

Neuropathie associée à des paralysies de pression (HNPP)



**Fondation
Alcimed**
pour les maladies rares

Rapport public

Sommaire



Glossaire

Rappel du contexte

La HNPP : histoire et étiologie de la maladie

Description clinique de la HNPP

Vivre au quotidien avec la HNPP

Les pistes thérapeutiques sur la HNPP

La HNPP dans l'écosystème des pathologies neuromusculaires

Synthèse globale et contacts utiles

Sommaire



Glossaire

Rappel du contexte

La HNPP : histoire et étiologie de la maladie

Description clinique de la HNPP

Vivre au quotidien avec la HNPP

Les pistes thérapeutiques sur la HNPP

La HNPP dans l'écosystème des pathologies neuromusculaires

Synthèse globale et contacts utiles

Glossaire

ARN : molécule synthétisée à partir de l'ADN, dont le rôle est de transmettre l'information génétique pour permettre la synthèse des protéines nécessaires au fonctionnement de nos cellules.

Atrophie : diminution du volume d'un organe, d'un tissu ou d'un muscle.

Biomarqueur : caractéristique biologique mesurable.

Canal carpien : passage resserré et étroit au niveau du poignet.

Caractéristiques électrophysiologiques : propriétés électriques des tissus nerveux et musculaires d'un individu.

Étiologie : étude des causes des maladies.

Génotype : ensemble des caractères génétiques d'un individu, qu'ils se traduisent ou non dans son phénotype.

HNPP, « *hereditary neuropathy with liability to pressure palsy* » : nom anglais de la neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression, aussi couramment dénommée « neuropathie tomaculaire ».

Méiose : double division de la cellule qui a lieu lors de la formation des cellules reproductrices (les gamètes).

Mononeuropathie : atteinte du système nerveux qui n'affecte qu'un seul nerf.

Myéline : membrane qui enroule et protège les fibres nerveuses du système nerveux périphérique.

Myélinisation : processus de formation de la myéline, assuré par les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique.

Phénotype : ensemble des caractéristiques physiques et biologiques observables chez un individu, qui reflètent l'expression des gènes et qui peuvent être influencées par l'environnement.

Plexus brachial : ensemble des nerfs situés en haut de la moelle épinière et qui innervent l'épaule, le bras, l'avant-bras et la main.

Polyneuropathie : atteinte simultanée de plusieurs nerfs périphériques dans l'organisme.

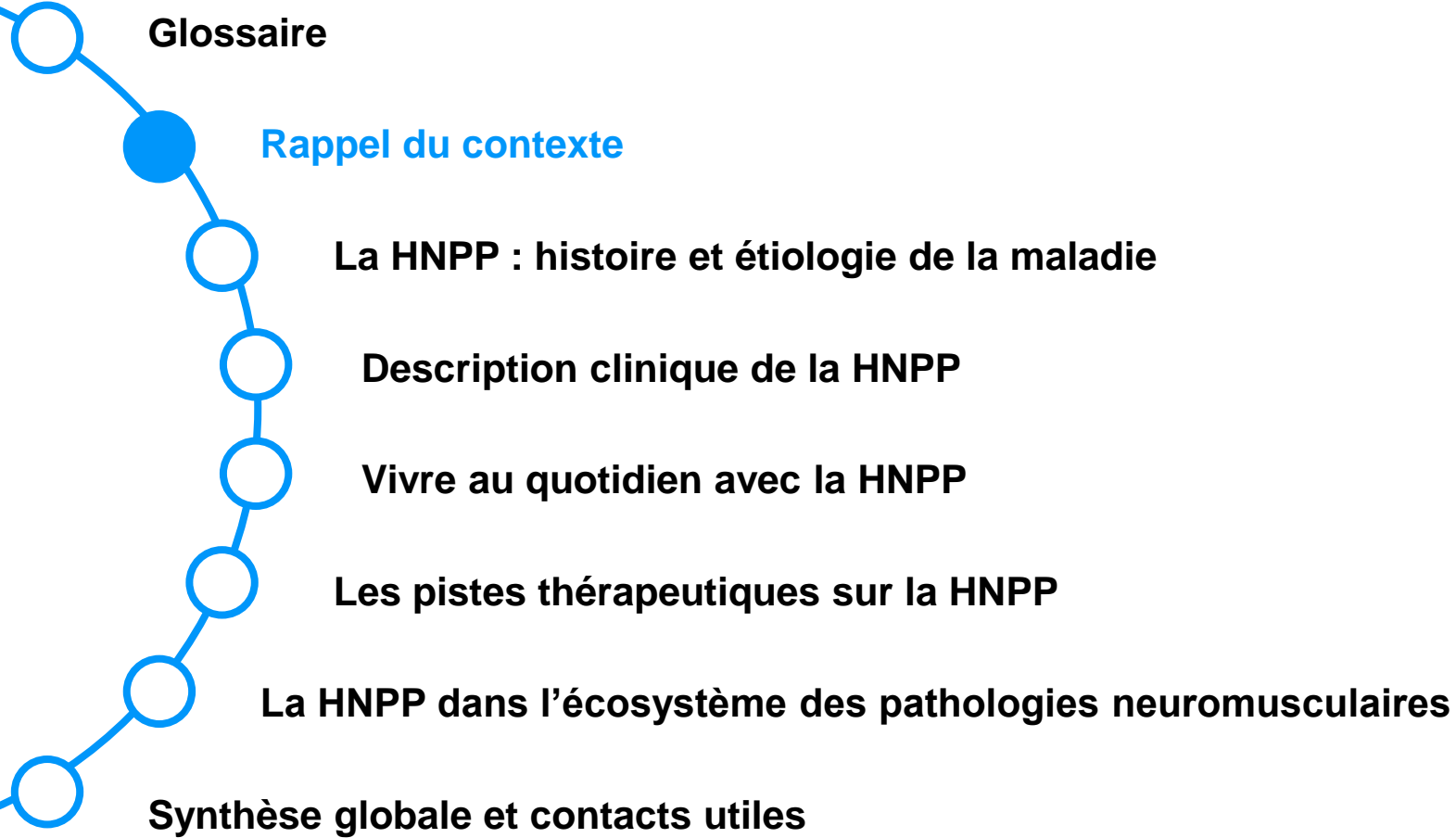
Séquençage génomique : détermination de la séquence nucléotidique de l'ADN dans chaque cellule d'un organisme vivant.

Système nerveux périphérique : désigne les parties du système nerveux qui sont à l'extérieur du système nerveux central, c'est-à-dire celles qui sont à l'extérieur du cerveau et de la moelle épinière.

Thérapie génique : consiste à introduire du matériel génétique dans des cellules pour corriger une anomalie génétique et soigner une pathologie.

Tomacules : épaissements de la gaine de myéline, caractéristiques de la HNPP.

Sommaire



Rappel du contexte

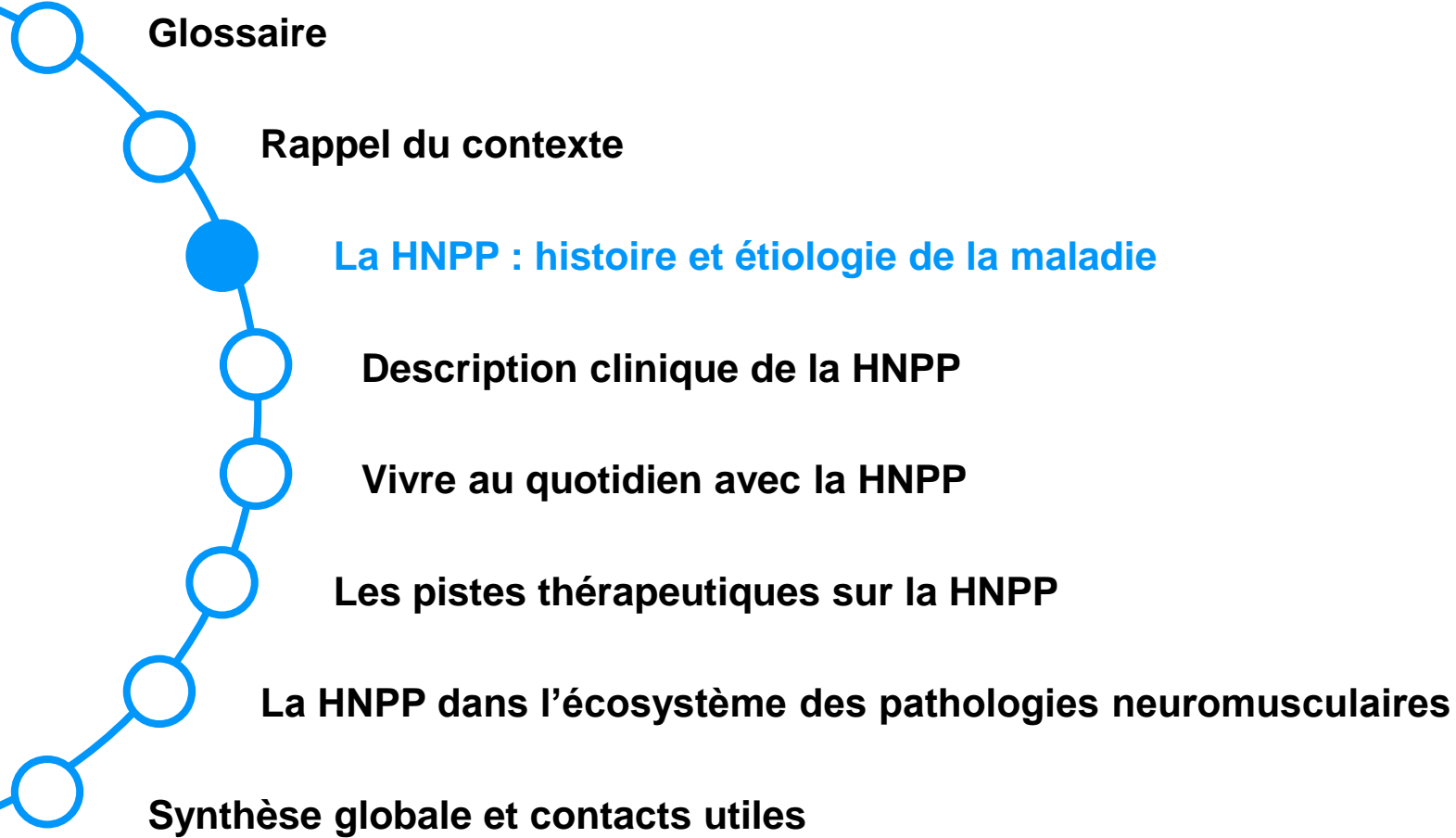


En décembre 2023, Alcimed a lancé sa fondation d'entreprise « **Fondation Alcimed pour les Maladies Rares** » destinée à aider les patients, les familles de patients et les associations de patients atteints des **maladies les plus rares**, en leur faisant bénéficier gratuitement de l'expertise de son équipe.

Le 19 décembre 2023, la Fondation d'entreprise Alcimed a lancé son premier appel à candidatures auprès de ses actuels et anciens salariés. Un nombre restreint de ses administrateurs se sont réunis le 18 janvier 2024 pour sélectionner 2 premiers dossiers parmi la dizaine reçue.

La Fondation d'entreprise Alcimed a ainsi décidé de répondre à la demande d'une famille pour réaliser un **travail de recherche et d'analyse sur la neuropathie tomaculaire d'origine congénitale**.

Sommaire



Histoire de la HNPP

- La HNPP a pour la première fois été décrite dans un article de 1947 du neurologue néerlandais J.G.Y de Jong, avant que la mutation génétique à l'origine de la pathologie ne soit découverte en 1993 par le professeur P.F. Chance.

1947 : 1ère description du phénotype de la HNPP

L'article de De Jong rapporte le **phénotype** de deux familles atteintes de la HNPP. L'un des patients est un jeune homme employé dans une mine de charbon qui avait travaillé en **position accroupie** pendant deux semaines, puis avait développé une perte de sensibilité et de motricité au niveau de la jambe gauche, à partir du genou.

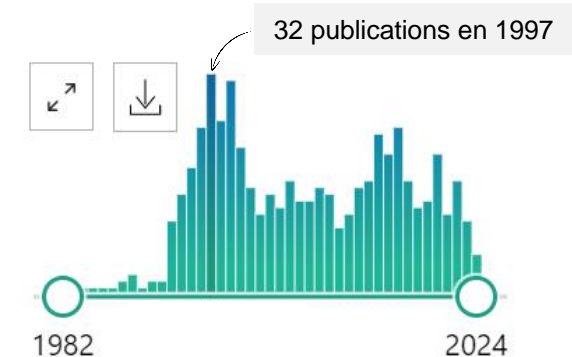
Plus récemment, les analyses génétiques sur l'un des membres d'un des familles ont confirmé que le patient porte la **mutation à l'origine de la HNPP**.

1993 : découverte de la mutation génétique à l'origine de la HNPP

À partir de 3 patients, le Professeur P.F. Chance a déterminé que la HNPP était due à une **délétion d'une copie du gène PMP22 sur le chromosome 17p11-p12, correspondant à 1.5Mb**. La partie supprimée chez les patients HNPP est dupliquée chez les patients atteints de la **CMT1A, une pathologie « cousine » de la HNPP**.

Évolution des publications scientifiques

Si le nombre de publications scientifiques concernant la HNPP a augmenté depuis 1993, les **pistes thérapeutiques** explorées sont peu nombreuses et ne sont pas encore au stade de l'essai clinique sur des personnes atteintes de la HNPP.



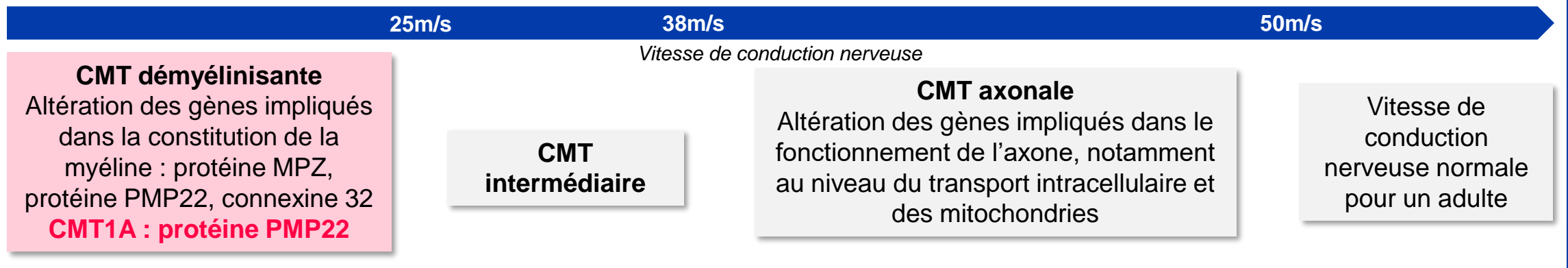
« HNPP » dans PubMed

La CMT1A, pathologie « cousine » de la HNPP

- La CMT1A, pathologie « cousine » de la HNPP, est l'une des nombreuses formes que peut prendre la maladie de Charcot-Marie-Tooth.

La CMT est une maladie rare provoquée par des **lésions génétiquement déterminées** des axones ou de la **myéline des nerfs périphériques**. C'est la plus fréquente des neuropathies génétiques. Il existe un **grand nombre de formes de CMT**, classées en fonction de :

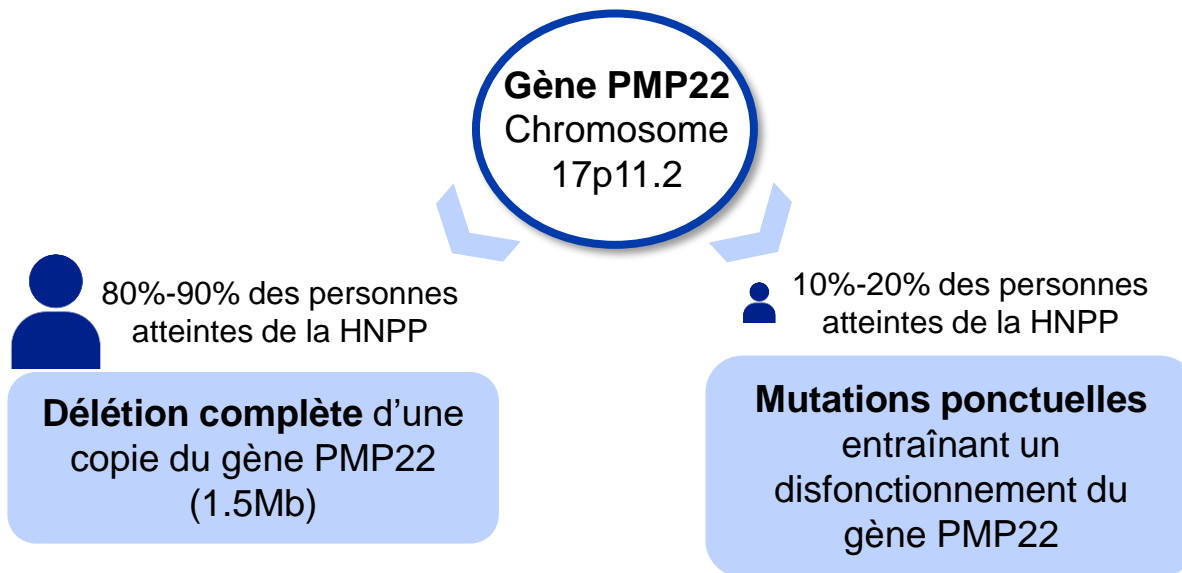
- La **nature de l'atteinte du nerf périphérique** déterminée d'après les vitesses de conduction nerveuse
- Le **mode de transmission génétique** : autosomique dominant, autosomique récessif ou lié au chromosome X
- L'**anomalie génétique** qui induit la maladie : plus de 120 gènes en cause sont actuellement identifiés comme étant à l'origine d'une forme de CMT.



La HNPP et la CMT1A ont plusieurs points communs : elles sont toutes les deux dues à une mutation du **gène codant pour la PMP22**, elles sont toutes les deux **démyélinisantes** (vitesse de conduction nerveuse inférieure à 25m/s) et **elles se transmettent de manière autosomique dominante**.

La mutation génétique à l'origine de la HNPP

- Dans la majorité des cas, le défaut génétique à l'origine de la HNPP est une délétion de l'une des copies du gène PMP22 codant pour la protéine PMP22 qui intervient dans la myélinisation des nerfs périphériques.

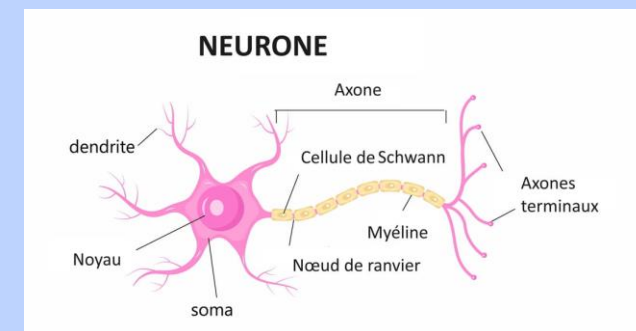


- Perte de fonction du gène PMP22
- Sous-expression de la protéine PMP22

Le rôle du gène PMP22 dans la myélinisation des nerfs périphériques

Le gène PMP22 code pour la **protéine PMP22** qui compose **2% à 5% de la myéline** du système nerveux périphérique. La protéine PMP22 est principalement produite par les **cellules de Schwann** et, si sa fonction exacte n'est pas encore tout à fait identifiée, elle intervient dans la **croissance et la différenciation des cellules de Schwann**, qui constituent la myéline.

La **sous-expression de la protéine PMP22**, due aux mutations qui interviennent sur le gène PMP22, affecte la **formation de la gaine de myéline**, dont le rôle est d'isoler la fibre nerveuse et d'assurer une bonne propagation des messages nerveux. Ces mutations entraînent ainsi une **diminution de la vitesse de propagation des messages nerveux**.

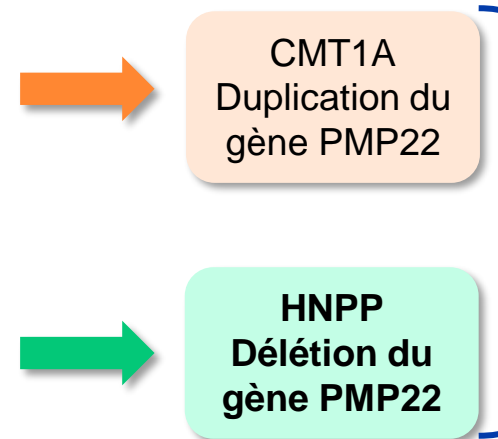


HNPP et CMT1A : deux pathologies « cousines »

- Cette délétion résulte d'un croisement inégal du segment de chromosome qui contient le gène PMP22 au cours de la méiose.

À l'origine de la délétion

Au cours de la méiose, le **brassage intrachromosomique** permet l'échange de segments de chromosomes (« **crossing-over** »). Cependant, un **mauvais alignement des deux chromosomes 17 homologues** lors du *crossing-over* conduit à un chromosome avec une **délétion du gène PMP22** et un chromosome avec une **duplication du gène PMP22** qui se retrouvent dans les gamètes formés (cellules reproductrices). La fécondation aboutit ensuite à une **nouvelle cellule porteuse de la délétion ou de la duplication**, en fonction du gamète qui aura rencontré la cellule fécondée.



La CMT1A et la HNPP sont des maladies génétiques héréditaires à **transmission autosomique dominante** : chaque enfant d'un parent porteur de la mutation court un **risque de 50% d'hériter de la mutation**. La transmission de la mutation **n'est pas liée au sexe**.

Les mutations sur le gène codant pour la PMP22

- Les mutations du gène codant pour la PMP22 perturbent la stabilité de la myéline et, par conséquent, la transmission des messages nerveux, provoquant ainsi des symptômes chez les personnes porteuses.

HNPP



- 80%-90% des patients : **Délétion** de 1,5Mb sur le chromosome 17p11.2-p12 codant pour la protéine PMP22
- 10%-20% des patients : **mutations ponctuelles** du gène PMP22



Sous-expression de la protéine PMP22

Dégradation de la myéline en quantité et dans sa structuration : le manque de PMP22 conduit la myéline à se replier en couches concentriques le long des axones, et à former des tomacules (structures en forme de saucisses). Ces structures sont constituées de couches redondantes dans la gaine de myéline. On parle **d'hypermyélinisation, associée à une perte d'étanchéité de la myéline et à une démyélinisation segmentaire.**



CMT1A

Duplication du gène PMP22 sur le chromosome 17p11.2



Sur-expression de la protéine PMP22



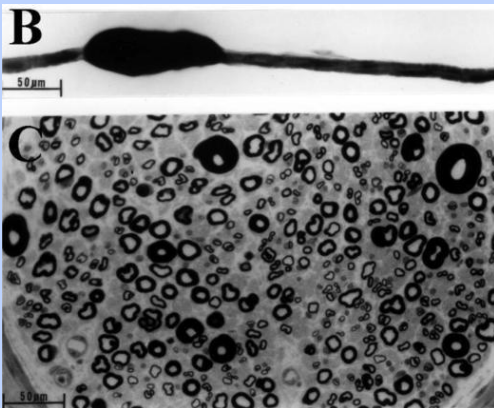
Dégradation de la myéline en quantité et dans sa structuration : les cellules de Schwann étendent leur membrane autour de la fibre nerveuse de manière continue mais ne parviennent pas à former de la myéline compacte. On parle de **démyélinisation.**



La sous-expression de PMP22 dans la HNPP

- Le déficit de protéine PMP22 chez les personnes atteintes de la HNPP conduit à une hypermyélinisation et à une altération de la perméabilité de la gaine de myéline, fonctionnellement comparable à la démyélinisation.

Hypermyélinisation



Biopsie d'une fibre nerveuse d'un patient HNPP (Li et al, 2012)

Les « **tomacules** » sont décrites comme des lésions pathologiques de la gaine de myéline **typiques et caractéristiques** de la HNPP. Les « tomacules » se forment du fait du **déficit en PMP22** qui entraîne une **redondance dans les couches de myéline** produites par les cellules de Schwann. On parle d'**hypermyélinisation focale de la gaine de myéline**. Cette hypermyélinisation rend les nerfs vulnérables aux compressions au niveau des **zones d'étranglement anatomique**.

Perméabilité

Le déficit de protéine PMP22 **perturbe l'ensemble des protéines et molécules** qui s'assemblent pour sceller les espaces entre les couches de myéline. Cela entraîne une **augmentation de la perméabilité** de la myéline, affectant la propagation des messages nerveux. Cette perméabilité accrue de la myéline altère son étanchéité électrique et est fonctionnellement comparable à de la **démyélinisation**.

- Dégradation de la **vitesse de conduction des messages nerveux**
- **Blocs de conduction nerveuse** : échec de la propagation des messages nerveux à la suite d'une compression

Diagnostic de la HNPP

- Plusieurs critères sont clefs dans la pose du diagnostic de la HNPP : les caractéristiques cliniques, électrophysiologiques et génétiques.

Caractéristiques cliniques :

En 2000, *Dubourg et al.* ont identifié plusieurs critères pour le diagnostic des personnes atteintes de la HNPP :

- ✓ **Antécédents familiaux** : d'autres membres de la famille sont-ils porteurs de la mutation à l'origine de la HNPP ?
- ✓ **Âge d'apparition des premiers symptômes** aux alentours de 20 ans
- ✓ **Apparition initiale soudaine**, indolore et aiguë à la suite d'un événement qui a entraîné une compression nerveuse

Caractéristiques électrophysiologiques :

L'étude des **caractéristiques électrophysiologiques** est essentielle pour la pose du diagnostic :

- ✓ Durées allongées entre la **stimulation nerveuse et le début de la réponse du muscle** dans les nerfs médians (bras)
- ✓ **Retard** entre la stimulation nerveuse et le début de la réponse du muscle ou **réduction de la vitesse de propagation des messages nerveux moteurs** pour l'un des nerfs péroniers (genou)

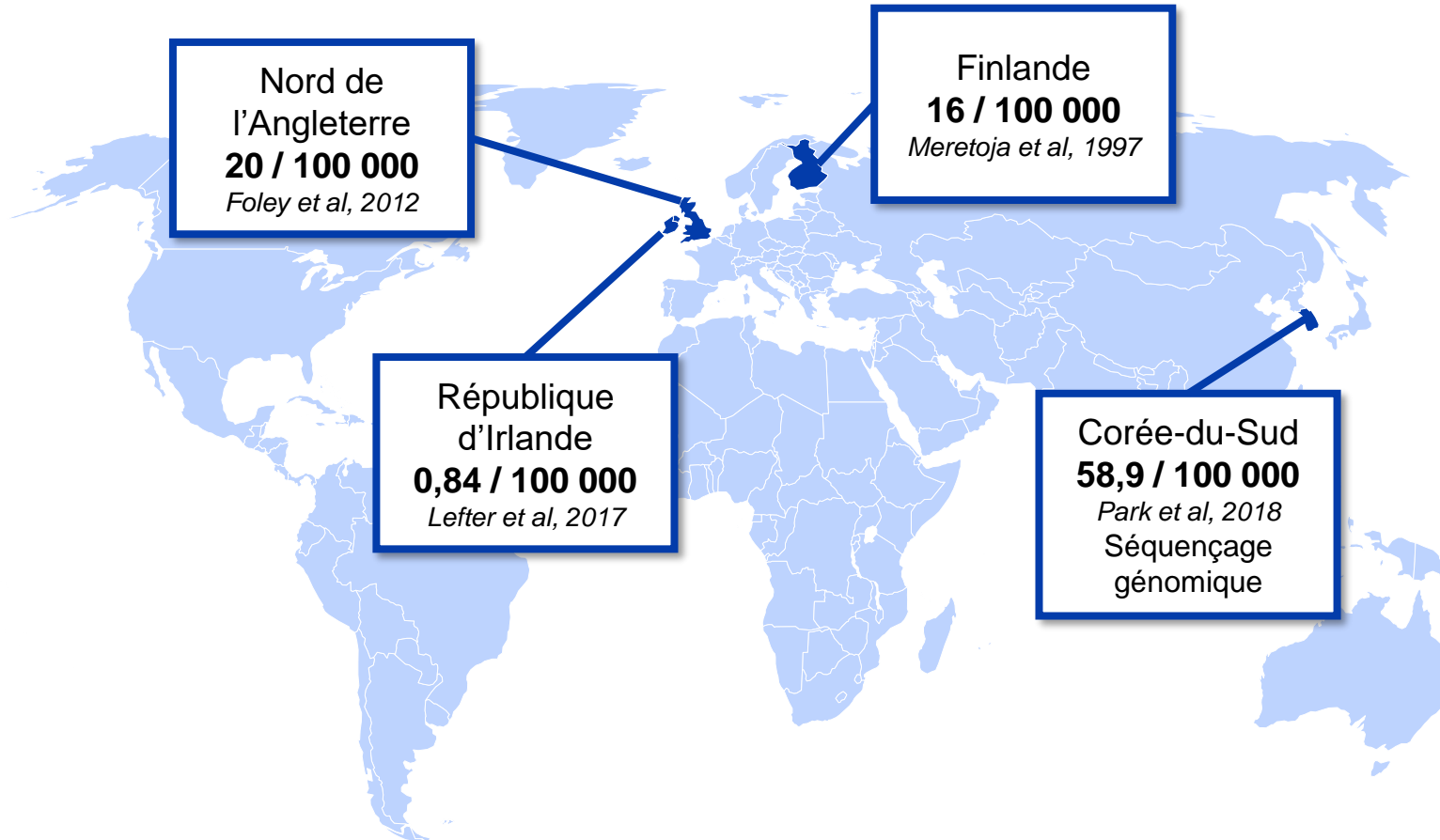
Caractéristiques génétiques :

L'analyse génétique peut permettre de confirmer le diagnostic et de préciser la mutation à l'origine de la HNPP :

- ✓ Délétion d'une copie du gène codant pour la protéine PMP22
- ✓ Mutations ponctuelles entraînant un dysfonctionnement du gène PMP22

Prévalence de la HNPP

- Du fait de la grande variabilité des symptômes de la HNPP, la prévalence exacte de la pathologie est inconnue et a été estimée par différentes études épidémiologiques entre 0,8 et 60 pour 100 000 personnes.



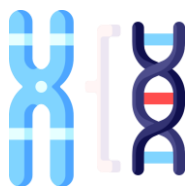
Les écarts de prévalence des différentes études sont aussi dus aux techniques de dépistage utilisées dans les études.

Pourquoi la HNPP est-elle sous-diagnostiquée ?

- La **variabilité des symptômes** peut conduire à un diagnostic erroné des patients.
- Certaines personnes portent la mutation de la HNPP mais sont **asymptomatiques**, une partie ou tout au long de leur vie.
- Certains **médecins ne connaissent pas la pathologie** et ne peuvent donc pas la diagnostiquer.

Du fait du **croisement inégal lors du brassage intrachromosomique**, la CMT1A, qui a une prévalence de **20/100 000**, et la HNPP devraient avoir la **même prévalence**.

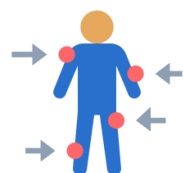
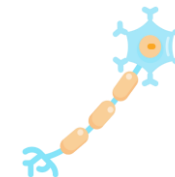
Étiologie de la HNPP - synthèse intermédiaire



Dans la majorité des cas, la HNPP est due à une **délétion complète d'une copie du gène PMP22 codant pour la protéine PMP22** qui intervient dans le processus de myélinisation des nerfs périphériques. La **gaine de myéline** joue un rôle clef dans la bonne **propagation des messages nerveux** le long de la fibre nerveuse et jusqu'aux muscles.

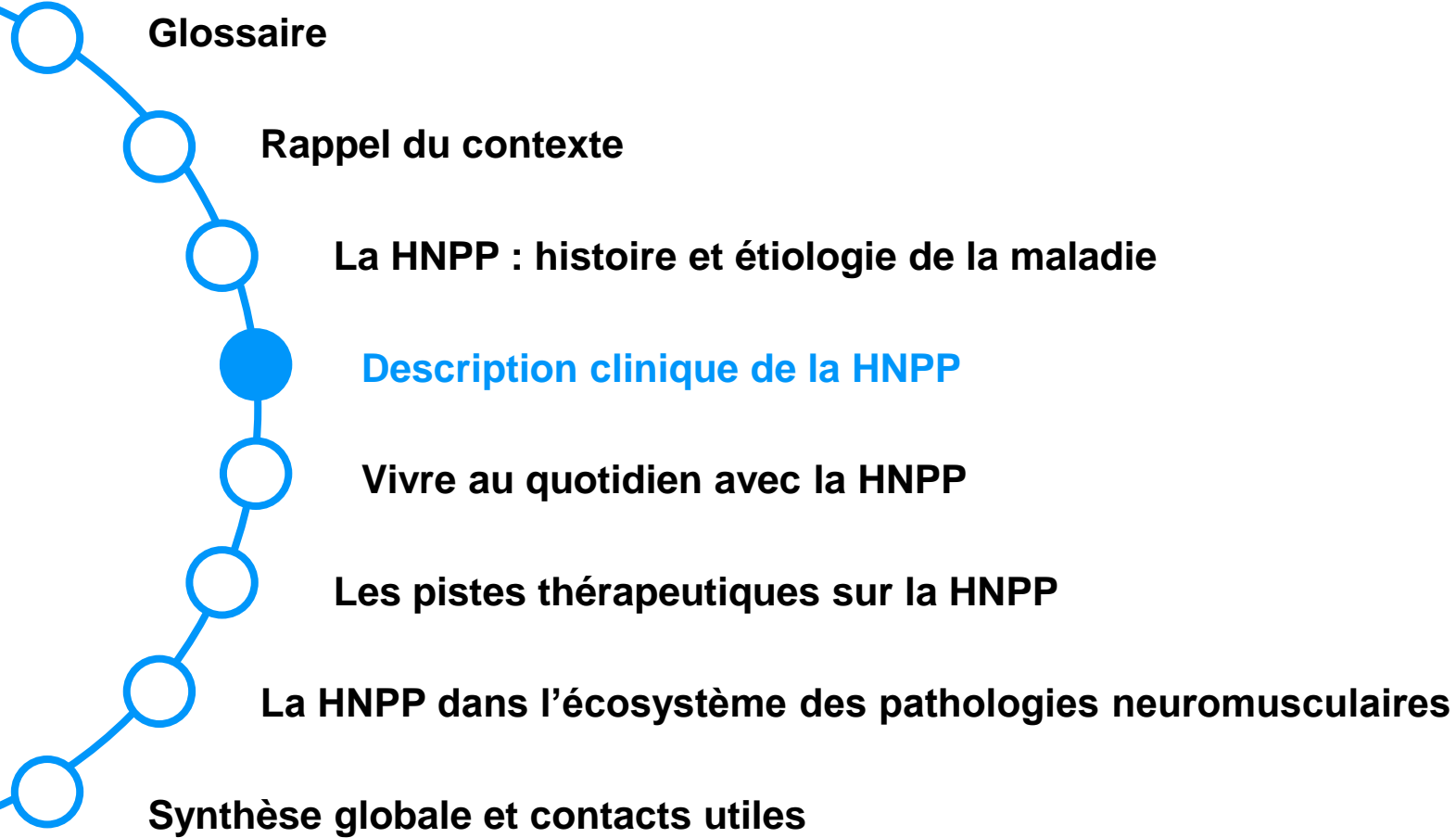
Le déficit en PMP22 altère la gaine de myéline de deux façons :

- **Via l'hypermyélinisation** : la myéline s'enroule sur elle-même de manière redondante et forme des **tomacules** au niveau des sites de compression nerveuse, associées à des segments démyélinisés
- **Via l'altération de l'étanchéité de la gaine de myéline** : le déficit en PMP22 altère les jonctions entre les couches de myéline, ce qui la rend plus perméable



L'altération de la gaine de myéline entraîne une **dégradation de la vitesse de propagation des messages nerveux**, notamment lors d'un **stress mécanique** (compression, étirement) au niveau des zones d'étranglement anatomique (coudes, genoux, poignets notamment). L'altération de la propagation des messages nerveux entraîne les symptômes chez les personnes atteintes de la HNPP.

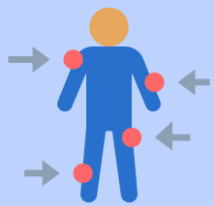
Sommaire



Une grande variabilité de symptômes

- Si les symptômes de la HNPP sont très variables, la pathologie se traduit principalement par des faiblesses musculaires et/ou perte de sensibilité et de motricité à la suite d'épisodes de compression nerveuse.

Symptômes courants de la HNPP



Chez les personnes symptomatiques, la HNPP se traduit par des **atteintes nerveuses localisées et transitoires** qui entraînent une **perte de motricité et/ou de sensibilité** après un stress mécanique au niveau des nerfs les plus vulnérables. **L'apparition initiale de la maladie est indolore et aiguë dans la majorité des cas (85%).** Lors d'un épisode de compression nerveuse, la **récupération est complète dans 50% des cas** et peut prendre quelques jours, quelques semaines ou quelques mois.

Faiblesse musculaire et perte de motricité

Perte de sensibilité (température, toucher)

Réduction des réflexes tendineux

Crises d'engourdissement et de fourmillement

Atrophie du nerf à la suite d'une compression

Pied tombant

Syndrome du canal carpien

Dysfonctionnement gastro-intestinal

Impact sur la vie quotidienne



Ces symptômes peuvent affecter la **vie quotidienne** des personnes atteintes de la HNPP de différentes manières :

- Les épisodes de compression nerveuse peuvent **empêcher la réalisation de certaines activités.**
- La pratique **d'activités physiques et sportives** peut être freinée.
- La pathologie peut avoir un **retentissement psychologique.**
- Certains symptômes ne sont pas toujours réversibles et peuvent avoir des **conséquences plus durables sur le quotidien** (ex : difficultés à la marche ou chutes à cause du pied tombant).

L'évolution de la HNPP

- La HNPP n'engage pas le pronostic vital et l'évolution de la pathologie est difficile à prévoir et dépendante de chaque personne atteinte.

Évolution de la HNPP



L'apparition des premiers épisodes de compression nerveuse a généralement lieu dans la **deuxième ou troisième décennie**, mais des cas d'apparition néonatale ou à plus de 80 ans ont été décrits dans la littérature.

L'évolution de la HNPP est difficile à prévoir et est individu-dépendant. La HNPP n'engage pas le pronostic vital. Dans une étude sur les changements électrophysiologiques **associés à l'âge**, une réduction de la vitesse de conduction entre le nerf et le muscle avec l'âge a été observée dans les nerfs situés aux sites de compression nerveuse. La multiplication des épisodes de compression nerveuse sur un même nerf peut **fragiliser la gaine de myéline plus durablement**.

Adaptation du quotidien



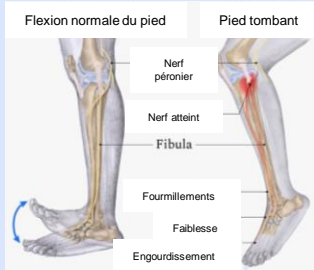
Une fois la HNPP diagnostiquée, la mise en œuvre des **traitements préventifs**, la **connaissance des situations à risque** à éviter, ainsi que **l'adaptation du quotidien**, permettent de **limiter l'aggravation et l'évolution de la maladie**. En ajustant le mode de vie et l'environnement en fonction des besoins spécifiques de chaque individu atteint de la HNPP, il est possible de **réduire les facteurs de risque** à l'origine des épisodes de compression nerveuse et **d'améliorer la qualité de vie**.

Description clinique : les nerfs les plus vulnérables (1/2)

- Les nerfs les plus fréquemment impliqués dans des épisodes de compression sont ceux qui traversent des zones d'étranglement anatomique, notamment au niveau du genou et à la base du cou...



Nerf péronier au niveau de la tête fibulaire du genou provoquant une **chute du pied** (36%*)



Points de blocage :

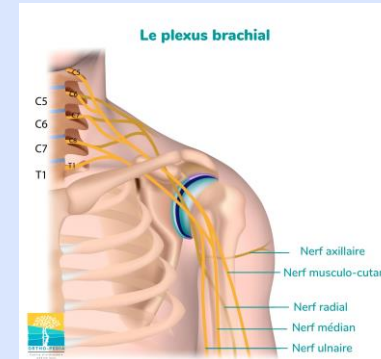
- Devant, à l'arrière du **genou** et au niveau de la **tête de la fibula**
- Blocage possible du nerf sciatique au niveau des **fessiers**
- Les experts n'ont pas mentionné de points de blocage au niveau des **chevilles**.

Situations à éviter :

- **Jambes croisées**
- **Appui prolongé sur les genoux**
- **Position accroupie ou en squat**
- **Les chaussures serrées** peuvent exercer une **pression sur les muscles releveurs des gros orteils**, et ainsi paralyser la pointe du pied, ce qui empêche le déroulement du pied au moment de la marche.



Plexus brachial (20%*) et nerf radial (13%*) (à la base du cou), provoquant des **symptômes sensoriels transitoires et des douleurs à la main**



Situations à éviter :

- **Étirement des épaules et mouvement du lanceur** : peut entraîner une perte de sensibilité et/ou de motricité des avant-bras, des poignets et de la main
- **Appui prolongé à la base du cou**, par exemple chez le coiffeur lors du lavage des cheveux : peut entraîner une perte de sensibilité à l'arrière de la tête



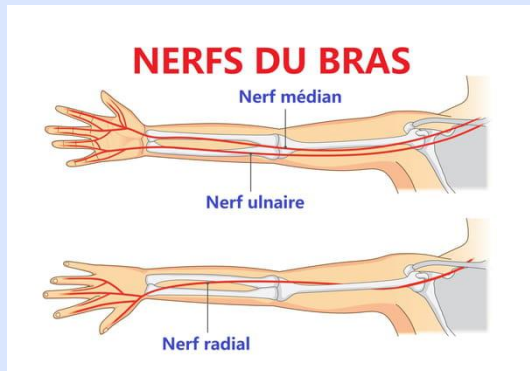
Statistiques issues d'une série de 70 patients HNPP interrogés sur les nerfs impliqués lors d'épisodes de compression.

Description clinique : les nerfs les plus vulnérables (2/2)

● Mais aussi au niveau du coude et de la main.



Nerf ulnaire (coude), provoquant une **perte sensorielle sur la face latérale de la main et une faiblesse musculaire** (28%*)

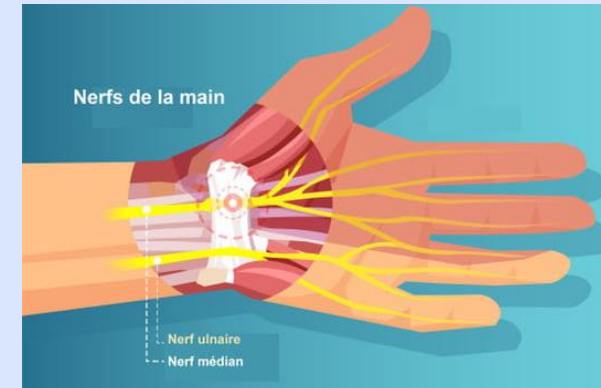


Situations à éviter :

- **Appui prolongé sur les coudes** : peut entraîner une perte de sensibilité et/ou de motricité au niveau de l'avant-bras, du poignet et des doigts



Nerf médian au poignet provoquant un **syndrome du canal carpien** et une **perte sensorielle au niveau du pouce et de l'index** (4-11%*)



Situations à éviter :

- **Appui prolongé sur les poignets** : peut entraîner une perte de sensibilité et/ou de motricité **au niveau des doigts**

Description clinique : symptômes atypiques

- Il existe une hétérogénéité considérable des symptômes de la HNPP et la littérature scientifique a mis en avant certains symptômes atypiques.

Nerfs impliqués dans les symptômes atypiques décrits dans la littérature scientifique :

- **Syndrome du canal carpien** (Del Colle et al. 2003) : troubles liés à la compression du nerf médian au poignet et à la paume de la main, associés à des fourmillements, des troubles de la sensibilité et une diminution de la force au niveau du pouce, de l'index et du majeur, douleurs possibles
- Implication des nerfs laryngés (**thorax**) et phréniques (**diaphragme**) (Cortese et al. 2016) : **problèmes respiratoires** liés à une compression du nerf qui relie le plexus brachial au diaphragme, gêne pour avaler (Lorenzoni, 2016)
- Neuropathie **sciatique** (Topakian et al 2014), qui peut être associée à des douleurs : compression du nerf sciatique au niveau du **fessier**
- Syndrome scapulo-peroneal (Barroso, Leiguarda, and Nogués 2006) : au niveau de l'épaule et du genou
- **Plexopathie brachiale** (K.E. Kim 2014) : douleurs et déficits sensoriels et/ou moteurs à la base du cou, au niveau de l'épaule et de l'omoplate

Autres symptômes atypiques décrits dans la littérature scientifique :

- Évolutions de type **Charcot-Marie-Tooth** (Gouider et al. 1995)
- Atrophie musculaire progressive (Tohge, Shinoto, and Takahashi 2016)
- **Crampes** (Luigetti et al. 2014) : une **conséquence** de la HNPP, liée à l'effort musculaire plus important chez les personnes atteintes
- Marche des orteils (Harada, Puwanant and Herrmann 2016)
- **Lombalgie** (Choi and Dunn 2016) : douleurs au niveau du dos
- Troubles de type **polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique** (Rajabally et al 2016) : forme de polyneuropathie qui provoque une faiblesse musculaire croissante
- **Fatigue** : la démyélinisation altère la conduction des impulsions électriques, ce qui peut expliquer la fatigue ressentie par les patients



Il est important que la **prise en charge des symptômes de la HNPP** soit assurée par un professionnel de santé. Par ailleurs, un symptôme isolé ou atypique n'est **pas toujours attribuable à la HNPP**.

La douleur dans la HNPP

- Si des publications soulignent que la douleur peut être considérée comme un symptôme de la HNPP, il semble difficile d'établir un lien direct en dehors d'une potentielle compensation mécanique en cas de paralysie.

La douleur

Si les épisodes de compression nerveuse sont **généralement indolores**, plusieurs études de cohortes se sont intéressées à la douleur comme symptôme de la HNPP.

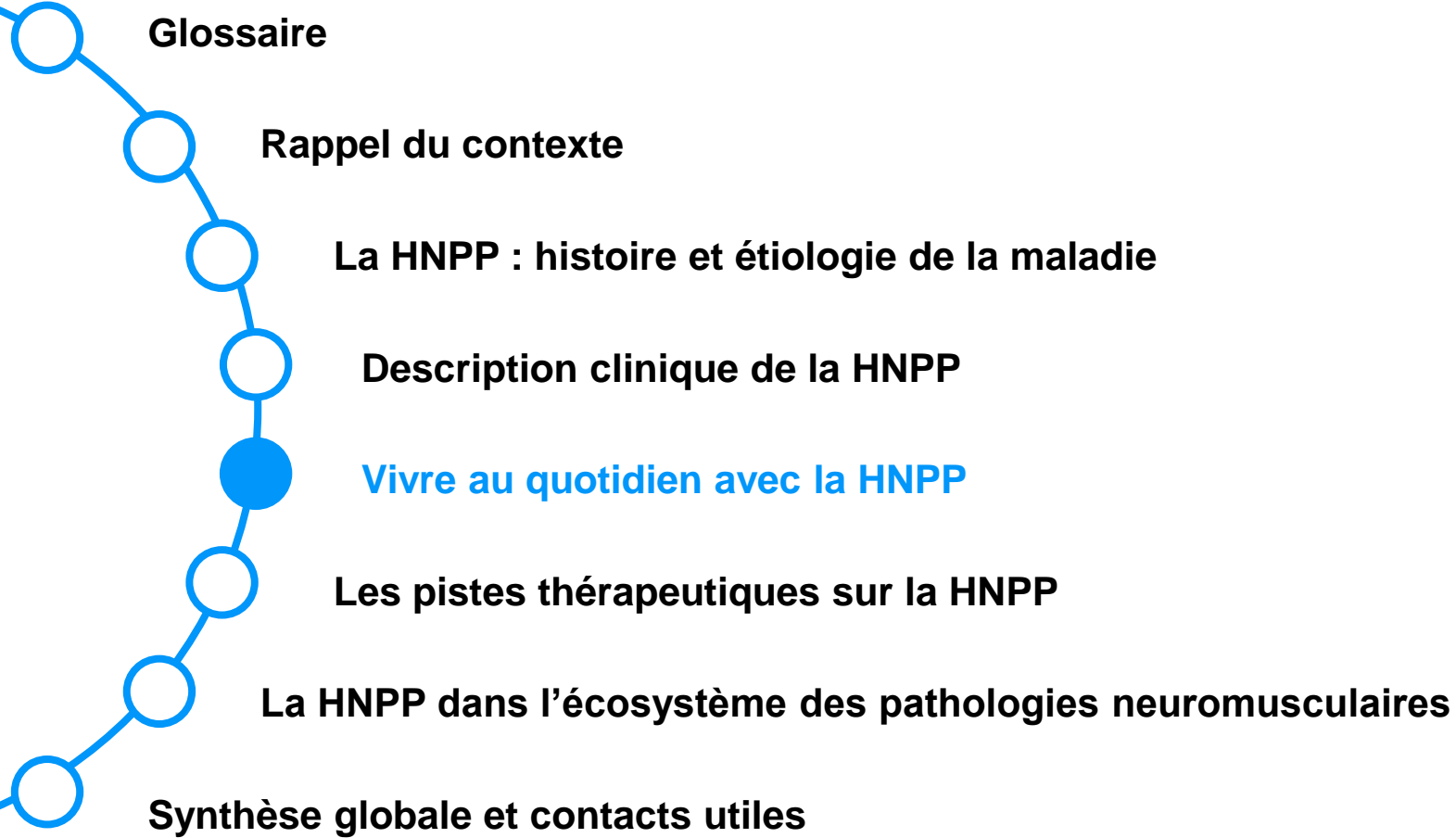
La **douleur** dans la HNPP est un concept émergent, quoique remis en question par certains experts. D'après des cohortes d'études récentes, 15% (A.P.M. de Oliveira et al, 2016) à 75% (Beales et al, 2017) des personnes atteintes de la HNPP se plaignent de douleur. Selon ces études, cette douleur apparaît comme une séquelle du **post-piégeage** (après un stress mécanique sur le nerf) **chez 50% à 75% des personnes**.

L'altération de la gaine de myéline à l'œuvre dans la HNPP, a été identifiée comme pouvant contribuer aux mécanismes de la douleur neuropathique. Le lien électrophysiologique exact entre l'altération de la gaine de myéline et la douleur neuropathique est encore exploré.



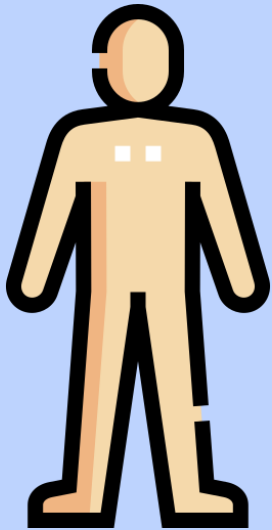
Certains médecins et experts soulignent que la douleur ressentie par les personnes atteintes de la HNPP peut aussi être due à **d'autres mécanismes que ceux intervenant dans la HNPP**.

Sommaire



Vivre au quotidien avec la HNPP (1/2)

- L'enjeu pour les personnes atteintes de la HNPP est d'identifier les positions à risque qui peuvent déclencher les symptômes et les pertes de sensibilité et/ou de motricité.



Membres supérieurs :

- ✗ Appui prolongé sur les **coudes**
- ✗ Compression au niveau de la **paume de la main** et des **doigts** : vélo, moto, compression prolongée lors d'une activité manuelle (exemple : écrire, utiliser un couteau, etc.)
- ✗ Port d'un **sac à dos lourd** sur les épaules
- ✗ **Éirement** horizontal des épaules, **mouvement du lanceur**
- ✗ **Appui prolongé sur la base du cou** (dans le bac de lavage chez le coiffeur par exemple) : perte de sensibilité, engourdissement et/ou fourmillement à l'arrière de la tête et/ou dans les bras

Membres inférieurs :

- ✗ **Appui prolongé sur les genoux** : éviter de se tenir à quatre pattes (jardinage par exemple)
- ✗ Assise prolongée avec les **jambes croisées**
- ✗ Position de **squat et accroupie**
- ✗ D'après les experts, **les chaussures serrées n'aggravent pas le pied tombant à partir de la cheville** mais peuvent exercer une **pression sur les muscles releveurs des gros orteils**, et ainsi paralyser la pointe du pied, ce qui empêche le déroulement du pied au moment de la marche.



L'apparition de fourmillements et d'engourdissements dans certaines positions est un signe que celles-ci peuvent déclencher une perte de sensibilité et/ou de motricité chez les personnes atteintes de la HNPP. Les fourmillements et les engourdissements sont ainsi un signal envoyé par les nerfs sensitifs, davantage présents dans les bras que dans les jambes.

Vivre au quotidien avec la HNPP (2/2)

- Certaines situations et molécules peuvent aussi déclencher et/ou aggraver les symptômes de la HNPP.

Situations à risque

- **Perte de poids rapide**
- En cas **d'intervention chirurgicale** : l'anesthésie générale et le maintien dans une même position de manière prolongée peut conduire à des épisodes de paralysies de pression
- La **grossesse et l'accouchement** : le stress mécanique sur les nerfs périphériques et les changements d'hormones peuvent aggraver les symptômes de la HNPP

En cas d'intervention chirurgicale et de grossesse, un **suivi médical personnalisé** doit être mis en place afin de rester vigilant aux symptômes liés à la HNPP qui pourraient être déclenchés par ces situations.

Autres points de vigilance

- Éviter le **mobilier avec des bords aigus** (chaise, lit, table) : les bords de la chaise peuvent comprimer les nerfs derrière les jambes, l'appui prolongé des poignets sur le bord d'une table ou d'un bureau peut entraîner une perte de motricité et/ou de sensibilité dans les doigts
- Les **changements de température** peuvent rendre les nerfs plus vulnérables aux compressions nerveuses

Impact de certaines molécules sur les symptômes HNPP

- **Forte dose de vitamine C** : une consommation normale de vitamine C est possible.
- Molécules utilisées dans la **chimiothérapie** (ex : la vincristine)
- **Inhalateur d'azote**
- **Alcool** : l'alcool est **neurotoxique** et peut aggraver les pertes de motricité et de sensibilité, ainsi que rendre les nerfs plus vulnérables aux compressions nerveuses.
- Le **tabac** ne déclenche et n'aggrave pas les symptômes de la HNPP.

Vivre au quotidien : traitements préventifs et symptomatiques

- **S'il n'existe pas encore de traitement curatif de la HNPP, des actions préventives peuvent être mises en place, ainsi que des traitements symptomatiques à la suite d'un épisode de compression.**

Actions préventives



Éviter les situations à risque qui entraînent un stress mécanique sur les nerfs vulnérables

- Éviter les **mouvements répétitifs et stéréotypés**
- Éviter les **compressions au niveau des nerfs vulnérables** : poignets, coudes, genoux, base du cou
- Des **coussinets de protection** au niveau des coudes et des genoux peuvent protéger les nerfs des compressions
- Une **attelle de poignet, des semelles** et des **chaussures adaptées**, peuvent limiter les risques de pression sur les nerfs et améliorer la motricité.
- **L'ergothérapie** peut permettre d'adapter les activités du quotidien pour prévenir et limiter les épisodes de compression nerveuse.
- Avoir une **alimentation équilibrée**, notamment **riche en lipides** (œuf, poisson, viande, fromage, oléagineux notamment), qui constituent la gaine de myéline

Traitements symptomatiques



Permettre la **récupération complète** de la motricité et de la sensibilité après un épisode de compression nerveuse

- La **kinésithérapie** est prescrite après un épisode de compression nerveuse afin d'assurer la récupération complète des fonctions motrices et sensitives du nerf atteint.
- La **physiothérapie** peut être nécessaire pour résoudre les problèmes de motricité fine et de motricité globale rencontrés au quotidien.
- Sur **l'orthèse cheville-pied** : la majorité des experts interrogés s'accordent sur le fait que **le port d'une orthèse cheville-pied n'empêche pas de récupérer du pied tombant**. L'orthèse peut être prescrite pour **améliorer la motricité** des personnes atteintes de la HNPP ou de manière temporaire pour **récupérer d'un épisode de compression nerveuse**. Néanmoins, l'un des experts interrogés la prescrivait plutôt en **dernier recours** avec l'argument d'une **perte de fonctionnalité potentielle du releveur du pied**.

Vivre au quotidien : activités physiques recommandées

- S'il est recommandé aux personnes atteintes de la HNPP de pratiquer une activité physique, celle-ci doit être adaptée pour éviter les compressions sur les nerfs vulnérables.

Activités sportives recommandées pour les personnes atteintes de la HNPP :



Natation : si la **brasse** est recommandée, il faut éviter de nager le **crawl** ou le **papillon** car cela reproduit le **mouvement du lanceur** et peut entraîner une compression des nerfs au niveau des épaules et des bras



Course à pied, sauf pour les personnes qui ont des problèmes de compression au niveau des pieds ou un pied tombant qui gêne la marche et/ou la course



Renforcement musculaire : si la **musculature** est **déconseillée**, elle peut être pratiquée de manière adaptée, en évitant les répétitions et la manipulation de poids lourds, plutôt sous forme de **renforcement musculaire à la maison**.

i Avoir des **muscles développés** autour des nerfs vulnérables aux pressions peut les **protéger** mais trop de muscles peut aussi **comprimer ces nerfs**, et ainsi entraîner des épisodes de paralysie.

Vivre au quotidien : activités physiques déconseillées

- Les experts et les médecins déconseillent la pratique de certains sports traumatiques pour les nerfs.

Activités sportives déconseillées pour les personnes atteintes de la HNPP :



Éviter les activités physiques avec des **poids lourds et des mouvements répétitifs** (ex : la musculation) : cela peut entraîner des pressions sur les nerfs vulnérables.



Ski : les chaussures de ski peuvent entraîner des compressions au niveau des mollets, des pieds et des orteils



Vélo : risque de compressions au niveau de la paume de la main et du canal carpien

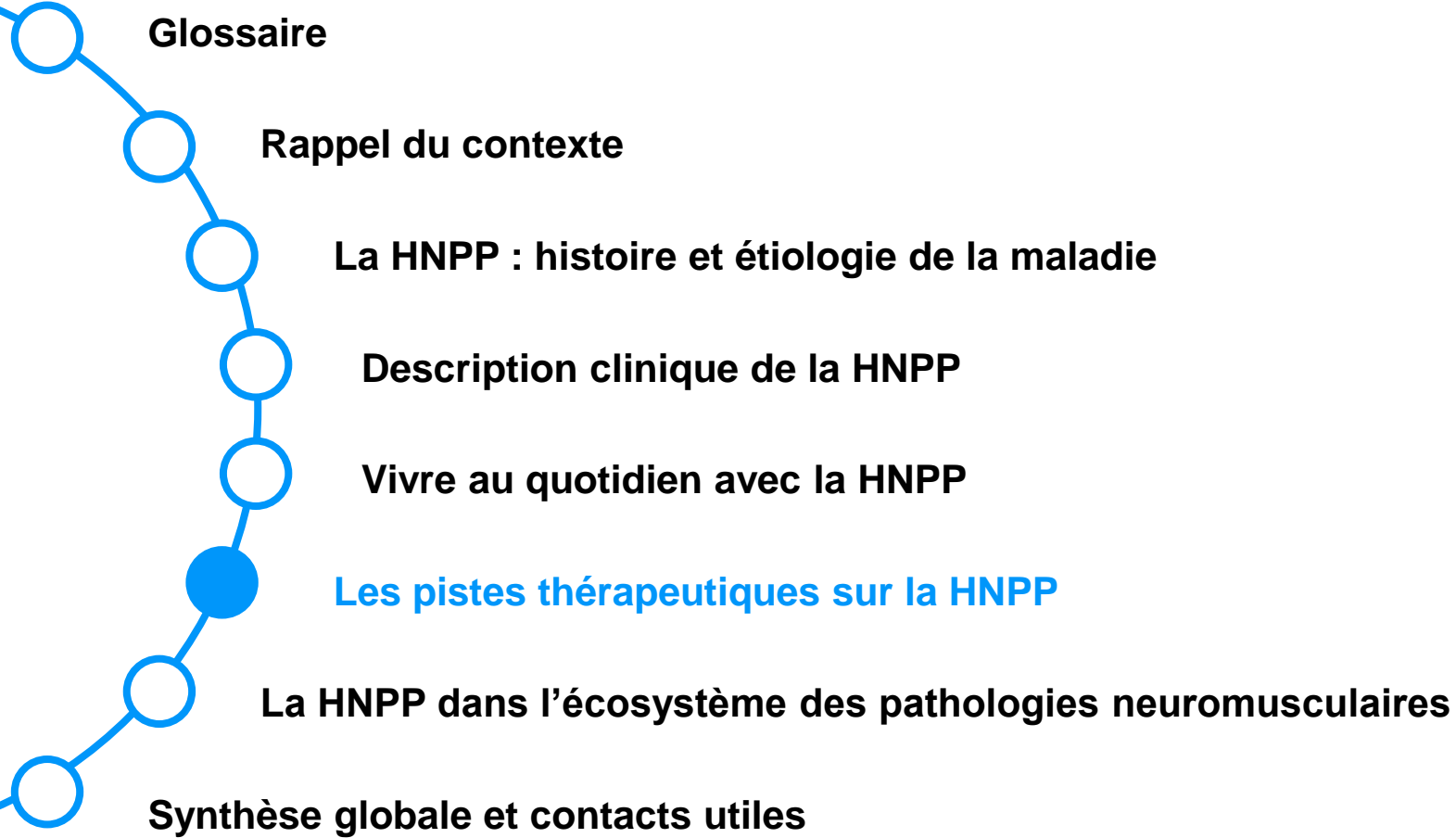


Arts martiaux et sports traumatiques (ex : rugby) : les coups reçus peuvent exercer une compression sur les nerfs



Sports extrêmes (ex : parachutisme) : les harnais exercent une pression forte et continue sur les nerfs vulnérables, les chutes peuvent aussi entraîner des compressions sur les nerfs vulnérables

Sommaire



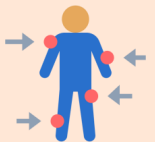
Pistes thérapeutiques pour la HNPP

- Aujourd'hui, trois facteurs limitent le développement de pistes thérapeutiques pour la HNPP.



La HNPP est **sous diagnostiquée**. La **faible prévalence connue** rend difficile la mise en œuvre d'essais cliniques pour les personnes atteintes.

Il n'y a pas encore de **biomarqueurs de suivi de la HNPP** qui permettent de suivre l'évolution de la pathologie et d'évaluer l'efficacité d'un traitement et son impact sur les personnes atteintes de la HNPP.



La HNPP est considérée comme une **pathologie moins grave et avec un retentissement moins significatif que les CMT**. Cela limite les projets de recherche et d'essais cliniques, qui se concentrent davantage sur la **CMT1A**, dont la prévalence connue est plus importante et dont les symptômes sont plus graves et handicapants.

Pistes thérapeutiques pour la HNPP – l'équipe du Dr Li (1/2)

- Des pistes thérapeutiques sont néanmoins explorées : aux États-Unis, l'équipe du Dr Li a identifié le mécanisme à l'origine de la perturbation de la perméabilité de la gaine de myéline, et qui entraîne une altération de la propagation des messages nerveux et les symptômes de la HNPP.

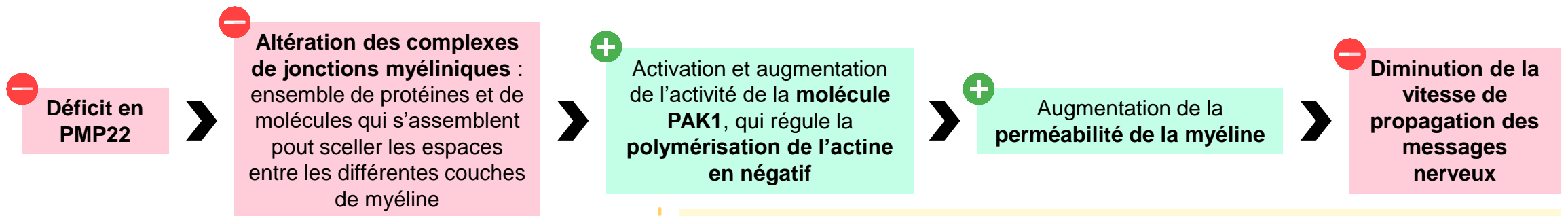


La bonne conduction des messages nerveux nécessite une bonne **étanchéité de la myéline**, notamment par le biais des **jonctions myéliniques** qui scellent les espaces entre les différentes couches de myéline. Les jonctions myéliniques se forment grâce à la **polymérisation de l'actine**.



Chez les souris HNPP, l'équipe du Dr Li a identifié un mécanisme moléculaire qui a lieu en amont de la perte de myéline dans les segments démyélinisés de la fibre nerveuse : la « **démyélinisation fonctionnelle** ». Celle-ci correspond à une perturbation des protéines jonctionnelles de la myéline, ce qui **altère l'étanchéité de la myéline**.

Démyélinisation fonctionnelle :

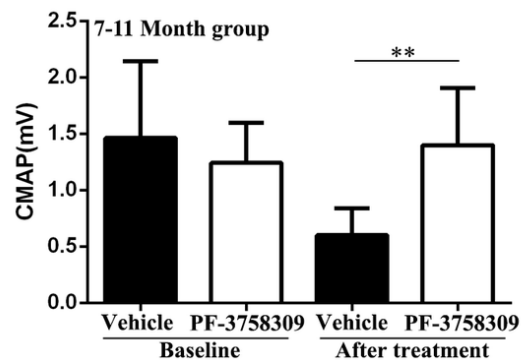
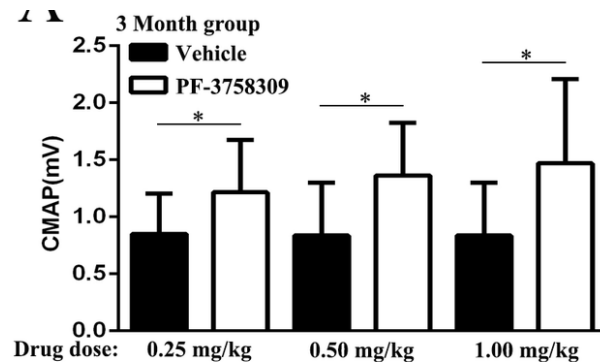


Piste thérapeutique : inhiber la production de PAK1 pour préserver l'étanchéité de la gaine de myéline

Pistes thérapeutiques pour la HNPP – l'équipe du Dr Li (2/2)

- Cette observation fournit une approche thérapeutique potentielle pour les personnes atteintes de la HNPP : une molécule qui inhibe la PAK1 a eu des résultats concluants sur le modèle animal HNPP.

Molécule testée sur modèle animal HNPP à plusieurs dosages : PF-3758309



L'étude de **vitesse de propagation des messages nerveux** sur les nerfs sciatiques des souris HNPP a montré un **potentiel d'action musculaire (CMAP) significativement plus élevée** chez les **souris Pmp22+/- âgées de 3 mois traitées** avec 0,25-1,0 mg/kg de PF-3758309 pendant 11 semaines, par rapport à celle du groupe traité avec le placebo.

Cette différence de potentiel d'action musculaire a également été observée entre les **souris Pmp22+/- âgées de 7 à 12 mois traitées** avec 0,25 mg/kg de PF-3758309 et le groupe traité avec le placebo.

L'inhibiteur de PAK (PF3758309) a limité la perturbation des jonctions et la perméabilité anormale de la myéline dans les nerfs des souris HNPP.



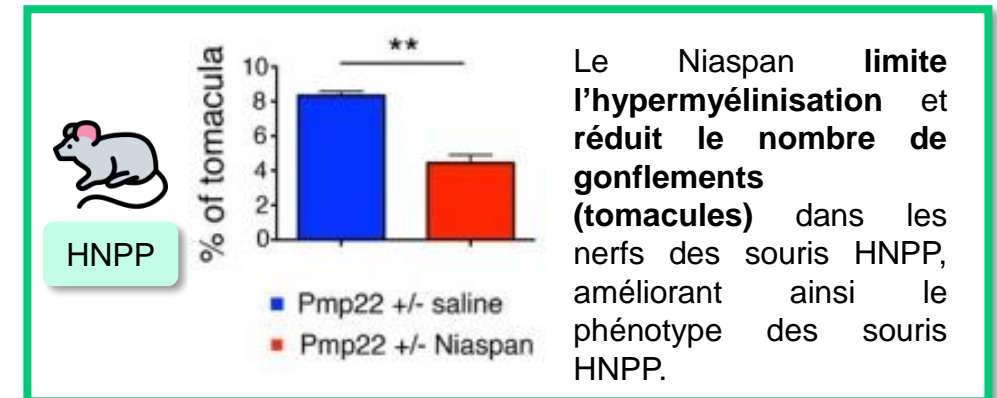
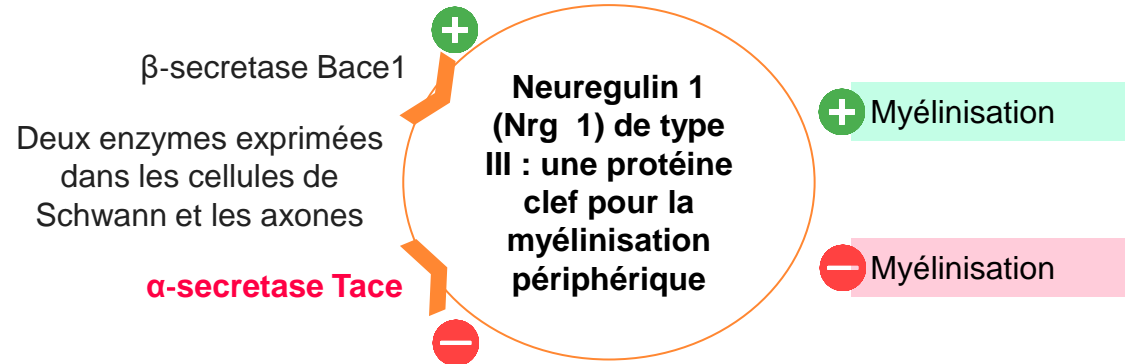
Conclusion : L'inhibiteur de PAK1 PF-3758309 est une piste thérapeutique **pour la HNPP** qui permettrait de **rétablir la bonne propagation des messages nerveux** et, ainsi, de limiter les symptômes pour les personnes atteintes de la HNPP.

Pistes thérapeutiques pour la HNPP – l'équipe du Pr Bolino

- En l'absence d'une preuve de concept suffisamment robuste sur un modèle animal HNPP, l'équipe de la chercheuse A. Bolino n'a pas poursuivi la piste thérapeutique du Niaspan, une molécule qui agit sur le processus de myélinisation.

Une piste thérapeutique pour les **CMT hypermyélinisantes**, caractérisées par des tomacules et des replis de myéline, et la **HNPP**

Le processus de myélinisation :



- ✓ Un médicament approuvé par la FDA
- ✓ Améliore l'activité **α-secretase Tace**, qui diminue la myélinisation
- ✓ *Hypothèse* : le traitement au Niaspan améliore la myélinisation en améliorant l'activité Tace et en régulant négativement la signalisation Nrg1 de type III, limitant ainsi l'hypermyélinisation.

Conclusion : La modulation de l'activité de l'enzyme Tace, et donc des niveaux de Nrg1 de type III, à l'aide de Niaspan pourrait représenter une **stratégie thérapeutique efficace** pour améliorer les neuropathies CMT avec **hypermyélinisation** focale, ainsi que la **HNPP**.

En l'absence d'une **preuve de concept suffisamment robuste** sur la souris HNPP et d'**indicateurs de suivi** de l'efficacité de la molécule sur des personnes atteintes de la HNPP, **cette piste thérapeutique n'est pas passée à l'étape de l'essai clinique.**

À la recherche de biomarqueurs de la HNPP

- L'enjeu pour explorer et concrétiser les pistes thérapeutiques pour la HNPP est d'identifier des biomarqueurs de suivi de l'évolution de la HNPP, ce qui fait l'objet d'un projet mené par l'équipe du Dr Li.



WAYNE STATE
HOUSTON Methodist
LEADING MEDICINE

School of Medicine



Yongsheng Chen, PhD
Associate Professor of
Neurology Wayne State
University
Biomedical Engineering

Jun Li, MD, PhD
Professor and Chair of
Neurology
Wayne State University
Houston Methodist
Hospital



Yongsheng Chen (Ph.D) et Jun Li (M.D., Ph.D) ont obtenu un financement de **\$2M** du National Institute of Health pour identifier et développer des biomarqueurs de suivi de l'évolution des pathologies héréditaires du nerf périphérique.

Projet : [Biomarker development in patients with HNPP](#)



Biopsie de la peau humaine

Évaluer la perte axonale au niveau des nerfs dermiques (nerfs de la peau)



Imagerie par résonance magnétique quantitative (qMRI)

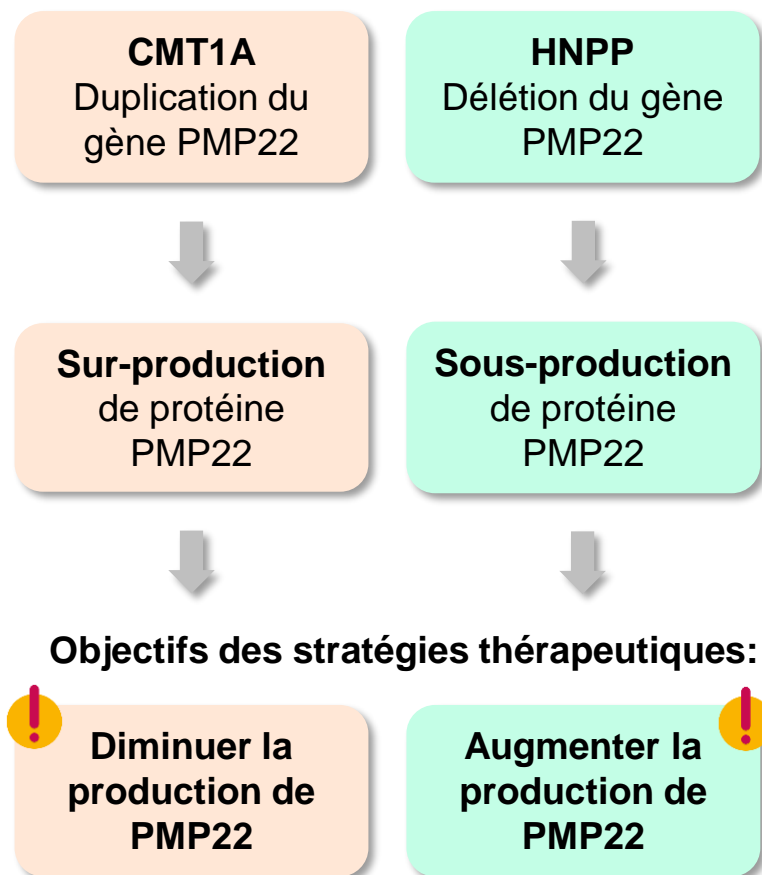
Évaluer la fraction de graisse musculaire (*muscular fat fraction*) dans les jambes : un marqueur de dénervation musculaire



Ces biomarqueurs permettront de suivre **l'évolution de la dégradation des fibres nerveuses** chez les personnes atteintes de la HNPP.

Stratégies thérapeutiques pour la CMT1A : un espoir pour la HNPP

- Par ailleurs, les stratégies thérapeutiques de la CMT1A représentent un espoir pour les personnes atteintes de la HNPP en ouvrant la voie à de nouvelles approches qui permettent d'agir sur la production de PMP22.



« Avec les outils actuels, c'est plus facile de développer de la thérapie génique pour la CMT1A que pour la HNPP : c'est plus facile de diminuer petit à petit la protéine PMP22, qui est sur-produite chez les patients CMT1A, que de l'augmenter chez les patients HNPP. Le risque serait de trop augmenter la protéine PMP22 et donc de retomber sur un phénotype de CMT1A. » Françoise Piguet, Institut du Cerveau

Les différentes pistes thérapeutiques développées pour la CMT1A :



Plusieurs **approches de thérapie génique** sont en cours de développement pour la CMT1A, avec pour objectifs de :

Administer un ARN médicament pour diminuer la fabrication de protéine PMP22

Apporter un gène médicament pour protéger les cellules de Schwann :

- ✓ **Un essai initialement prévu** aux États-Unis par l'équipe du Pr Zarife Sahenk (*Nationwide Children's Hospital*) avec le **gène de la neurotrophine 3** est suspendu depuis 2023, du fait des difficultés à produire le vecteur de thérapie génique. Ce gène médicament permet de protéger les axones fragilisés par l'atteinte des cellules de Schwann.

Plusieurs molécules sont en cours de développement :



- ✓ En phase pré-clinique : le **DTx-1252** (DTx-Pharma)
- ✓ En phase II : l'**IFB-088** (Inflectis Bioscience)
- ✓ En deuxième Phase III : le **PXT3003** (PharNext)

Pistes thérapeutiques – Synthèse intermédiaire



Les projets de **thérapie génique et les molécules en développement** pour la CMT1A sont une source d'inspiration pour la recherche sur la HNPP. Leur développement permettra d'identifier des potentielles pistes thérapeutiques pour :

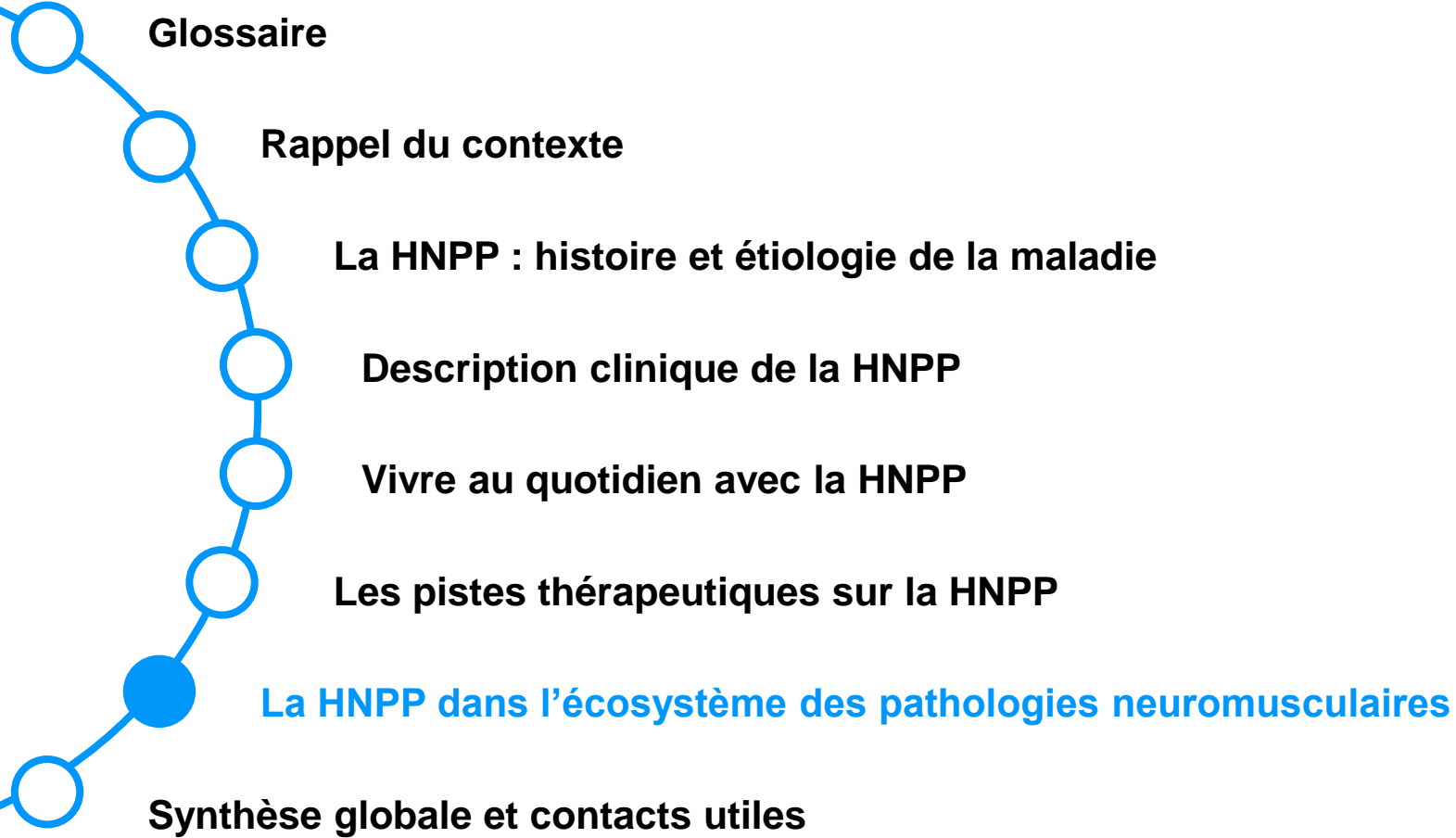
- ✓ **Apporter un gène médicament** qui corrige la sous-expression de protéine PMP22
- ✓ Apporter un **ARN médicament** pour augmenter la production de **protéine PMP22**
- ✓ **Identifier des molécules qui permettent de réguler la production de PMP22**

Un traitement curatif de la HNPP, qui permette de prendre en charge et de limiter les symptômes de la HNPP pour améliorer durablement le quotidien des personnes atteintes, peut être envisagé à **horizon >15 ans**.



À ce stade, il n'y a **pas d'essais cliniques** en cours avec des personnes atteintes de la HNPP. Pour passer à l'étape de l'essai clinique sur des patients, cela nécessite **d'identifier des biomarqueurs de suivi de la HNPP** pour pouvoir évaluer l'efficacité des molécules qui se sont révélées efficaces sur modèles animaux.

Sommaire



La filière FILNEMUS

- **FILNEMUS est l'une des 23 filières santé Maladies Rares (FSMR) mises en place pour améliorer la prise en charge des personnes atteintes de maladies rares en France.**



Les objectifs des FSMR :

- **Animer, coordonner et favoriser les échanges** entre les différents acteurs des filières : centres de référence et de compétences, associations de patients, sociétés savantes, communautés de chercheurs
- **Valoriser l'exploitation des bases de données** afin de valoriser les travaux de recherche clinique
- **Mutualiser les moyens de communication** vis-à-vis des malades et de leurs familles et des professionnels de santé
- Porter une **stratégie partagée** pour l'organisation de l'offre de soins pour les maladies génétiques rares et pour les orientations en matière de recherche
- **Obtenir des moyens**
- **Peser à l'international**



La **FSMR FILNEMUS** est une structure qui rassemble et coordonne un ensemble d'acteurs impliqués dans la prise en charge et l'accompagnement des personnes atteintes de **maladies neuromusculaires**.

Coordonnateur de la filière : **Pr Shahram Attarian** (CHU de la Timone à Marseille)

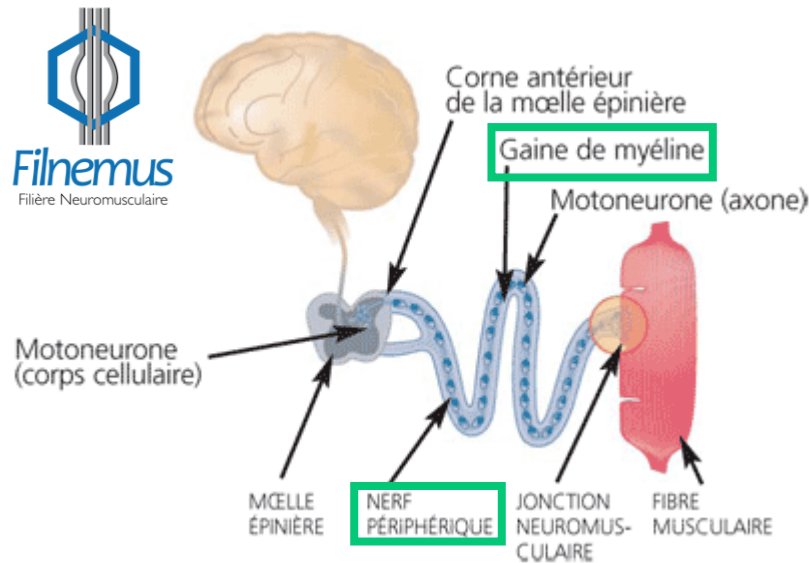
Les acteurs de la filière :

- Les centres de référence et de compétences
- Les associations de patients
- Les sociétés savantes

FILNEMUS : les pathologies prises en charge

- Les acteurs de FILNEMUS ont une expertise sur le nerf périphérique et la gaine de myéline, qui sont impliqués dans la HNPP, en faisant ainsi l'une des 300 pathologies prises en charge par la filière.

Domaine d'expertise de la Filière FILNEMUS :



HNPP

Maladies neuromusculaires

Affections du muscle :
dystrophies musculaires, myopathies congénitales, myopathies métaboliques, myopathies inflammatoires, etc

Maladies de la jonction musculaire :
myasthénie et syndromes myasthéniques

Maladies rares du nerf périphérique :
neuropathies amyloïdes familiales, neuropathies dysimmunitaires rares, maladie de Charcot-Marie-Tooth, **HNPP**, etc

Maladies du motoneurone :
amyotrophies spinales



En France, on compte **40 000 à 50 000** personnes atteintes d'une pathologie neuromusculaire.

Les acteurs de FILNEMUS : les centres labellisés

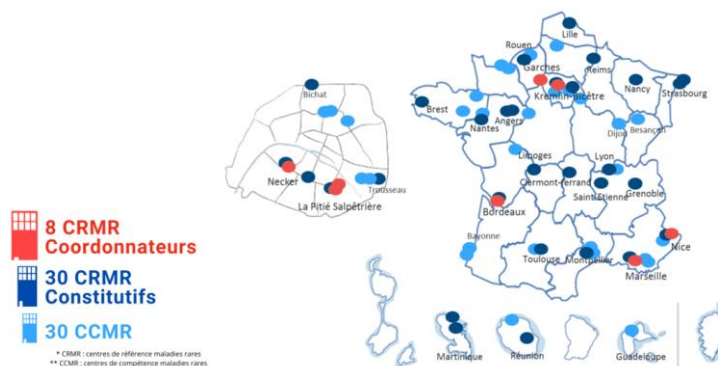
- **FILNEMUS est organisée autour de 68 centres labellisés qui assurent la prise en charge des personnes atteintes de maladies neuromusculaires, avec notamment le centre de référence de Marseille.**

Les centres de référence et de compétences

Les associations de patients

Les sociétés savantes

- **38 centres de référence maladies rares (CRMR)** rassemblent des **équipes hospitalières spécialisées dans les maladies neuromusculaires** et développent des activités dans les domaines des **soins, de l'enseignement et de la formation** et de la **recherche**. Ces équipes médicales intègrent aussi des compétences paramédicales, psychologiques, médico-sociales, éducatives et sociales. Les centres de référence assurent une **prise en charge de proximité** dans leur bassin de population et un rayonnement au niveau régional, européen, voire international.
- **30 centres de compétences maladies rares (CCMR)** assurent la **prise en charge et le suivi des patients** atteints de maladies neuromusculaires. Ces centres rassemblent aussi une **équipe hospitalière spécialisée** et assurent le lien avec les professionnels de santé hospitaliers ou de ville et avec les secteurs médico-social, éducatif et social sur leur territoire de santé.



Les personnes atteintes de la HNPP peuvent se rapprocher de l'un de ces centres pour mettre en place un **suivi médical personnalisé et pluridisciplinaire**.

Les acteurs de FILNEMUS : les associations de patients

- Sur les 10 associations de patients qui font partie de FILNEMUS, 4 peuvent être une source d'information et d'aide pour les personnes concernées par la HNPP, particulièrement l'association CMT-France.

Les centres de référence et de compétences

Les associations de patients

Les sociétés savantes

FILNEMUS rassemble **10 associations de patients**, dont le rôle est de représenter les personnes atteintes de maladies neuromusculaires, de les informer sur l'offre de soins et les avancées de la recherche, de sensibiliser le grand public et les acteurs institutionnels aux enjeux soulevés par les maladies rares et d'offrir une écoute et une aide aux patients et aux familles dans la gestion quotidienne de la maladie.



Entretien réalisé avec **Alexandre Hoyau**, président de CMT-France

L'association des personnes concernées par la maladie de Charcot-Marie-Tooth et les neuropathies assimilées (CMT-France).

Entretien réalisé avec Alexandre Hoyau, président de CMT-France



L'Association Française contre les Neuropathies Périphériques accompagne les patients atteints de neuropathies périphériques, auto-immunes/inflammatoires dans leur parcours de soins et favorise une meilleure connaissance des maladies neuromusculaires qu'elle recouvre.



En 2016, trois grandes associations (l'AFNP, CMT-France et l'Association Française contre l'Amylose) se sont réunies pour créer l'Alliance Française des Associations de patients atteints de Neuropathies Périphériques.



L'association AFM-Téléthon est une association de parents et de malades qui mène un combat sans relâche contre les maladies neuromusculaires, des maladies génétiques, rares et lourdement invalidantes.

Ces associations donnent accès à des **conférences**, **webinaires**, **fiches pratiques**, **newsletters** et un **espace de partage et d'écoute** pour les patients atteints de maladies neuromusculaires.

Les acteurs de FILNEMUS : les sociétés savantes

- Sur les 8 sociétés savantes qui font partie de FILNEMUS, 3 s'intéressent à l'état de la recherche sur les pathologies du nerf périphérique, telle que la HNPP.

Les centres de référence et de compétences

Les associations de patients

Les sociétés savantes

FILNEMUS rassemble **8 sociétés savantes**, qui regroupent des chercheurs, professionnels de santé et experts des maladies neuromusculaires et dont le rôle est de **promouvoir la recherche et de diffuser l'information scientifique** autour des maladies neuromusculaires et neuropathiques.



La **Société Francophone du Nerf Périphérique** a pour objectif de promouvoir l'étude du nerf périphérique en tant que discipline nouvelle.



La **Société Française de Neurologie** a pour but de réunir en assemblées périodiques les médecins qui s'occupent de l'étude des maladies du système nerveux et de contribuer au développement des activités concernant ces affections.



La **Société Française de Neuropathologie** travaille dans les différents domaines de la neuropathologie clinique et expérimentale : neuro-oncologie, maladies neurodégénératives, maladies neuroinflammatoires, pathologies neuroinfectieuses et maladies à prions, maladies neurodéveloppementales et neurofoetopathologie, **pathologies du nerf périphérique** et maladies musculaires.

Ces sociétés savantes donnent accès à de la **documentation scientifique**, des **newsletters**, ou encore des **conférences** et **événements** dans le domaine de la neurologie.

Le réseau européen des maladies neuromusculaires

- Outre l'écosystème national des maladies rares, la HNPP s'inscrit aussi dans un écosystème européen, au sein du réseau EURO—NMD et de la European CMT Federation, qui fédère les associations de patients nationales.



EURO-NMD
Registry Hub
European Reference Network
for neuromuscular diseases

EURO-NMD est l'un des 24 réseaux européens de référence Maladies Rares pour le regroupement des **maladies neuromusculaires rares**, dont la HNPP fait partie.



84 centres cliniques
dans 25 États
membres



- ✓ Harmoniser les **pratiques cliniques** et de diagnostic pour les maladies neuromusculaires rares
- ✓ Améliorer l'**égalité d'accès** à une prise en charge dans les pays européens
- ✓ Améliorer la **prise en charge des patients**
- ✓ Favoriser la **recherche clinique et translationnelle**

EUROPEAN
CMT
FEDERATION



La **European CMT Federation** a été formée par des associations de patients atteints de la CMT et neuropathies associées de plusieurs pays européens. La Fédération favorise la **collaboration** entre ces différentes associations, finance et promeut des **projets de recherche** dans le domaine des CMT et des neuropathies périphériques et œuvre à la **sensibilisation** des professionnels de santé, des chercheurs, des associations de patients, des patients et du grand public aux enjeux de la CMT et des neuropathies associées comme la HNPP.

L'écosystème des maladies neuromusculaires – Synthèse intermédiaire

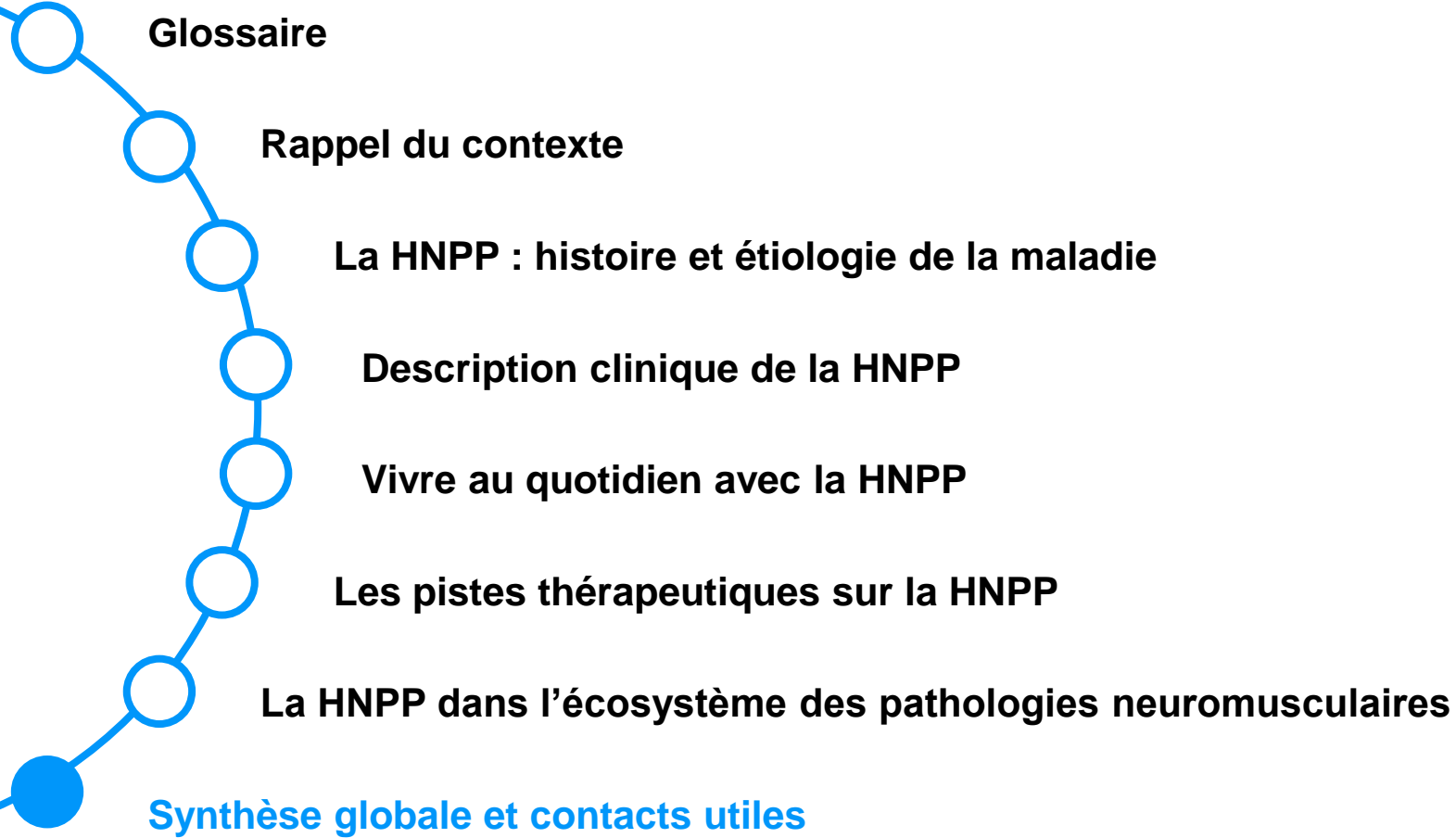


La HNPP est l'une des 300 pathologies prises en charge par la filière nationale maladies rares **FILNEMUS**. FILNEMUS rassemble des **centres de référence**, notamment celui du CHU Timone à Marseille, des **associations de patients** et des **sociétés savantes**. Les acteurs de FILNEMUS œuvrent pour une **meilleure prise en charge des personnes atteintes de pathologies neuromusculaires**, telle que la HNPP, et promeuvent la **recherche des causes génétiques, des traitements symptomatiques et des pistes thérapeutiques pour les pathologies neuromusculaires**.

CMT-France est l'association de patients atteints de la maladie de Charcot-Marie-Tooth et des neuropathies assimilées, telle que la HNPP. CMT-France donne accès à des **ressources utiles pour les personnes atteintes de la HNPP** : newsletter, conseils pratiques, actualités, conférences. L'association peut aussi accompagner les personnes atteintes de la HNPP dans leur **parcours de soins** : rediriger vers un centre expert ou de référence, partager des contacts de spécialistes et/ou de médecins, offrir des espaces de partage pour les patients et leurs familles.



Sommaire



Synthèse globale (1/3)

La HNPP se traduit par des **atteintes nerveuses localisées et transitoires** qui entraînent une **perte de motricité et/ou de sensibilité** après une compression prolongée au niveau des nerfs situés dans des zones d'étranglement anatomique (poignets, coudes, genoux).

Les experts étaient réticents à donner une réponse lorsqu'ils étaient interrogés sur **les positions à éviter et les zones de blocage précises**. Tous soulignent le fait que **cela dépend de chaque personne**, de leur phénotype et des activités pratiquées au quotidien.

De manière générale, la prévention pour limiter les symptômes liés à la HNPP vise à **adapter les activités du quotidien** pour éviter les **mouvements répétitifs**, les **compressions** et les **étirements** au niveau des nerfs les plus vulnérables.

Les nerfs les plus vulnérables aux compressions nerveuses sont ceux qui traversent des zones d'étranglement anatomique :

Au niveau des **coudes**



Éviter l'appui prolongé sur les coudes

Au niveau des **jambes**



Éviter de **croiser les jambes**, de **se tenir sur les genoux** en position de **squat** ou **accroupi**. Les **chaussures serrées** peuvent exercer une **compression au-dessus du gros orteil** et paralyser le muscle releveur de l'orteil.

À la **base du cou**, au niveau du **plexus brachial**



Éviter de porter un **sac à dos lourd**, éviter l'appui prolongé à la **base du cou**, éviter les **étirements des épaules** et le **mouvement du lanceur**

Au niveau des **poignets**



Éviter d'exercer une **pression sur le poignet** en s'appuyant sur une table, en tenant un **guidon** (vélo, moto), ou de **tenir un stylo ou autres ustensiles** (ex : couteaux, souris d'ordinateur) trop fort et avec des mouvements répétitifs

Synthèse globale (2/3)

Activités physiques et sportives recommandées et déconseillées :

✔ Sports recommandés



Natation : si la brasse est recommandée, il faut éviter de nager le **crawl** ou le **papillon**



Course à pied, sauf pour les personnes qui ont des problèmes de compression au niveau des pieds ou un pied tombant qui gêne la marche et/ou la course



Renforcement musculaire

✘ Sports déconseillés



Éviter les activités physiques avec des **poinds lourds** et des **mouvements répétitifs** (ex : la musculation)



Ski



Vélo



Arts martiaux et sports traumatiques (ex : rugby)



Sports extrêmes (ex : parachutisme)



Pour la prise en charge de la pathologie, les personnes atteintes de la HNPP peuvent se rapprocher des **centres de référence et de compétence de la filière FILNEMUS**. Pour avoir accès à de l'information, à des conseils pratiques sur la prise en charge et la gestion de la HNPP au quotidien, ainsi qu'à un espace d'échange et d'écoute, ils peuvent se rapprocher de **l'association CMT-France**.



Synthèse globale (3/3)

Les perspectives en termes de traitements et de pistes thérapeutiques pour la HNPP :



- ✓ Des essais cliniques sont en cours sur des personnes atteintes de la CMT1A.
- ✓ **Deux molécules ont été testées sur des modèles animaux HNPP, encore très en amont d'un essai clinique.**

Prochaines étapes :



- ✓ Identifier des **biomarqueurs de suivi de la HNPP** pour démarrer des phases d'essai clinique sur des patients HNPP
- ✓ Développer un **modèle économique de la HNPP** pour promouvoir la recherche de solutions thérapeutiques et financer des essais cliniques

Pour se tenir informé :



Pour se tenir informé des dernières actualités de la recherche sur la CMT et la HNPP et avoir la possibilité **d'intégrer un essai clinique** au moment où il y en aura un pour la HNPP, les personnes et les familles concernées par la HNPP peuvent se rapprocher de la **CMT Association**. La Stratégie pour Accélérer la Recherche de la CMT Association (*CMTA STAR*) a pour vocation **d'accélérer la recherche** sur les CMT en faisant le **lien entre les patients, les chercheurs et les industriels investis** dans le développement de pistes thérapeutiques.

Contacts utiles

Centre de coordination de FILNEMUS :

Service de Neurologie du Pr S. ATTARIAN - 9ème étage
Hôpital de La Timone
264 rue Saint Pierre - 13005 Marseille



Téléphone : 04 91 38 73 68

Email : FiliereFILNEMUS@ap-hm.fr

Pour trouver la localisation de l'ensemble des **centres FILNEMUS** ici : <https://www.filnemus.fr/la-filiere-de-sante-filnemus/acteurs/nos-centres>



Président de CMT-France : Alexandre HOYAU

Site internet : <https://www.cmt-france.org/>

Contact permanence téléphonique : **07 88 28 23 60**

Adresse mail : cmt-france@cmt-france.org

Pour devenir adhérent : <https://www.cmt-france.org/Devenir-adherent-CMT-France>

Accès à la médiathèque de CMT-France : <https://www.cmt-france.org/Autres-actualites>

Charcot-Marie-Tooth Association

Site internet : <https://www.cmtausa.org/>

Sur la HNPP : <https://www.cmtausa.org/understanding-cmt/types-of-cmt/hereditary-neuropathy-with-liability-to-pressure-palsies/>

Directrice de la recherche : Katherine FORSEY katherine@cmtausa.org



Pour se tenir informé des avancées de la recherche pour les CMT et la HNPP : [Patients as Partners | Charcot-Marie-Tooth Association \(cmtausa.org\)](https://www.cmtausa.org/)

Possibilité de créer son profil et d'être tenu informé des projets de recherche et d'essais cliniques pour les CMT et la HNPP.



Marie FAUCHADOUR

Administratrice

57 bd de Montmorency, 75016 Paris
E-mail : marie.fauchadour@alcimed.com

Roxane DELAGRAVE

Responsable de mission

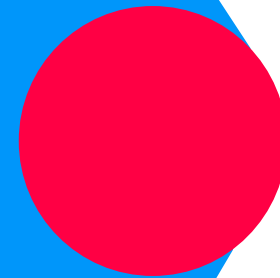
57 bd de Montmorency, 75016 Paris
E-mail : roxane.delagrave@alcimed.com

Camille DESRAYAUD

Consultante

57 bd de Montmorency, 75016 Paris
E-mail : camille.desrayaud@alcimed.com

alcimed.com



**Fondation
Alcimed**
pour les maladies rares