IFB-088

Au niveau de l'axone

=> améliorer le fonctionnement de l'axone
CMT 2C – ABS-0871
CMT 2 – AGT-100216
=> éviter l'accumulation de sorbitol
CMT 2 liée à SORD – AT-007

Au niveau du nerf et du muscle

=> aider la régénération nerveuse et musculaire
CMT 1A et 1E thérapie cellulaire EN001

Au niveau de la jonction neuromusculaire

=> augmenter l'excitabilité musculaire
CMT 1 et 2 – NMD670



L'AFM-Téléthon se mobilise pour faire avancer la recherche sur la CMT

En France, l'AFM-Téléthon et CMT-France s'engagent en faveur de la recherche sur la CMT. L'AFM-Téléthon soutient 12 programmes européens en cours qui visent à mieux comprendre les différentes formes de la maladie, à créer de nouveaux outils pour les étudier, à imaginer des stratégies de traitement, à tester des candidats-médicaments chez l'humain et à trouver des marqueurs fiables pour suivre l'effet des futurs traitements. Ils portent sur les CMT démyélinisantes en général, la CMT 1A, la CMT 1B, la CMT 1E, la CMT 2A, la DI-CMT C, la CMT 2J/I, la neuropathie liée à HINT1 et la neuropathie à axones géants.



Le NMD670 dans les CMT 1 et 2

 Le NMD670 est un candidat-médicament développé par *NMD Pharma*. C'est une petite molécule qui agit sur des récepteurs au niveau des muscles squelettiques pour faciliter leur activation par le système nerveux : les muscles se contractent même si les consignes de mouvements transmis par les nerfs sont de moins bonne qualité.

Le NMD670 est en cours d'évaluation dans trois maladies neuromusculaires : la CMT, la myasthénie et l'amyotrophie spinale proximale.

Injecté à des souris atteintes de CMT 1A ou CMT 2D, le NMD670 entraînerait une augmentation de leur force et de leur endurance musculaires. De plus, un essai sur des volontaires sains montrent que le produit est bien toléré.

[Grønnebæk TS et al. Ann Clin Transl Neurol. 2025](#)

[Ruijs, TQ et al. Clin Pharmacol Ther 2024](#)

- Un essai est en cours pour évaluer en double aveugle contre placebo la sécurité d'utilisation, la tolérance et l'efficacité du NMD670 administré deux fois par jour pendant 21 jours, chez des personnes atteintes de CMT 1 et 2 n'utilisant pas d'aide à la marche.

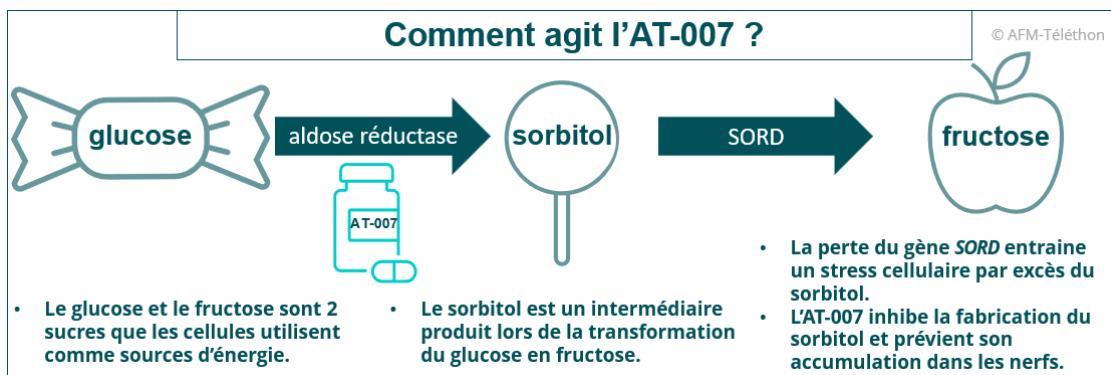
Le placebo est un produit dont la présentation est identique à celle d'un médicament, mais qui ne contient pas de principe actif. Dans un essai clinique, un placebo est utilisé pour mesurer l'action réelle du médicament testé contenant le principe actif en comparant ses effets à ceux du placebo.



L'AT-007 dans la CMT liée à *SORD*

 La neuropathie liée au gène *SORD* se manifeste par une diminution de la force musculaire accompagnée ou non d'une atteinte de la sensibilité. Elle fait partie des neuropathies associées à la maladie de Chacot-Marie-Tooth. Alors qu'elle a été découverte en 2020 seulement, un premier candidat-médicament a été rapidement identifié, l'AT-007 ou govorestat, et un premier essai clinique a été mis en place par la société *Applied Therapeutics* dès 2022.

L'AT-007 est un inhibiteur de l'aldose réductase, une famille de molécules à l'étude dans la neuropathie diabétique et d'autres maladies rares comme la galactosémie. Il protégerait les cellules nerveuses en limitant l'accumulation toxique de sorbitol due à l'absence de la protéine *SORD*.





- L'essai INSPIRE évalue pendant deux ans ce candidat-médicament contre placebo chez une cinquantaine de malades suivis en Europe (Italie, Tchéquie et Royaume-Uni) et aux États-Unis.

Phase II
Effet/Dose

Essai INSPIRE



Europe et
États-Unis



56
(18 à 55 ans)



Recrutement
terminé



Janv. 2022 – Juil. 2026
2 ans de suivi

NCT05397665

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

Après deux ans de traitement, des analyses préliminaires sur 15 patients suggèreraient un ralentissement de la progression de l'atteinte musculaire observable à l'IRM. Le traitement aurait été bien toléré et n'aurait pas entraîné d'effet secondaire grave.

À la faveur de ces résultats, *Applied Therapeutics* envisage de lancer un essai de phase III à plus large échelle pour confirmer l'efficacité et la sécurité de son candidat-médicament.

[Communiqué de presse Applied Therapeutics du 18 mai 2025](#)

Phase II
Effet/Dose



Une autre molécule à l'essai

En Chine, un essai est aussi en préparation ([NCT05777226](#)) pour évaluer les effets d'un autre inhibiteur de l'aldose réductase, l'epalrestat chez 30 personnes atteintes de neuropathie liée à SORD.

Des essais de thérapie génique

La thérapie génique est en plein essor dans les maladies neuromusculaires, avec de premiers médicaments déjà disponibles dans l'amyotrophie spinale infantile liée à *SMN1* (SMA) ou la neuropathie amyloïde héréditaire à transthyrétine, deux maladies du système nerveux périphérique d'origine génétique comme la CMT.

Si les essais cliniques sont encore rares, de nombreuses molécules sont en développement en laboratoire.



Évolution des stratégies en thérapie génique

À ses débuts, la thérapie génique consistait uniquement à remplacer un gène défectueux en apportant à l'organisme le gène normal. Depuis, les méthodes de thérapie génique se sont développées : en font partie toutes les techniques qui introduisent dans l'organisme du matériel génétique sous forme d'ADN ou d'ARN (gène médicament, oligonucléotides antisens...) à des fins thérapeutiques.

- Un article fait la synthèse des principales approches à l'étude et montre que si le développement de la thérapie génique dans la CMT n'en est qu'à ses débuts, des premiers indices prometteurs de leur efficacité dans des modèles animaux ont déjà été observés. Il reste encore à optimiser le choix du vecteur et de la voie d'administration pour optimiser ses bénéfices, ainsi qu'à démontrer son innocuité.

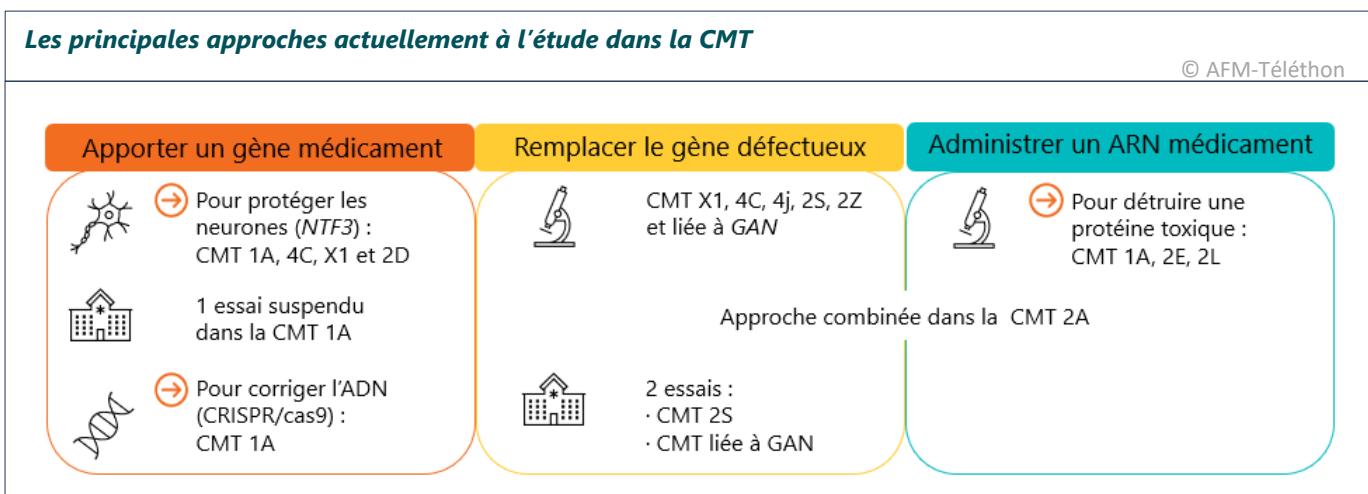


| La thérapie génique, en pratique | | |
|---|--|---|
| Du matériel génétique | Un vecteur | Une voie d'administration |
|  <ul style="list-style-type: none"> Pour corriger le patrimoine génétique défectueux Sous forme d'ADN ou d'ARN Aussi appelé transgène |  <ul style="list-style-type: none"> Pour transporter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

© AFM-Téléthon

Seule une injection précoce pourrait contrecarrer les processus de démyélinisation et/ou de perte axonale. À l'instar d'autres maladies génétiques pour lesquelles des traitements sont déjà disponibles, il faudra probablement associer dans la CMT plusieurs approches thérapeutiques (thérapie génique, médicament pharmacologique, kinésithérapie...) pour améliorer l'efficacité de chacune d'elle.

Stavrou M et al. Curr Opin Neurol. 2024



Dans la neuropathie à axones géants

Le TSHA-120 est un produit de thérapie génique associant le gène *GAN* à un vecteur viral AAV9 (traditionnellement utilisés dans les maladies du nerf) pour traiter la neuropathie à axones géants.

 **Un seul gène, plusieurs maladies**
Les anomalies du gène *GAN* entraînent dans la plupart des cas une atteinte du système nerveux central (développement intellectuel, crises épileptiques...) et périphérique (diminution progressive de la force musculaire et de la sensibilité au niveau des jambes et des bras) débutant chez le jeune enfant. Il existe des formes plus modérées, débutant chez l'adulte et sans atteinte du système nerveux central qui s'apparentent à une CMT axonale.

Un essai clinique est en cours pour évaluer la sécurité du TSHA-120 et rechercher d'éventuels signes d'efficacité pour pouvoir continuer à développer cette approche.

- Les quatorze participants ont reçu une injection unique du candidat-médicament par voie intrathécale (au plus près du système nerveux central). Quatre doses croissantes ont été évaluées.

Une injection intrathécale permet d'administrer un produit dans le liquide céphalorachidien. Elle se fait le plus souvent entre deux vertèbres lombaires, comme pour une ponction lombaire, au niveau du canal osseux formé par l'empilement des vertèbres, le canal rachidien, qui protège la moelle épinière.



Phase I
Tolérance

Essai de thérapie génique dans la neuropathie à axones géants



États-Unis



14
(3 à 99 ans)



Recrutement
terminé



Avril 2015 – Avril 2035

NCT02362438

La MFM (Mesure de la fonction motrice) permet d'évaluer les capacités motrices des personnes atteintes de maladie neuromusculaire.

Pendant l'examen, le malade réalise une série de mouvements simples. La manière dont la personne les réalise permet de déterminer un score fonctionnel

Les virus adéno-associés (AAV pour adeno-associated virus) sont de petit virus à ADN, qui peuvent infecter l'être humain. Toutefois, ils ne provoquent pas de maladie et n'entraînent qu'une réponse immunitaire de défense modérée.

Une fois à l'intérieur des cellules, un virus AAV, comme tous les virus, incorpore ses gènes dans l'ensemble des gènes de la cellule infectée. Ils sont utilisés en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Essai de thérapie génique dans la neuropathie à axones géants

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

Le traitement aurait été bien toléré tout au long de l'essai (jusqu'à 7 ans de suivi pour les premiers patients inclus) chez la plupart des participants. Toutefois, deux participants ayant reçu la dose la plus faible sont décédés au cours de l'étude. D'après l'investigateur principal, cela ne serait pas lié au candidat-médicament mais à la maladie elle-même. L'essai est autorisé à continuer.

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

Dans la CMT 2S liée à *IGHMBP2*

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

Une amyotrophie spinale ou une CMT

Le gène *IGHMBP2* est impliqué dans la CMT 2S et dans une forme d'amyotrophie spinale avec détresse respiratoire (SMARD1). La SMARD1 touche essentiellement des nourrissons, associant une faiblesse musculaire sévère prédominant dans la partie distale des membres et une atteinte respiratoire. La CMT 2S se manifeste plus tard et n'entraîne aucune difficulté respiratoire.

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



États-Unis



10
(2 mois à 14 ans)



Recrutement
en cours



Nov. 2021 – Nov. 2028
3 ans de suivi

NCT05152823

- Une équipe américaine est en train de mettre au point un second produit de thérapie génique dans la CMT 2S. Il s'agit d'une approche personnalisée pour contrecarrer très spécifiquement les effets d'une des anomalies géniques détectées chez un patient. Plutôt que d'apporter le gène *IGHMBP2*, le produit de thérapie génique apporte un petit oligonucléotide anti-sens qui permet de passer outre cette anomalie génique et ainsi rétablir la fabrication de la protéine *IGHMBP2*.

Les premiers résultats sur les cellules de ce patient étudiées en laboratoire montrent que la protéine manquante est effectivement à nouveau produite. De plus, le produit n'est pas toxique pour le rat.

Smieszek S et al. Mol Ther Nucleic Acids . 2025



Des stratégies sur-mesure

La thérapie génétique personnalisée, adaptée à la mutation génétique précise d'un seul patient, est encore exceptionnelle mais elle pourrait représenter une solution prometteuse à l'avenir. Toutefois, son coût est très élevé et elle pose des difficultés réglementaires car elle n'entre pas le cadre classique des essais cliniques défini par les autorités de santé.

Dans la CMT 1A

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

Essai de phase I/II dans la CMT 1A



États-Unis



3
(18 à 35 ans)



Essai
suspendu



Avril 2025 – Avril 2030
3 ans de suivi

NCT03520751

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

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

La thérapie cellulaire (EN001) dans la CMT 1A

L'EN001 est composé de cellules souches dérivées du cordon ombilical et cultivées en laboratoire par la société sud-coréenne *Encell*. Ces cellules pourraient former différents tissus comme des muscles ou des neurones. Elles sont étudiées dans la myopathie de Duchenne et la CMT 1A. Elles sont bien tolérées d'après les résultats d'un essai de phase I dans la myopathie de Duchenne.

- Injecté à des souris atteintes de CMT 1A à l'intérieur d'un muscle, l'EN001 favorisent la régénération musculaire et nerveuse et entraîne une augmentation des capacités motrices des souris traitées. Ces bénéfices sont amplifiés lorsque l'EN001 est associé à un traitement par insuline.

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

[Oh SJ et al. Neurobiol Dis. 2024](#)

Depuis février 2025, l'agence sanitaire nord-américaine, la *Food and Drug administration* leur a accordé le statut de médicament orphelin dans la CMT 1A.

- Deux essais en cours en Corée ([NCT06328712](#) et [NCT06218134](#)) évaluent la sécurité d'utilisation et recherche des signes d'efficacité d'une injection intraveineuse de l'EN001 chez 12 personnes atteintes de CMT 1A et 3 de CMT 1E.

Phase I
Tolérance



Afin d'encourager le développement de traitements pour les maladies rares, les autorités de santé ont élaboré une procédure spécifique : la désignation de médicament orphelin. L'entreprise pharmaceutique dont un produit est désigné médicament orphelin bénéficie de conditions facilitatrices aux différentes étapes du développement.

Phase I Tolérance

L'ABS-0871 dans la CMT 2C



L'ABS-0871 est un candidat-médicament développé dans la CMT 2C liée au gène *TRPV4* par *Actio Biosciences*. C'est une petite molécule qui inactive la protéine *TRPV4* mutée. Il bénéficie du statut de médicament orphelin aux États-Unis depuis août 2024.



Comment agirait l'ABS-0871 ?

Le gène *TRPV4* code un canal ionique à la surface des cellules qui s'ouvre en réponse à des signaux précis, laissant entrer des ions calcium dans les cellules. Dans la CMT 2C, ce canal est trop fréquemment ouvert, ce qui entraîne une activité excessive et peut devenir toxique pour la cellule. L'ABS-0871 pourrait maintenir le canal *TRPV4* en position fermée.

- Un essai de phase I aurait démarré en mars 2025 chez des personnes indemnes de la CMT pour étudier comment le corps absorbe, transforme et élimine l'ABS-0871 et s'assurer qu'il ne provoque pas d'effets indésirables.
[Communiqué de presse Actio Biosciences du 3 mars 2025](#)

L'AGT-100216 dans la CMT



L'AGT-100216 est un candidat-médicament développé par *Augustine Therapeutics*. C'est un inhibiteur de l'histone désacétylase HDAC6, une classe de molécules qui a montré des résultats encourageants sur des souris atteintes de CMT 1A, 2A et 2D notamment.



Une cible thérapeutique prometteuse

L'histone désacétylase HDAC6 organise les structures servant de rails à l'intérieur des neurones, permettant le transport de tout le matériel nécessaire à leur bon fonctionnement. Elle participe aussi aux mécanismes de défense face à une accumulation toxique de protéines mal formées. Ces fonctions en font un candidat de choix pour le développement de traitements innovants dans plusieurs maladies neurodégénératives.
[van Eyll J et al. Expert Opin Ther Targets. 2024](#)

Phase I Tolérance

- Un essai de phase I aurait démarré en mai 2025 chez des personnes sans CMT afin d'analyser la façon dont l'organisme réagit à l'AGT-100216 et de vérifier l'absence d'effets indésirables graves.
[Communiqué de presse Augustine Therapeutics du 27 mai 2025](#)

L'IFB-088 dans la CMT 1A



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

- *InFlectis BioScience* a mené entre décembre 2022 et février 2025 un essai clinique dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA, ou maladie de Charcot). Les résultats annoncés par communiqué de presse montrent une bonne tolérance de l'IFB-088, principal objectif de l'essai, ainsi qu'une tendance au ralentissement de l'évolution de la maladie. Un nouvel essai de plus grande ampleur est nécessaire pour démontrer l'efficacité du traitement dans la SLA. Il devrait être plus facile de mettre en évidence les bénéfices du candidat-médicament dans cette maladie.

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

[Communiqué de presse InFlectis BioScience du 6 février 2025](#)



L'arrêt du développement du PXT 3003 dans la CMT 1A

 Le PXT 3003 était un candidat-médicament associant trois molécules déjà disponibles (baclofène, naltrexone et sorbitol) mis au point pour diminuer la fabrication de PMP22.

L'essai PREMIER qui a évalué, contre placebo, le PXT 3003 auprès de 387 malades atteints de CMT 1A suivis pendant 15 mois n'a pas confirmé l'efficacité relative mise en évidence lors des précédents essais. Sa tolérance est restée bonne, aucun effet secondaire grave n'a été détecté. Ces résultats signent la fin du développement du PXT3003 dans la CMT 1A et l'arrêt des activités de la société Pharnext qui le développait.

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

[Communiqué de presse Pharnext du 15 juillet 2024](#)



Une expérience précieuse pour les futurs essais cliniques

Même si l'essai s'est révélé décevant, il a apporté des enseignements indispensables sur la maladie, les outils d'évaluation, l'existence d'un effet placebo ... Une base de connaissances solide qui servira à mieux concevoir les futurs essais cliniques.

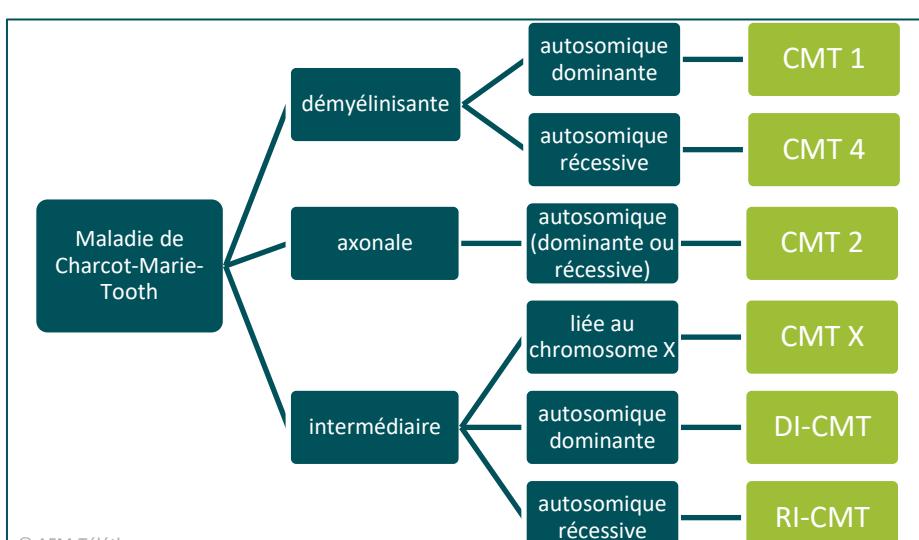


Recherche de marqueurs fiables pour mieux suivre les essais cliniques

Pour concevoir des essais cliniques adaptés, il est essentiel de bien comprendre l'évolution naturelle de la maladie grâce à des bases de données et des études d'histoire naturelle. Cela permet d'identifier des biomarqueurs fiables, utiles pour mesurer l'effet des traitements et suivre leur efficacité.

Des bases de données et des études d'histoire naturelle

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



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

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

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

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

Lorsque des pistes thérapeutiques commencent à émerger dans une forme particulière de CMT, les études d'histoire naturelle fournissent des données solides sur lesquelles bâtir les protocoles des essais cliniques à venir.



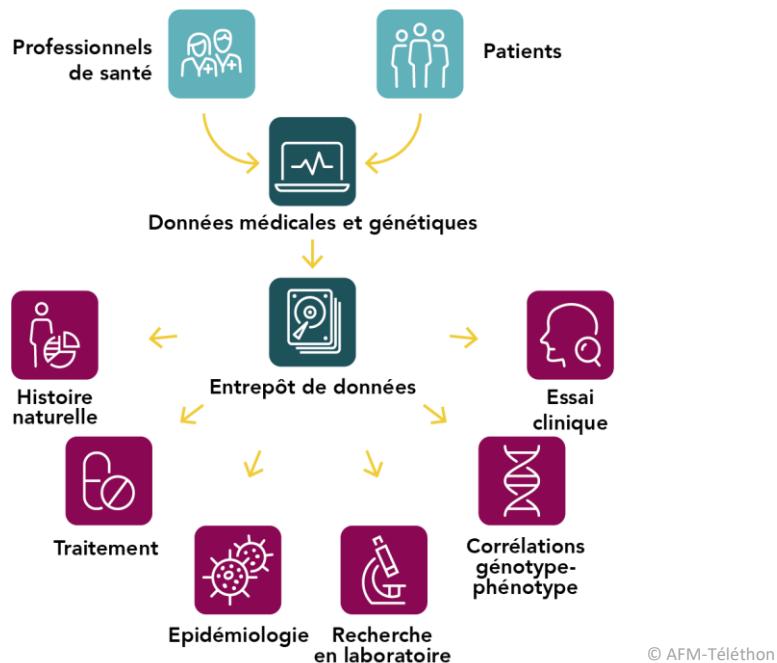
Vers une base de données nationale

En France, la filière Filnemus travaille à l'élaboration d'une base de données sur les neuropathies héréditaires incluant les différentes formes de CMT ainsi que les neuropathies apparentées.



Entrepôt de données

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



La base de données internationale INC

La base du Consortium des Neuropathies héréditaires (*Inherited Neuropathies Consortium, INC*) a pour objectif d'établir l'histoire naturelle de la CMT (qu'il s'agisse des formes les plus fréquentes ou les plus rares), de servir à la mise au point d'outils d'évaluation clinique et d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans les formes axonales de la maladie.

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



Étranger



Recrutement en cours



Crée en avril 2010

NCT01193075

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

- Depuis sa création, elle a colligé les données médicales (cliniques et génétiques) de plus de 10 000 participants dont plus de 5 000 personnes atteintes de CMT incluses dans des études d'histoire naturelle.

Trois formes rares de CMT, visées par des traitements en développement préclinique, ont été récemment mieux documentées grâce à cette base de données : 19 patients atteints de CMT 4J et en collaboration avec des centres de références français, 13 atteints de CMT 4B1 et 13 de CMT 4B2. Une analyse de l'évolution des examens de suivi dans les essais cliniques a été menée (scores spécifiques à la CMT, biomarqueurs...).

Sadjadi R et al. Neurology . 2024

Bertini A et al. Eur J Neurol . 2025

**Une étude d'histoire naturelle dans la CMT 4J**

En parallèle de ces recherches institutionnelles, Elpida Therapeutics, une société qui développe un candidat-médicament dans la CMT 4J mène une étude d'histoire naturelle ([NCT06151600](#)) dans trois centres américain sur cette forme rare de CMT.

Le registre international des neuropathies héréditaires (GRIN)

Créé en 2013 par la fondation des neuropathies héréditaires (HNF), le registre international des neuropathies héréditaires GRIN (*Global Registry for Inherited Neuropathies*) a bénéficié d'un second lancement en 2022. Un site internet, disponible en 4 langues, permet aux personnes atteintes de CMT ou d'une autre forme de neuropathies périphériques héréditaires de s'inscrire dans le registre et de partager des informations médicales et génétiques anonymisées susceptibles de faire progresser la recherche.

Registre mondial des neuropathies héréditaires**Étranger****Recrutement en cours****Créé en 2013**<https://www.hnf-cure.org/cmt/cmt-research/grin-patient-registry/>**Deux études dans la CMT 1A en France**

Deux études d'histoire naturelle sont en cours dans la CMT 1A au Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires et de la SLA de Marseille, toutes deux résolument orientées vers la recherche de biomarqueurs et la préparation de futurs essais cliniques. L'une porte sur des patients adultes uniquement. L'autre, soutenue par l'AFM-Téléthon, concerne des enfants et de jeunes adultes et vise à évaluer les effets d'un candidat-médicament dès les stades les plus précoce de la maladie, avant que les atteintes ne deviennent plus marquées.

CMT-TOOLS**France****60 CMT 1A
(18 à 70 ans)****Recrutement
en cours****2 ans de suivi****NCT02596191****CMT-MODs****France et
Allemagne****60 CMT 1A
(10 à 30 ans)****Recrutement
en cours****1 an de suivi****Dans la neuropathie liée à SORD**

En vue des essais d'inhibiteur de l'aldose réductase (dont l'AT-007) dans la neuropathie liée à SORD, plusieurs études rétrospectives visent à mieux



caractériser l'évolution de la maladie en l'absence de traitement, préalable nécessaire pour pouvoir mesurer si un traitement fonctionne ou non (sans passer à côté d'un effet positif ou le surestimer). Ces études apportent aussi de nouvelles données sur les anomalies génétiques présentes sur le gène *SORD* facilitant le diagnostic des possibles participants aux futurs essais.

- La plus importante est une étude internationale de 19 pays d'Amérique, d'Asie et d'Europe (dont la France) portant sur 144 patients. L'atteinte motrice est toujours présente, plus prononcée au niveau des pieds, ce qui gêne la marche. Elle est plus sévère chez les hommes. L'atteinte sensitive est moins marquée.

Le taux de sorbitol dans le sang à jeun est nettement plus élevé chez les malades et peut être utilisé pour confirmer le diagnostic si les résultats des tests génétiques sont difficiles à interpréter, par exemple en cas de nouvelles mutations rares du gène *SORD*.

Cortese A et al. Brain . 2025

Dans la CMT 2C

Actio Biosciences qui développe un candidat-médicament dans la CMT 2C soutient une étude d'histoire naturelle aux États-Unis ([NCT05600764](#)) afin de concevoir au mieux le protocole d'un éventuel essai clinique à venir.

- Par ailleurs, une publication du consortium des neuropathies héréditaires rapporte les données issues de leur registre international de 68 patients atteints de CMT 2C. En plus de l'atteinte sensitivo-motrice, plus de la moitié des malades présentent des difficultés pour parler fort ou longtemps et une atteinte respiratoire (55% ont le souffle court et 11% ont besoin d'une assistance ventilatoire). Des anomalies squelettiques sont fréquentes (64% de scolioses, 45% de pieds bots).

Kosmanopoulos G et al. Brain. 2024

Même gène, sévérités différentes selon la zone touchée

Mettre en évidence une corrélation entre génotype et phénotype pourrait aider à constituer des groupes comparables et équilibrés pour les futurs essais cliniques.

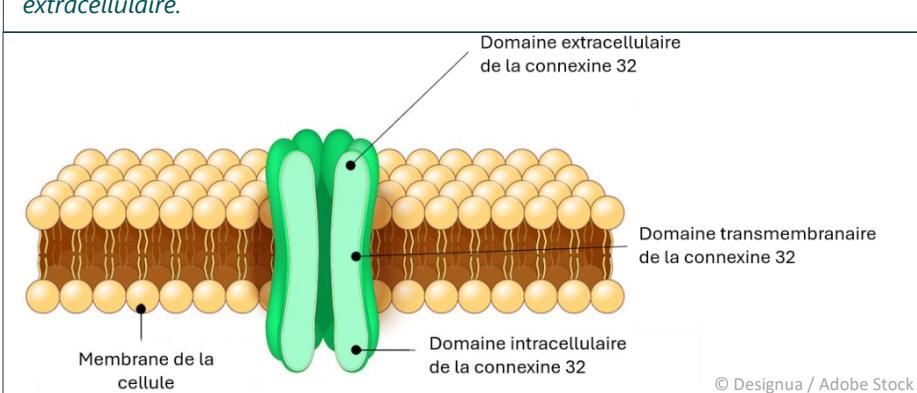
Dans la CMT X1

Une étude française reposant sur les données de 275 adultes atteints de CMT X1 pris en charge dans les 13 principaux Centres de référence français démontre que le type de mutation sur le gène cx32 influence la façon dont se manifeste la maladie.

Zoom sur la connexine 32

La connexine 32 traverse la membrane des cellules de Schwann ce qui permet de distinguer trois domaines différents : intracellulaire, transmembranaire et extracellulaire.

Les études de corrélations génotype/phénotype recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype. On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique et les manifestations d'une maladie génétique.





- Les patients avec une mutation transmembranaire étaient ceux qui avaient la maladie la plus sévère suivis de ceux avec une mutation extracellulaire, l'ensemble de ces patients présentant un handicap évalué comme étant modéré. Les patients avec une mutation intracellulaire présentaient un handicap moins marqué.

Barbat du Closel L et al. Eur J Neurol. 2024 Nov

Dans la CMT 1E

La protéine PMP22 traverse elle aussi la membrane des cellules de Schwann. Elle est impliquée dans la CMT 1A et plus rarement dans la CMT 1E où les anomalies génétiques altèrent la structure et la fonction de la protéine, provoquant des atteintes plus variables que dans la CMT 1A.

Une étude d'histoire naturelle menée par le Consortium des Neuropathies héréditaires auprès de 50 personnes atteintes de CMT 1E montre que la sévérité de la maladie serait liée à la présence de mutations dans les domaines transmembranaires de PMP22.

Ward KS et al. medRxiv 2025

Dans les CMT liées à MPZ

Les anomalies du gène *MPZ* peuvent provoquer des formes variées de CMT, allant d'une atteinte démyélinisante débutant dans l'enfance (CMT 1B) à des formes plus tardives et axonales comme la CMT 2I.

L'analyse des données de 186 patients enregistrés au registre italien de la CMT caractérisent les anomalies génétiques qui risquent d'entrainer une évolution beaucoup sévère malgré un début des troubles plus tardif.

Bertini A et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024

Outils de suivi et d'évaluation de la CMT

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

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

Un score spécifique à la CMT

- Le CMT-HI (*CMT health index*) est un questionnaire de qualité de vie conçu pour la CMT en 2018 et validé auprès de plus de 400 patients. Une nouvelle étude auprès de 215 patients atteints de CMT 1A confirme qu'il reflète le retentissement de la maladie sur le fonctionnement des nerfs et sur la force musculaire.

Rehbein T et al. J Peripher Nerv Syst. 2024

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



L'imagerie médicale



L'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans la CMT

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

- La mesure du degré d'infiltration graisseuse par l'IRM quantitative est le seul biomarqueur confirmé dans la CMT. Les images peuvent être analysées par un logiciel pour être traitées plus rapidement, comme l'a montré une équipe française à partir des données de 20 malades atteints de CMT 1A. Cette technique mesure de manière fiable et rapide la progression de l'atteinte musculaire dans la CMT 1A, la rendant précieuse pour les futurs essais cliniques.

Fortanier E et al. Neurology. 2024

- Une technique particulière d'échographie (l'élastographie ultrasonore) qui permet de mesurer la rigidité des tissus pourrait devenir à terme un outil de suivi dans les essais cliniques. Une étude française auprès de 20 personnes atteintes de neuropathies démyélinisantes dont la CMT 1A montre que les nerfs des malades sont plus rigides du fait d'anomalies structurelles. Plus le nerf est dur, plus la vitesse de conduction nerveuse est basse.

Andrade RJ et al. J Peripher Nerv Syst. 2025

Les marqueurs sanguins

Deux études récentes mettent en lumière de potentiels biomarqueurs dans la CMT 1A. La première a été menée auprès de 44 patients atteints de CMT 1A et souligne la pertinence du dosage du taux de neurofilaments, auquel pourrait être associé d'autres dosages sanguins comme ceux de la protéine GFAP et du facteur de croissance FGF-21. La seconde propose un nouveau biomarqueur, la protéine p62 (impliquée dans l'autophagie) à partir de prélèvements réalisés sur 69 patients atteints de CMT 1A.

Pretkalnina D et al. Front Neurol. 2025

Yoon BA et al. Sci Rep. 2024

- Une étude est en cours en France depuis septembre 2021, pour mieux comprendre comment les anomalies de la mitofusine 2 se répercutent sur le fonctionnement des cellules. Soutenue par l'AFM-Téléthon, elle a inclus une trentaine de personnes atteintes de CMT 2A ainsi qu'une trentaine de personnes non malades. Les données collectées sont en cours d'analyse.

Les chercheurs étudient les lipides et d'autres petites molécules issues du métabolisme sur des échantillons de sang et de peau prélevés chez les participants et les comparer à ceux de personnes sans CMT. Des techniques de microscopie permettent d'analyser l'organisation et le fonctionnement de structures importantes à l'intérieur des cellules (cytosquelette, mitochondries, réticulum endoplasmique...).

Cela pourrait permettre d'identifier des biomarqueurs pour suivre l'évolution de la maladie, en particulier lors d'un éventuel essai clinique, et de découvrir de possibles cibles thérapeutiques spécifiques de la CMT 2A.

Les neurofilaments sont des protéines présentes spécifiquement dans les neurones. Le taux de neurofilaments à chaîne légère dans le sang peut être utilisé pour mesurer l'importance de la destruction du neurone.

L'autophagie est un processus permettant à une cellule de dégrader une partie de son contenu.



Des progrès pour la prise en charge

Les bénéfices d'une activité physique adaptée

L'activité physique est bénéfique aux personnes atteintes de CMT, à condition de tenir compte de leurs capacités. Cette activité protège les nerfs et les muscles, préserve voire améliore la force musculaire, l'équilibre et la souplesse et réduit les douleurs, tout en contribuant au bien-être général.



Bouge ta CMT !

Pour encourager et accompagner les malades à pratiquer des exercices physiques adaptés, CMT-France a créé les vidéos « Bouge ta CMT », avec le soutien de la filière Maladies rares neuromusculaires Filnemus. Grâce à ces huit vidéos, chacun peut élaborer son propre programme personnalisé, avec l'aide de son kiné ou de son médecin référent. L'accompagnement par des professionnels reste indispensable pour pratiquer ces exercices en toute sécurité.



[Bouge Ta CMT - Youtube](#)

- Les programmes d'entraînement supervisé à distance (télécoaching) se développent de plus en plus, grâce aux outils numériques. L'analyse de près de 400 publications disponibles sur le sujet dans la CMT montre que ce type d'entraînement augmenterait la force et les capacités cardiovasculaires, stabiliseraient la marche et réduiraient les douleurs. Toutefois, seul un petit nombre d'études (7 publications sur 382) remplissent les critères de rigueur nécessaires pour valider ces résultats. Des essais avec un protocole de qualité et un recrutement d'ampleur sont nécessaires pour confirmer ces conclusions.

[Leale I et al. Front Neurol. 2024](#)

- L'exercice physique est reconnu pour ses effets antalgiques, bien que les mécanismes ne soient pas tous identifiés. Une revue de la littérature se penche sur les effets possibles de l'exercice sur les cellules du système nerveux, dont les neurones et les cellules de Schwann, avec un focus entre autres sur la CMT.

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

L'amélioration des douleurs par l'exercice physique pourrait passer par une réduction de l'inflammation et/ou la production par les cellules musculaires de petites protéines, appelées « myokines », qui agissent sur le système nerveux.

[Hanani M Cells. 2025](#)

Des orthèses pour stabiliser la marche

- Une revue de la littérature montre que les relevageurs de pied améliorent la sécurité et la fluidité de la marche chez les personnes atteintes de CMT. Elle souligne aussi l'importance d'adapter ces orthèses aux besoins et attentes de chaque patient. Une nouvelle étude réalisée auprès de 306 patients confirme ces conclusions.

[Kim A et al. J Foot Ankle Res. 2024](#)

[Anderson KM et al. Health Sci Rep. 2025](#)



Parlez de votre appareillage à votre équipe médicale

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

Une orthèse est un appareillage orthopédique placé sur la peau qui permet d'immobiliser ou de stabiliser une articulation douloureuse ou instable, d'amortir les chocs, de corriger une déformation et/ou de compenser une faiblesse musculaire. Elle est complémentaire de la kinésithérapie.



- Avec le développement de l'impression 3D, il devient de plus en plus facile et rapide de produire des orthèses sur-mesure entièrement ajustées à la personne. Une revue de la littérature sur les releveurs de pieds imprimés en 3D dans les maladies neuromusculaires ainsi qu'une étude pilote auprès de 10 personnes atteintes de CMT montrent qu'ils sont tout autant efficaces pour éviter les chutes que les releveurs traditionnels. Plus légers et plus confortables, ils seraient mieux acceptés par les malades. Toutefois, des études plus conséquentes et avec un suivi dans le temps sont nécessaires.

[Pollen TN et al. Assist Technol. 2024](#)

[Philps A et al. J Foot Ankle Res. 2024](#)

Des effets de la maladie sur le bien-être psychologique

- Près de 300 adultes atteints de CMT ont répondu à une enquête en ligne sur leur bien-être et leur santé mentale décrivant des difficultés propres à la CMT, souvent mal perçues par les soignants. Ils étaient notamment confrontés à l'anxiété liée à l'évolution de la maladie, à la difficulté d'accepter la perte de certaines capacités physiques, ainsi qu'à la frustration de ne pas trouver de professionnels de santé suffisamment informés sur la CMT. Les auteurs de l'étude soulignent l'importance d'un accompagnement psychologique précoce pour aider à mieux faire face à la situation et favoriser le bien-être.

[Rule PD et al. Health Care Transit. 2024](#)



Lorsque le moral est atteint

Un soutien psychologique peut aider à traverser des épisodes difficiles (annonce du diagnostic, chirurgie du pied...) ou certaines étapes de la vie (passage de l'enfance à l'adolescence, désir d'enfant...) ou encore à gérer un sentiment de détresse lorsque l'évolution de la maladie empêche de continuer une activité physique, professionnelle ou des loisirs et impacte la vie relationnelle et affective.

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

Des difficultés au quotidien méconnues

Aller aux toilettes

Une étude danoise auprès de près de 700 femmes atteintes d'une maladie neuromusculaire dont 132 d'une CMT montre que beaucoup ont des difficultés à utiliser les toilettes hors de chez elles. Un quart évitent les toilettes publiques, et un tiers expriment perdre du temps et de l'énergie à planifier leurs sorties en conséquence. Elles adoptent des stratégies comme réduire leur consommation de liquides ou se retenir longtemps, ce qui affecte leur vie sociale (sortie avec des amis, voyage...) et leur santé, causant notamment des infections urinaires répétées chez 17% d'entre elles. Pourtant, seulement 5% ont été orientées vers une évaluation spécialisée en urologie.

[Werlauff U et al. J Neuromuscul Dis. 2024](#)

Bien entendre

Les personnes atteintes de la CMT peuvent avoir des difficultés d'audition, pouvant parfois se manifester comme une surdité dite « cachée », c'est-à-dire de difficultés à discerner la parole dans un bruit de fond, malgré un examen auditif (audiogramme) normal. Ce type de surdité serait dû à un défaut de transmission des sons de l'oreille (qui fonctionne bien) au cerveau.



▪ Dans une nouvelle étude néerlandaise, les chercheurs ont évalué à l'aide d'auto-questionnaires l'audition de 42 patients atteints de CMT 1 et 30 patients atteints de CMT 2. Les patients atteints de CMT 1 rencontrent des difficultés d'audition dans des environnements bruyants et des lieux avec réverbération, comme les théâtres. Les hommes, en particulier, éprouvent des difficultés sociales liées à ces problèmes, incluant des sentiments d'insécurité et des comportements d'évitement. De plus, ces patients ont du mal à maintenir une attention soutenue.

Ces troubles ne touchent apparemment pas les patients atteints de CMT 2, qui ne rapportent que des difficultés d'écoute mineures et pas de problèmes sociaux et attentionnels.

[van de Ven M. J Commun Disord. 2025](#)

Des articulations fragilisées

Une étude rétrospective menée auprès de 178 enfants atteints de CMT, âgés en moyenne de 6 ans, révèle que 28 % d'entre eux présentaient une malformation de l'articulation de la hanche, appelée dysplasie. Cette anomalie, si elle n'est pas prise en charge, peut entraîner une usure prématuée de l'articulation, des douleurs persistantes ou des difficultés à marcher. Dans 10 % des cas, une intervention chirurgicale a été nécessaire pour corriger cette atteinte.

[Tan KA et al. J Peripher Nerv Syst. 2025](#)

Les sens de l'équilibre

Dans la CMT, l'atteinte des nerfs périphériques provoque des problèmes de proprioception, le sens qui nous aide à savoir quelle est la position des différentes parties de notre corps. Ces troubles participent aux difficultés d'équilibre et aux chutes fréquentes, mais d'autres facteurs sont également impliqués.

▪ Une étude récente s'est penchée sur la fonction vestibulaire (le système de l'équilibre dans l'oreille interne) chez 23 malades atteints de CMT 1A et 17 de neuropathie tomaculaire (HNPP). Ses résultats suggèrent que, chez certains patients CMT 1A, une partie des troubles de l'équilibre pourrait être liée à un dysfonctionnement du système vestibulaire en plus de l'atteinte de la proprioception et pourraient bénéficier d'une rééducation vestibulaire.

[Calic Z et al. Clin Neurophysiol. 2025](#)



Les sens de l'équilibre

- La proprioception permet de savoir où sont situées les différentes parties de notre corps dans l'espace, grâce à des capteurs situés dans et autour des muscles squelettiques ainsi que dans la peau.

- L'oreille interne est un organe clé de l'équilibre grâce au système vestibulaire qui informe sur la position de la tête dans l'espace et sur ses mouvements.

- La vue fournit elle aussi des informations sur la position du corps dans son environnement.

Grâce à ces 3 sens, le cerveau est informé des mouvements et de la position relative des différentes parties de notre corps. Ces données, la plupart du temps inconscientes, permettent d'ajuster l'effort musculaire lors d'un mouvement, du maintien d'une posture et pour garder l'équilibre.



Des difficultés souvent passagères pendant la grossesse

Une équipe italienne a passé en revue les difficultés rencontrées pour avoir des enfants par les parents atteints de maladie neuromusculaire dont la CMT.

- Lorsque l'anomalie génétique responsable de la maladie a été identifiée dans la famille, les couples peuvent demander à bénéficier d'un diagnostic prénatal pour savoir si le bébé à naître est atteint. Une autre option, le diagnostic préimplantatoire (DPI) consiste à réaliser une fécondation in vitro et à planter un embryon non porteur de la maladie chez la future maman.

Ces démarches sont lourdes tant sur le plan médical que psychologique et relativement peu de couples concernés par la CMT y ont recours : en France, depuis 2005, 115 demandes de DPI ont été examinées et 87 tentatives réalisées, permettant la naissance 27 enfants d'après des données présentées au congrès de 2025 de l'association CMT-France.



Désir d'enfant : informer, soutenir, décider grâce au conseil génétique

Le conseil génétique apporte une information claire sur les risques que la CMT se transmette aux enfants et les différentes possibilités en matière de procréation. Il apporte aux couples souhaitant devenir parents un accompagnement médical et psychologique pour leur permettre de prendre des décisions éclairées tenant compte de leur situation médicale et de leurs valeurs partagées.

- Dans l'ensemble, les grossesses chez les femmes atteintes de CMT se passent bien, à condition d'avoir un accompagnement médical adapté. Cependant, certaines complications sont plus fréquentes (présentations anormales du bébé, accouchements prématurés, placenta mal formé ou mal positionné, infections urinaires...). La grossesse peut aussi temporairement aggraver la fatigue et les symptômes de la CMT.

Luglio A et al. Genes (Basel). 2024

Une atteinte au cœur des fibres musculaires possible

Dans la CMT, la faiblesse musculaire provient de l'atteinte des nerfs périphériques qui n'arrivent plus à stimuler les muscles. Toutefois, quelques patients présentent à la fois une atteinte du nerf périphérique (neuropathie) et une atteinte du muscle (myopathie). Les auteurs utilisent le terme "neuromyopathie" pour décrire ces situations de plus en plus reconnues où les symptômes se chevauchent.

Elles semblent associées à quelques gènes qui interviennent dans l'autophagie, un mécanisme grâce auquel les cellules recyclent leurs déchets (*HSPB1*, *HSPB8*, *MORC2*, *VCP*...). Quand ce processus ne fonctionne pas correctement, des protéines s'accumulent, deviennent toxiques et finissent par endommager plusieurs organes (protéinopathies multisystémiques).

Muelas N et al. J Neurol. 2025

Peck A et al. Neurobiol Dis. 2025

Rashed HR et al. Int J Mol Sci. 2025



Des avancées en génétique pour un diagnostic plus performant

De nombreuses personnes atteintes de CMT ne disposent pas encore de diagnostic génétique précis, en particulier dans les formes axonales. Il est parfois très difficile d'identifier la ou les anomalies génétiques à l'origine de la maladie.

Des tests génétiques plus complets

Ces dernières années, de nouvelles techniques de diagnostic génétique ont été mises au point. Ces techniques de séquençage dites de nouvelle génération (couramment appelées « NGS » pour *next generation sequencing*) permettent d'analyser simultanément des dizaines voire des centaines de gènes.

- Jusqu'à présent, environ une centaine de gènes ont été associés à différentes formes de CMT. Des chercheurs britanniques suggèrent d'élargir le diagnostic génétique de la CMT en incluant plus de 250 gènes identifiés dans le cadre des neuropathies héréditaires en général. Beaucoup de ces gènes restent peu connus, car ils n'ont été observés que chez quelques familles avec des symptômes très variés, allant au-delà des caractéristiques typiques de la CMT. Cependant, leur analyse systématique pourrait contribuer à réduire l'errance diagnostique dans la CMT.

Rosser AM et al. Curr Opin Neurol. 2024



Des résultats à interpréter avec discernement par des experts

Certaines variations sur l'ADN sont sans conséquence pour l'organisme, alors que d'autres suffisent à entraîner l'apparition d'une maladie génétique (on parle alors d'**anomalies génétiques** ou **mutations**).

La grande difficulté de l'utilisation des techniques de séquençage à haut débit est qu'elles augmentent le risque de trouver des variations au niveau de la séquence de l'ADN, appelées **variants génétiques**, non pathogènes qui compliquent l'analyse des résultats.

© AFM-Téléthon

Du variant génétique au nouveau gène impliqué

Bases de données et publications médicales



- D'autres variants ont-ils déjà été décrits sur le même gène ?

Etudes génétiques familiales



- Toutes les personnes atteintes de CMT sont-elles porteuses du variant génétique ?

Logiciels de prédition Etudes en laboratoires



- Quelles sont les répercussions du variant sur la protéine produite et sur les cellules ?

- L'amélioration des techniques utilisées pour analyser le génome permet de décrire de nouvelles anomalies génétiques particulièrement complexes, comme dans la CMT X3, qui ne peuvent pas être détectées par les techniques standards.

Cette forme fait partie des formes ultra rares de CMT débutant dans l'enfance. Elle est due à l'insertion d'un fragment du chromosome 8 sur le chromosome X, déstabilisant plusieurs gènes dont les rôles dans les neurones et cellules de Schwann demeurent inconnus.



Des chercheurs finlandais ont décrit une nouvelle anomalie génétique en lien avec la CMT X3 : un fragment du chromosome 7 inséré sur le chromosome X.

[Rahikkala E et al. Mol Genet Genomic Med. 2024](#)

Quatre nouveaux gènes candidats

- Une étude japonaise a identifié des anomalies (répétition CGG) dans le **gène LRP12** chez 7 personnes atteintes de CMT et 28 d'une neuropathie motrice (sans atteinte sensitive propre à la CMT).

[Hobara T et al J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024](#)

- Grâce à un programme en cours visant à analyser 100 000 génomes en Angleterre, des anomalies du **gène ARPC3** ont été détectées qui pourraient être en cause dans 4 cas de CMT axonale. Ce gène interagit avec d'autres gènes liés à la CMT (*DMN2* et *SYT2*). Des études sur la souris soutiennent cette hypothèse.

[Cipriani V et al. Nature. 2025](#)

- Quatre personnes avec une forme axonale de CMT débutant dès l'enfance ont été diagnostiquées avec des anomalies sur le **gène COX18**. Certains avaient aussi des signes d'atteinte du système nerveux central (spasticité ou dystonie). La protéine COX18 joue un rôle dans la production d'énergie par les mitochondries. Cette étude met en évidence le rôle de plus en plus important des dysfonctionnements mitochondriaux dans la CMT.

[Armirola-Ricaurte C et al. medRxiv 2024](#)

- Le gène d'une nouvelle aminoacyl-ARNt synthétase a été récemment mis en cause dans une CMT axonale dominante chez 9 personnes : il s'agit de l'asparaginyl-ARNt synthétase (**NARS1**). Des anomalies de ce gène ont aussi été retrouvées chez trois membres d'une famille française présentant une atteinte purement motrice.

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

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

Des modèles réduits en 3D de CMT

Une équipe française a développé deux modèles innovants de la maladie grâce aux nouveaux outils de la génétique : un modèle cellulaire qui reproduit le nerf périphérique à partir de cellules de Schwann et de motoneurones, et un modèle cellulaire mimant des jonctions neuromusculaires avec des motoneurones, des cellules de Schwann et des cellules musculaires. Ils seront très utiles pour explorer plus facilement de nouvelles pistes thérapeutiques en laboratoire.

[Loret C et al Brain Res Bull. 2025.](#)

[Scherrer C et al. J Tissue Eng. 2025](#)

*Les **amino-acyl-ARNt synthétases** sont des enzymes qui permettent d'attacher un acide aminé (constituant des protéines) à l'ARN de transfert correspondant. Cela permet lors de la synthèse des protéines d'enchaîner les acides aminés dans l'ordre qui convient pour fabriquer une protéine donnée.*



Montée en puissance des recherches de laboratoire sur la thérapie génique

Dans la CMT 1A liée à *PMP22*

La CMT 1A est due à une duplication du gène *PMP22* : la protéine PMP22 produite en excès déstabilise la gaine de myéline.

Les si-ARN (small interfering RNA en anglais) sont des petits ARN interférents qui se lient spécifiquement à une autre séquence d'ARN et l'empêche d'être traduite en protéine.

Des chercheurs français ont développé une approche reposant sur des petits ARN interférents (*small interfering RNA* en anglais, ou siRNA) pour diminuer la fabrication de la protéine PMP22. Pour protéger ces petits ARN interférents et favoriser leur pénétration jusqu'à l'intérieur du nerf périphérique, ils ont été associés à des molécules de squalène, un lipide naturel également présent dans plusieurs médicaments.

- Après avoir reçu ce traitement par voie intraveineuse, des souris atteintes de CMT 1A ont retrouvé une force musculaire et une mobilité normale. Ces effets bénéfiques ont duré au moins 3 semaines, au terme desquelles le traitement a pu être répété si besoin.

D'autres recherches précliniques, essentielles pour obtenir l'autorisation de procéder à des essais cliniques chez l'Homme, montrent que le produit est bien toléré chez des primates et confirment son action positive sur la synthèse de la protéine PMP22.

La *Food and Drug Administration* (FDA), l'agence américaine du médicament, a accordé à ce produit en développement le statut de médicament orphelin pour la CMT 1A. Cela signifie que son développement pourra être facilité, mais il n'est pas encore approuvé comme traitement.

[Boutary S et al. Int J Pharm. 2025](#)

- Par ailleurs, la société montpelliéraise *Nervosave Therapeutics* développe un traitement innovant basé sur un ARN interférent et un vecteur de thérapie génique. Les premiers tests chez le rat ont montré une amélioration de la force musculaire et de la conduction nerveuse.

[Gautier B et al. Nature Nat Commun. 2021 Apr.](#)

Dans la CMT X1 liée à *Cx32*

Dans la CMT X1, le gène *Cx32* (appelé aussi *GJB1*) fait défaut. Il code la connexine 32, une protéine impliquée dans la communication entre les cellules de Schwann. Sa perte entraîne un défaut de myélinisation des nerfs périphériques.

Une équipe chypriote a mis au point un produit de thérapie génique à partir du gène *Cx32* avec des résultats prometteurs chez une souris modèle de CMT X1.

- Quatre mois après l'injection par voie intrathécale à des souris atteintes de CMT X1, les chercheurs ont mesuré une amélioration de la force musculaire et une récupération de la vitesse de conduction du nerf sciatique atteignant même des niveaux comparables à ceux de souris non malades. Ces progrès étaient associés à une forte expression de la connexine 32 dans les tissus nerveux. D'autres études sont nécessaires pour s'assurer de la sécurité et de l'efficacité de cette approche avant d'envisager des essais chez l'Homme.

[Christou M et al. Neurotherapeutics. 2025](#)



Dans la CMT 4C liée à SH3TC2

La CMT 4C est une forme démyélinisante de CMT liée au gène *SH3TC2*, essentiel au bon fonctionnement des cellules de Schwann.

Deux approches de thérapie génique sont actuellement à l'étude pour traiter la CMT 4C. L'une agit directement sur les cellules de Schwann, qui fabriquent la myéline des nerfs, tandis que l'autre cible les cellules musculaires.

- La même équipe chypriote, financée par l'AFM-Téléthon, a mis au point une thérapie génique visant à réintroduire le gène *SH3TC2* dans les cellules de Schwann, afin qu'elles puissent à nouveau produire la protéine manquante. Chez des souris atteintes de CMT 4C, l'injection de ce produit a amélioré les vitesses de conduction des nerfs et renforcé les capacités motrices des souris (agilité, endurance, force musculaire).

L'efficacité du produit de thérapie génique a été renforcée grâce à une modification du vecteur utilisé pour délivrer le gène. D'autres recherches permettront de vérifier sa sécurité d'utilisation.

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

- Une seconde équipe, américaine, a testé un produit de thérapie génique ayant déjà montré son potentiel dans des modèles de CMT 1A, X1 et 2D. Il s'agit d'apporter le gène de la neurotrophine 3, une protéine importante pour le développement et la réparation des neurones sensoriels et moteurs. Cette protéine peut être produite par les neurones, mais aussi en renfort par les cellules musculaires.

Une injection intramusculaire de ce produit à des souris malades augmente leur force et leur agilité. Les chercheurs ont observé une régénération des axones chez les souris traitées.

[Ozes B et al Brain Commun. 2024.](#)

Dans la CMT 2E liée à NEFL

La CMT 2E est due à des anomalies sur le gène *NEFL*, dont beaucoup sont des mutations dominantes gain de fonction, c'est-à-dire qu'elles n'inactivent pas le gène mais le rendent toxique.

Des chercheurs américains ont développé un petit fragment d'ARN (oligonucléotide antisens) ciblant une de ces anomalies, qui peut entraîner une forme sévère de la maladie. Administré à des cellules prélevées chez un patient, il améliore les signes d'atteinte axonale. Ces résultats encore préliminaires apportent une première preuve de concept en faveur de l'utilisation des oligonucléotides antisens dans la CMT 2E.

[Medina J et al Brain 2024](#)

Dans la CMT 2L liée à HSPB8

La CMT 2L est due à des mutations gain de fonction dans le gène *HSPB8* qui code pour une protéine chaperonne impliquée dans la protection des neurones contre le stress cellulaire.

- Une équipe belge, soutenue par l'AFM-Téléthon, développe un ARN interférent pour inactiver le gène *HSPB8* muté. Cette approche a montré qu'elle entraînait des signes d'amélioration du fonctionnement des mitochondries sur des cellules modèles de motoneurones, dérivées de cellules prélevées chez des malades. Chez des souris modèle de CMT 2L,



l'administration du produit s'est révélée peu concluante : les effets positifs sur la fonction nerveuse et musculaire étaient très limités.

Les chercheurs estiment que cette approche pourrait nécessiter un dosage plus élevé ou une administration plus précoce pour être plus efficace.

[Vendredy L et al J Gene Med. 2025](#)



Peripheral Nerve Society 2025 : des progrès importants dans la CMT

Lors du dernier congrès de la *Peripheral Nerve Society* (mai 2025, Edinburgh, Écosse), plusieurs projets de thérapie génique ont été présentés, illustrant le fort dynamisme de la recherche dans ce domaine.

- Augmenter les niveaux de MFN2 par thérapie génique restaure le fonctionnement mitochondrial et atténue les symptômes de la CMT2A dans des modèles cellulaires et animaux.
- Une thérapie génique associant un vecteur AAV9 et le gène *MTMR2* a montré des effets positifs sur la myéline dans un modèle murin de CMT4B1.
- Des travaux chez la souris confirme la bonne tolérance à long terme de l'*AAV9-miR871*, un micro-ARN ciblant *PMP22* pour traiter la CMT 1A.
- Une thérapie génique ciblant les cellules de Schwann, utilisant les vecteurs AAVrh10 et AAVrh74, a obtenu des effets thérapeutiques prometteurs sur la force et les capacités motrices de souris atteintes de CMT1X. Évalués chez des primates, ces vecteurs ne provoquent aucun effet indésirable majeur.
- Un vecteur AAV9 contenant le gène *tRNAGly* permet d'augmenter la quantité d'ARN de transfert de la glycine et d'améliorer les symptômes moteurs de souris atteintes de CMT 2D.

[Abstracts \(P 022- O 593- P 146 – O 547 – O 555 – O 549\) - PNS 2025 Annual Meeting – 2025](#)



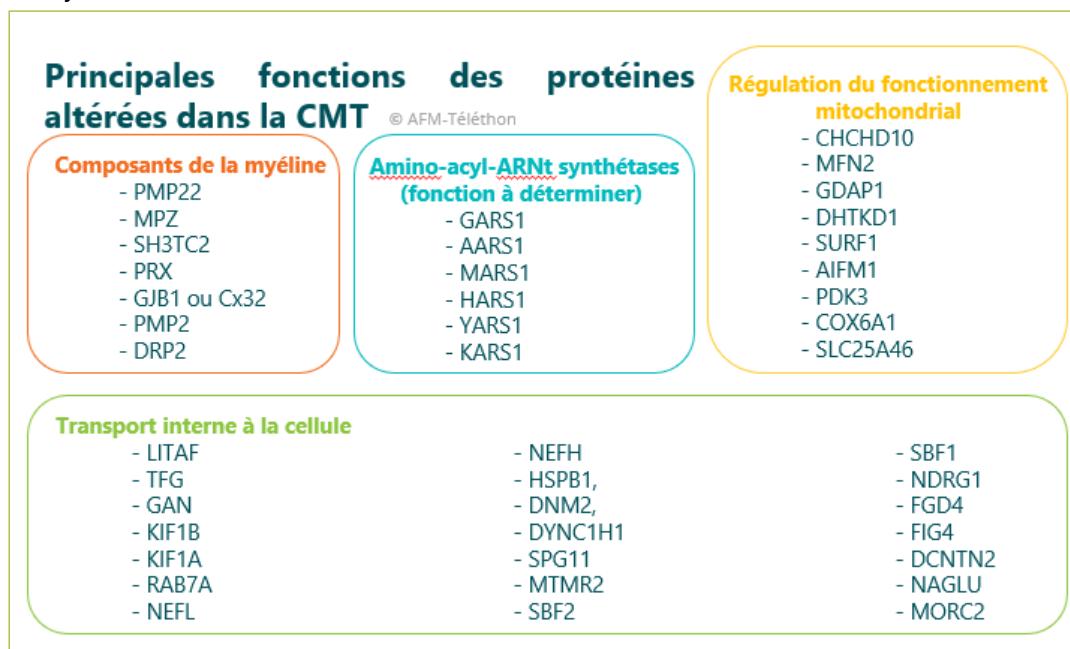
Des pistes pharmacologiques à suivre

Différentes stratégies sont à l'étude dans la CMT :

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

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

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



Contrôler la production de la myéline

La fabrication de la myéline peut être stimulée ou inactivée par divers mécanismes qui représentent autant de cibles thérapeutiques pour les formes démyélinisantes de CMT.

- La niacine, ou vitamine B3, jouerait un rôle dans la production de la myéline et pourrait aider à réduire l'excès de myéline anormale observé dans certaines formes de CMT. Des chercheurs ont administré une nouvelle formulation de niacine à libération prolongée à des souris atteintes de CMT 4B1 pendant trois semaines, ce qui a réduit les anomalies des fibres nerveuses et amélioré leur fonctionnement.

Cipriani S et al. Brain Commun. 2025

- La protéine YAP influence la manière dont les cellules se développent et produisent les protéines de la myéline en régulant l'activité de nombreux gènes. Des chercheurs ont supprimé le gène YAP spécifiquement dans les cellules de Schwann chez un modèle de souris atteintes de neuropathie tomaculaire (HNPP) ce qui a amélioré la structure et la vitesse de conduction des nerfs. Ces résultats très préliminaires suggèrent que cibler la protéine YAP pourrait représenter une nouvelle piste thérapeutique pour la neuropathie tomaculaire.

Seth M Moore SM et al. Glia. 2024



- Le Gebr32a agirait sur la maturation des cellules de Schwann et donc leurs capacités à produire de la myéline via une petite molécule, l'AMPc. Administré pendant 10 semaines à des souris atteintes de CMT 1A, le Gebr32a améliore l'organisation de la myéline autour des nerfs, ce qui favorise une meilleure conduction nerveuse et améliore la force des souris.

Schepers M et al. Biomed Pharmacother. 2025

Eliminer des protéines mal repliées

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

Les cellules disposent de plusieurs « systèmes de nettoyage » pour éliminer les protéines anormales ou toxiques qui, en s'accumulant, peuvent perturber leur fonctionnement. Il s'agit principalement de l'autophagie et du protéasome.



La réponse aux protéines mal repliées

Les protéines sont fabriquées au niveau du réticulum endoplasmique. Si leur forme est anormale (protéine mutée, mal repliée), elles s'y accumulent. Cela entraîne l'apparition d'une réponse UPR (*unfolded protein response*) pour restaurer l'équilibre de la cellule en activant notamment des protéines chaperonnes, qui aident au bon repliement des protéines ou à leur élimination par le protéasome. À plus long terme, si les perturbations sont durables dans le temps, cela peut causer la mort de la cellule.

- La protéine XBP1 joue un rôle clé dans la réponse UPR en cas de stress des cellules. Des chercheurs ont montré que son activation, par des moyens génétiques ou médicamenteux, chez des souris atteintes de CMT 1B permet d'éliminer les protéines toxiques accumulées dans les cellules de Schwann. Cela aide à préserver leur bon fonctionnement et à soutenir la production normale de myéline.

Touvier T et al. Brain. 2025

- Des chercheurs ont utilisé deux molécules pour activer le protéasome chez des souris atteintes de CMT 1B et 1A : le tadalafil (un médicament vasodilatateur) et le CYR119, un composé innovant en développement. Cela a entraîné une amélioration de la qualité de la myéline, des vitesses de conduction nerveuse et de la coordination motrice des souris traitées.

Moore SM et al. Cell Mol Life Sci. 2024

- Le cemdomespib est une molécule qui a été évaluée dans des neuropathies diabétiques car elle pourrait protéger les nerfs en activant des protéines chaperonnes en cas de stress cellulaire. Des chercheurs ont administré le cemdomespib par voie orale à des souris atteintes de CMT X1 pendant cinq mois, ce qui a amélioré les vitesses de conduction nerveuse et la structure des connexions entre nerfs et muscles (jonctions neuromusculaires).

Lang RM et al. ACS Pharmacol Transl Sci. 2024

- Une étude chez la souris montre que la protéine Becline 1, impliquée dans l'autophagie, est essentielle au bon fonctionnement des cellules de Schwann. Sa suppression provoque une maladie ressemblant à une CMT démyélinisante chez la souris. Ces travaux suggèrent que Becline 1 pourrait être une nouvelle cible thérapeutique pour ces formes de CMT.

Gambarotto L et al. Adv Sci (Weinh). 2024



- Les protéines HSPB1 et HSPB8 protègent les neurones en empêchant l'accumulation anormale des protéines. Elles sont impliquées dans la CMT 2F (liée au gène *HSPB1*) et la CMT 2L (liée au gène *HSPB8*).

Une équipe belge a montré que le piplartine, en activant l'autophagie dans des motoneurones dérivés de cellules prélevées chez des personnes atteintes de CMT 2 F et 2L réduit la dégénérescence axonale.

Sisto A et al. Autophagy. 2024

Alimenter l'axone en énergie

Pour pouvoir bien fonctionner, l'axone a besoin de beaucoup d'énergie sur toute sa longueur. Ce sont les mitochondries qui la lui fournissent.

Les mitochondries sont de petites structures présentes dans chaque cellule et capables de produire de l'énergie directement utilisable par la cellule.



Des mitochondries réparties tout au long de l'axone

Les mitochondries ont besoin d'être mobiles pour bien fonctionner et coordonner leurs activités. La fusion de plusieurs mitochondries en une seule, en alternance avec la fission d'une mitochondrie en plusieurs, modulent leur activité, leur nombre, leur taille et leur forme.

- Pour que les cellules fonctionnent au mieux, il ne faut pas qu'elles aient de zones dépourvues de mitochondries (et donc de production d'énergie).
- Dans les cellules nerveuses qui sont particulièrement longues (certains axones peuvent atteindre 1 mètre, voire plus), les mitochondries se répartissent sur toute la longueur de l'axone en se déplaçant.

- Le 8015-P2, un traitement oral dérivé de la pipérine (un composant naturel du poivre), restaure le fonctionnement, la mobilité et la fusion des mitochondries sur des cellules prélevées chez des personnes atteintes de CMT 2A. Administré à des souris malades, le 8015-P2 rétablirait une fonction musculaire et nerveuse normale après six semaines de traitement.

Weigle J et al. J Pharmacol Exp Ther

Un aspect inflammatoire qui pourrait être traité

- Des médecins polonais suggèrent que l'inflammation pourrait jouer un rôle modulateur dans certains cas de CMT, même si la maladie ne fait pas partie des neuropathies inflammatoires.

Les malades atteints de CMT répondent en général mal à un traitement anti-inflammatoire, toutefois, quelques publications ont rapporté une réponse positive à des traitements anti-inflammatoires chez un petit nombre de patients. Par ailleurs, des processus inflammatoires peuvent être observés localement sur des nerfs périphériques prélevés chez des personnes atteintes de CMT ou dans des modèles animaux de la maladie.

Les auteurs suggèrent qu'une minorité de malades CMT pourrait bénéficier d'un traitement immunomodulateur, si une composante inflammatoire est bien identifiée.

Kamińska J et al. Int J Mol Sci. 2024

- Une seconde publication appuie l'hypothèse d'une association entre neuropathie génétique et inflammatoire. Quatre patients atteints de CMT 1A suivis dans deux centres de référence français ont développé un syndrome de Guillain-Barré, une neuropathie inflammatoire.

La fréquence observée de 4 cas en 5 ans pour les deux régions impliquées dans l'étude serait supérieure à celle attendue si les deux maladies étaient



totallement indépendantes (1 cas tous les 137 ans) suggérant que la CMT 1A pourrait constituer un facteur de risque du syndrome de Guillain-Barré. Chez les personnes atteintes de CMT 1A, le pronostic du syndrome de Guillain-Barré ne semble pas plus mauvais que chez les personnes sans CMT et l'évolution a été globalement favorable.

Davion JB et al. Neurophysiol Clin. 2025

- Enfin, des recherches allemandes ont montré que l'administration de fingolimod, un traitement immunosuppresseur, à des souris atteintes de CMT X1 réduit des marqueurs de l'inflammation au niveau du nerf et améliore leur force et leur endurance.

Yuan X et al. Neuromuscul Disord 2025

La thiamine, une piste nutritionnelle au potentiel à évaluer

La thiamine, ou vitamine B1, est un complément alimentaire qui participe au bon fonctionnement du système nerveux et son administration pourrait avoir des effets bénéfiques dans des maladies neurologiques comme la maladie de Parkinson ou l'ataxie de Friedreich.

Une étude pilote russe auprès de 15 patients atteints de CMT a montré qu'une prise quotidienne de thiamine par voie orale améliore la force des mains et restaure certains paramètres physiologiques (vitesses de conduction nerveuse). Si ces résultats préliminaires semblent prometteurs, il est nécessaire de les confirmer par un essai clinique d'envergure.

Artiukhov AV et al. Biochemistry (Mosc). 2024

*

*

*

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



www.afm-teleton.fr > actualités dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth