



# la recherche dans les MYOPATHIES CONGÉNITALES

*Myopathie avec central core*  
*Myopathie avec multiminicores*  
*Myopathie avec désorganisations focales de la structure*  
*Myopathie avec bâtonnets*  
*Myopathie némaline*  
*Myopathie avec « cap »*  
*Myopathie myotubulaire*  
*Myopathie centronucléaire*  
*Myopathie avec accumulation de myosine*  
*Myopathie congénitale avec Disproportion du type de fibres*  
*Myopathie avec déficit en contactine*  
*Myopathie sarcotubulaire (avec vacuoles)*  
*Myopathie avec anomalie de la myosine*  
*Myopathie avec corps réducteurs*  
*Myopathie avec agrégats tubulaires*

Les myopathies congénitales constituent un groupe hétérogène de maladies rares caractérisées par des anomalies structurelles de la fibre musculaire, anomalies qui sont le plus souvent révélées à un âge précoce. L'atteinte musculaire entraîne une faiblesse musculaire - hypotonie et difficultés motrices - qui se manifeste généralement dès la naissance ou dans les premiers mois de vie ("congénitale").

Ce document présente une synthèse des connaissances médico-scientifiques dans les myopathies congénitales : mécanismes en cause, études cliniques, pistes thérapeutiques, organisation de la recherche...

Destiné aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, il est disponible auprès du Service Régional AFM-Téléthon de votre région et téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations dans les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans les myopathies congénitales :

**WEB** [www.afm-telathon.fr](http://www.afm-telathon.fr) > Concerné par la maladie > Myopathie congénitale

## Table des matières

### RÉDACTION

▪ Myoinfo,  
Département d'information sur  
les maladies neuromusculaires  
de l'AFM-Téléthon, Évry

### VALIDATION

▪ Dr Norma Beatriz Romero  
Institut de Myologie, Hôpital  
Pitié-Salpêtrière, Paris

<b>Que sont les myopathies congénitales? .....</b>	<b>3</b>
Classification des myopathies congénitales.....	3
<b>À quoi les myopathies congénitales sont-elles dues ?.....</b>	<b>5</b>
Rôle des protéines liées aux myopathies congénitales.....	7
<b>Où en est la recherche dans les myopathies congénitales ? .....</b>	<b>10</b>
Des études cliniques pour mieux connaître les myopathies congénitales ...	10
Développer des outils pour la recherche .....	12
Des causes génétiques de mieux en mieux connues.....	13
Amélioration des outils diagnostiques.....	15
Mieux comprendre les mécanismes cellulaires de la maladie .....	15
Explorer de nouvelles pistes thérapeutiques.....	16
Deux molécules à l'essai chez l'homme.....	18
<b>Comment est organisée la recherche dans les myopathies congénitales ? .....</b>	<b>21</b>
Des rencontres internationales.....	21
En France.....	21
<b>Comment participer à la recherche clinique ?.....</b>	<b>23</b>
Don d'ADN (par une prise de sang), de peau, de muscle .....	23
Grâce à un suivi par le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires. ....	23
<b>Pour en savoir plus .....</b>	<b>25</b>
Repères Savoir & Comprendre.....	25
Numéros de téléphone utiles .....	26
Sites internet.....	26
<b>Glossaire.....</b>	<b>27</b>



## Que sont les myopathies congénitales?

Les myopathies congénitales sont des *maladies rares* du muscle. Ce sont des maladies musculaires présentes dès la naissance ou avant la naissance ("congénitale"), même si certaines peuvent ne se manifester que plus tardivement.

Leur gravité est variable d'une forme de myopathie congénitale à l'autre. Le traitement est, pour l'instant, destiné à prévenir des complications éventuelles et à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de ces maladies.

Il existe plusieurs formes de myopathies congénitales qui diffèrent, parfois beaucoup, les unes des autres.

Connaître le diagnostic clinique et moléculaire de l'affection en cause améliore la surveillance et la prise en charge des complications de l'atteinte musculaire. Cela permet aussi d'avoir des informations plus précises sur les risques de transmission de la maladie.

## Classification des myopathies congénitales

La classification des myopathies congénitales évolue avec la découverte de nouveaux gènes impliqués dans ces maladies.

▪ On distingue **trois grands groupes de myopathies congénitales** en fonction du type d'anomalies structurales retrouvées dans les fibres musculaires au microscope :

- les myopathies avec cores,
- les myopathies avec accumulation de protéines et/ou inclusions,
- les myopathies avec noyaux centraux,

Un quatrième ensemble regroupe des myopathies congénitales rares.

### Les myopathies avec cores

Les myopathies avec cores sont caractérisées par la présence de zones anormales avec désorganisation de structure appelées "cores", à l'intérieur de la fibre musculaire.

La taille et la localisation des cores permettent de distinguer différentes formes de myopathies congénitales :

- les **myopathies avec cores centraux** qui présentent des cores en position centrale, voire latérale (sous-sarcolemmale) mais tout au long de la fibre musculaire,
- les **myopathies avec multi-minicores** qui présentent des cores plus petits et disséminés.

En pratique, il est parfois difficile de différencier les formes de myopathies avec cores, comme une myopathie avec cores centraux d'une myopathie avec multicores ou multiminicores.

### Les myopathies avec accumulation de protéines et/ou inclusions

Les myopathies avec accumulation de protéines sont caractérisées par la présence anormale d'amas de protéines dans les fibres musculaires.

- Les **myopathies avec bâtonnets** (myopathies némaline) sont caractérisées par la présence, dans les fibres musculaires, d'amas des bâtonnets.
- La **myopathie avec "cap"** (ou *cap disease*) est caractérisée par des structures en forme de "capuchon" localisées à la périphérie des fibres musculaires.

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

### Les myopathies avec noyaux centraux

Alors qu'habituellement les noyaux des cellules (ou des fibres) musculaires sont répartis en périphérie sur toute la longueur de la fibre, les **myopathies centronucléaires** et la **myopathie myotubulaire** sont caractérisées par une localisation des noyaux en chaîne au centre de la cellule musculaire.

En outre, la myopathie myotubulaire se caractérise par la présence de fibres musculaires ressemblant à des myotubes (sortes de cellule musculaire jeune) à la place des fibres musculaires matures.

### Les myopathies congénitales rares

D'autres maladies musculaires très rares, dont les médecins n'ont rapporté que très peu de cas, ont été "classées" comme des myopathies congénitales supposées, notamment à cause de la présence de structures anormales à l'intérieur des fibres musculaires.

- La **myopathie avec accumulation de myosine**, caractérisée par des amas de protéines contenant de la myosine anormale à l'intérieur des fibres musculaires ;
- La **myopathie avec disproportion des types de fibres**, caractérisée par des *fibres musculaires de type 1* de petite taille (hypotrophie des fibres musculaires de type 1) ;
- La **myopathie sarcotubulaire**, caractérisée par la présence de petits sacs (vacuoles) à l'intérieur des fibres musculaires.
- La **myopathie avec "corps réducteurs"**, caractérisée par des agrégats anormaux à l'intérieur des fibres musculaires, qui prennent la même coloration que des *éléments* chimiquement *réducteurs* ;

*Dans le muscle squelettique, il existe différents types de fibres musculaires dont l'aspect diffère à l'observation au microscope.*

*Les **fibres de type I** (fibres lentes) sont de petits diamètres et sont très vascularisées (on les appelle aussi fibres rouges). Peu fatigables, elles sont utilisées lors d'exercices peu puissants et prolongés (maintien de la posture...).*

*Un élément **réducteur** est un élément chimique qui perd un ou plusieurs électrons lors d'une réaction d'oxydo-réduction, réaction chimique au cours de laquelle il y a un échange d'électrons.*



## À quoi les myopathies congénitales sont-elles dues ?

Toutes les myopathies congénitales sont des *maladies d'origine génétique*. Elles sont dues à des anomalies de l'ADN qui ont été généralement héritées d'un des parents (autosomique dominante, récessive liée au chromosome X) ou des deux (autosomique récessive).

- Les anomalies génétiques à l'origine des myopathies congénitales conduisent au déficit d'une protéine ou à la formation d'une protéine anormale, cette protéine ayant une fonction essentielle pour la cellule musculaire.
- La plupart des myopathies congénitales peuvent être dues à des anomalies dans des gènes différents. A l'inverse, des anomalies différentes dans un même gène peuvent entraîner différentes myopathies congénitales.

En 2017 et en 2018, **cinq nouveaux gènes** ont été identifiés :

- le **gène CACNA1S**, codant une sous-unité constitutive du récepteur membranaire à la dihydropyridine (DHPR) du couplage excitation-contraction, est impliqué dans une forme de myopathie congénitale,
- le **gène ZAK** qui code une protéine triple kinase est impliqué dans une forme de myopathie congénitale avec disproportion du type de fibres,
- le **gène MYPN** qui code la myopalladine, un constituant des filaments fins composant l'appareil sarcomérique, est impliqué dans une forme de myopathie avec bâtonnets et une forme de myopathie avec casquettes,
- le **gène CASQ1** qui code la calsequestrine 1 est impliqué dans une forme de myopathie avec agrégats tubulaires,
- le **gène RYR3** qui code le récepteur de la ryanodine 3 est impliqué dans une forme de myopathie némaline.

*Les **maladies d'origine génétique** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme.*

*Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes, nous l'héritons de nos parents et nos enfants héritent de la nôtre. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales, c'est-à-dire qu'il peut y avoir plusieurs membres d'une même famille atteints par la maladie génétique.*



Myopathie congénitale	Mode de transmission <sup>1</sup>	Protéine (Gène)	
<b>Myopathies avec cores</b>			
Myopathie avec central core	AD, AR	récepteur de la ryanodine 1 ( <i>RYR1</i> )	
	AD	chaîne lourde de la myosine 7 ( <i>MYH7</i> )	
Myopathie avec multiminicore	AR	sélenoprotéine N ( <i>SEPN1</i> )	
	AR	récepteur de la ryanodine 1 ( <i>RYR1</i> )	
Autre myopathie avec désorganisations focale de la structure	AD	α-actine squelettique ( <i>ACTA1</i> )	
	AD	protéine contenant une double hélice 78 ( <i>CCDC78</i> )	
	AR	récepteur de la ryanodine 1 ( <i>RYR1</i> )	
Autre myopathie avec désorganisations focale de la structure et aspect « alvéolaire »	AD, AR	titine ( <i>TTN</i> )	
	AR, AD	sous-unité constitutive du récepteur membranaire à la dihydropyridine ( <i>CACNA1S</i> )	
<b>Myopathies avec accumulation de protéines</b>			
Myopathie némaline (myopathie avec bâtonnets)	AD, AR	α-tropomyosine lente ( <i>TPM3</i> )	
	AD, AR	α-actine squelettique ( <i>ACTA1</i> )	
	AD	β-tropomyosine ( <i>TPM2</i> )	
	AD	protéine de la famille BTB/Kelch ( <i>KBTBD13</i> )	
	AR		nébuline ( <i>NEB</i> )
			troponine T lente ( <i>TNNT1</i> )
			cofiline 2 ( <i>CFL2</i> )
			membre 40 de la famille de type-Kelch ( <i>KLH40</i> )
	AR		membre 41 de la famille de type-Kelch ( <i>KLH41</i> )
			leiomodine 3 ( <i>LMOD3</i> )
	AR	MYO18B ( <i>Myo18B</i> )	
	AR	myopalladine ( <i>MYPN</i> )	
	AR	récepteur de la ryanodine 3 ( <i>RYR3</i> )	
Myopathie avec "cap"	AD	β-tropomyosine ( <i>TPM2</i> )	
		α-tropomyosine lente ( <i>TPM3</i> )	
	Sporadique	α-actine squelettique ( <i>ACTA1</i> )	
AR	Myopalladine ( <i>MYPN</i> )		
<b>Myopathies avec noyaux centraux</b>			
Myopathie myotubulaire	RLX	myotubularine ( <i>MTM1</i> )	
Myopathie centronucléaire	AD	dynamine 2 ( <i>DNM2</i> )	
	AD, AR	amphiphysine 2 ( <i>BIN1</i> )	
	AR	protéine SPEG ( <i>SPEG</i> )	
	AD	CCDC78 ( <i>CCDC78</i> )	
	AR	récepteur de la ryanodine 1 ( <i>RYR1</i> )	
<b>Formes rares de myopathies congénitales</b>			
Myopathie avec accumulation de myosine	AD	chaîne lourde de la myosine 7 ( <i>MYH7</i> )	
Myopathie congénitale avec disproportion du type de fibres	AD	α-actine squelettique ( <i>ACTA1</i> )	
		α-tropomyosine lente ( <i>TPM3</i> )	
	AR	sélenoprotéine N ( <i>SEPN1</i> )	
	AR	ZAK ( <i>ZAK</i> )	
Myopathie avec déficit en contactine	AR	contactine-1 ( <i>CNTN1</i> )	
Myopathie sarcotubulaire (avec vacuoles)	AR	ligase de l'ubiquitine ( <i>TRIM32</i> )	
Myopathies avec anomalie de la myosine	AD, AR	protéine associée à la myosine ( <i>MYBPC1</i> )	
	AD	chaîne lourde de la myosine de fibre IIa ( <i>MYH2</i> )	
		chaîne lourde de la myosine embryonnaire ( <i>MYH3</i> )	
	AD	chaîne lourde de la myosine périnatale ( <i>MYH8</i> )	
Myopathie avec corps réducteurs	RLX	protéine FHL1 ( <i>FHL1</i> )	
Myopathie avec agrégats tubulaires	AD	molécule d'interaction stromale 1 ( <i>STIM1</i> )	
	AD	ORAI1 ( <i>ORAI1</i> )	
	AD	calséquestrine 1 ( <i>CASQ1</i> )	
Myopathie avec corps zébrés		α-actine squelettique ( <i>ACTA1</i> )	
Myopathie congénitale « classique » liée à <i>SCN4A</i>	AR	un canal chlore ( <i>SCN4A</i> )	
Myopathie congénitale avec « core-targetoid » liée à <i>KY</i>	AR	Ky ( <i>KY</i> )	

<sup>1</sup> autosomique dominant (AD) ; autosomique récessif (AR) ; récessif lié à l'X(RLX)



## Rôle des protéines liées aux myopathies congénitales

Les protéines altérées dans les myopathies congénitales sont nombreuses.

### Composants du sarcomère

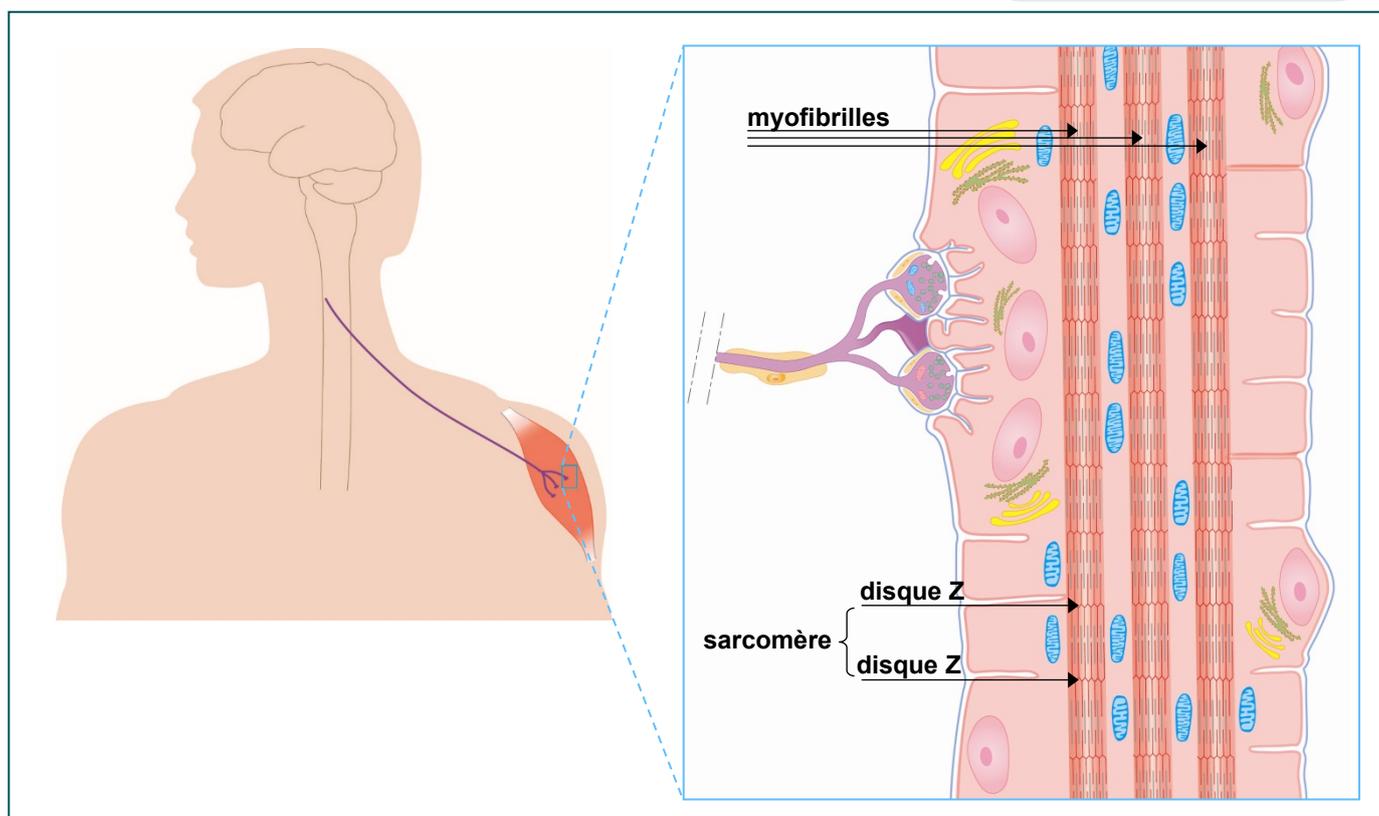
- Certaines d'entre elles, comme l' **$\alpha$ -actine**, la **myosine**, la **nébuline**, l' **$\alpha$ -tropomyosine**, la  **$\beta$ -tropomyosine**, la **troponine T**, la **cofiline-2**, la **myopalladine**, sont des protéines du sarcomère ou y sont liées.

Le sarcomère est l'élément constitutif de base des *myofibrilles*, structure cellulaire responsable de la contraction des fibres musculaires. La répétition des sarcomères dessine, tout le long de la myofibrille, une striation régulière, visible au microscope (d'où le nom de muscle strié).

C'est la contraction de tous les sarcomères qui entraîne la contraction des myofibrilles et donc de la fibre musculaire.

La **myofibrille** est la structure à l'intérieur de la cellule musculaire responsable de sa contraction. Localisée dans le cytoplasme, elle parcourt la cellule sur toute sa longueur. Lors de la contraction musculaire, les filaments qui la constituent, coulissent les uns par rapport aux autres et la cellule se raccourcit.

►► [Le muscle squelettique](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon



### Les myofibrilles sont constituées d'une succession de sarcomères

Les myofibrilles parcourent les cellules musculaires d'un bout à l'autre, dans le sens de la longueur. Elles sont divisées en petites unités contractiles, les sarcomères. Un sarcomère correspond à l'intervalle entre deux disques Z. A l'intérieur d'un sarcomère, les filaments épais de myosine et les filaments fins d'actine sont répartis de manière alternée. Quand le muscle se contracte, ces filaments coulissent les uns avec les autres, la distance entre deux disques Z diminue. Le raccourcissement de tous les sarcomères fait que les cellules musculaires se contractent, entraînant la contraction de tout le muscle.

- Les chaînes lourdes de la myosine sont connues pour être impliquées dans des myopathies avec anomalie de myosine ("myosinopathies"). La chaîne lourde de la **myosine** a été identifiée dans une autre forme de myopathie congénitale, la myopathie avec cores excentrés.

Une myosine non-conventionnelle qui se trouve au niveau du disque Z de la fibre musculaire et qui pourrait participer au fonctionnement et au maintien de l'appareil contractile a été identifiée dans une myopathie de type némaline avec atteinte cardiaque.

Le "**réticulum sarcoplasmique**" est un réseau complexe de cavités à l'intérieur de la cellule musculaire dans lequel le calcium nécessaire à la contraction musculaire est mis en réserve. En libérant et en recaptant le calcium qu'il contient, il joue un rôle essentiel lors de la contraction musculaire.

Les **tubules transverses** ou **tubules T** sont de fines invaginations tubulaires la membrane musculaire (sarcolemme), qui pénètrent profondément à l'intérieur de la fibre musculaire. Répartis régulièrement le long de la fibre musculaire, ils sont en contact étroit avec le réticulum sarcoplasmique et les myofibrilles. Grâce à cette structure l'influx nerveux arrive au plus près du réticulum endoplasmique qui libère alors le calcium ce qui déclenche la contraction des myofibrilles.

➤➤ Le muscle squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Le **stress oxydatif** correspond à une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de molécules toxiques issues de la respiration cellulaire : les radicaux libres. En excès, ces radicaux libres peuvent endommager les cellules et l'ADN.

## Couplage excitation-contraction

▪ Le **récepteur de la ryanodine 1** joue un rôle dans la contraction musculaire au niveau du **couplage excitation-contraction** de la fibre musculaire. C'est un canal ionique localisé dans le **réticulum sarcoplasmique**, et par lequel le calcium peut passer.

La diffusion du signal électrique (l'influx nerveux) à toute la membrane cellulaire de la fibre musculaire (**excitation**) provoque un flux de calcium depuis le réticulum sarcoplasmique vers le cytoplasme de la cellule musculaire. Cette libération de calcium dans le cytoplasme active les enzymes responsables du glissement des myofilaments les uns sur les autres, entraînant le raccourcissement des sarcomères (**contraction** de la fibre musculaire) et donc la contraction mécanique de la cellule musculaire. Puis le calcium est recapté dans le réticulum sarcoplasmique, entraînant le relâchement musculaire.

Le récepteur de la ryanodine 1 permet de réguler ces mouvements d'entrée et de sortie de calcium à l'intérieur de la fibre musculaire.

▪ La **sous-unité constitutive du récepteur membranaire à la dihydropyridine** (CACNA1S) intervient dans le processus de couplage excitation-contraction. Le canal ionique DHPR est localisé dans les **tubules transverses**.

▪ La protéine **CCDC78** joue un rôle dans la contraction du muscle qui n'est pas encore connu exactement.

▪ La **calsequestrine 1** est une protéine localisée dans le réticulum sarcoplasmique et qui stocke le calcium ; elle forme un complexe multiprotéique avec le récepteur de la ryanodine (RYR1) et un canal calcium du réticulum sarcoplasmique (SERCA1) participant ainsi au couplage excitation-contraction de la fibre musculaire.

## Transport moléculaire

La **myotubularine**, la **dynamine 2** et l'**amphiphysine 2** jouent un rôle dans un type de transport moléculaire, interne à la cellule, appelé trafic membranaire ou transport intracellulaire. Le trafic membranaire est l'ensemble des mécanismes qui permettent à une cellule de faire circuler du matériel d'un compartiment cellulaire à un autre au moyen de petits sacs délimités par une membrane (vésicules).

## Stress oxydatif

La **sélenoprotéine N** appartient à la famille des sélénoprotéines. Ces protéines ont toutes la particularité de contenir du sélénium. On ne connaît pas encore précisément la fonction de la sélénoprotéine N dans la cellule. On sait qu'elle est localisée dans le réticulum endoplasmique, suggérant son implication dans un (ou plusieurs) processus qui s'y déroule (synthèse protéique, synthèse des lipides, contraction musculaire...). La sélénoprotéine N a un effet protecteur contre le **stress oxydatif**. Elle serait aussi nécessaire pour le bon fonctionnement du récepteur à la ryanodine 1.

## Assemblages des myofibrilles

Les **protéines KLH40 et KLH41** appartiennent à la famille de protéine de type Kelch (KHL). Elles sont impliquées dans le développement des muscles et jouent un rôle dans l'assemblage des myofibrilles.



### Canal ionique

- Le **canal calcium membranaire ORAI** est activé lorsque la concentration en calcium dans le réticulum sarcoplasmique est faible. Il constitue l'une des principales voies d'entrée du calcium dans les cellules. Son ouverture est contrôlée par la **molécule d'interaction stromale 1**, codée par le gène *STIM1* et localisée à la membrane du réticulum sarcoplasmique.
- Le **canal sodium (Na<sup>+</sup>) Nav1.4**, dont la sous-unité alpha est codée par le gène *SCNA4*, est impliqué dans la contraction musculaire ; lors de la transmission synaptique à la jonction neuromusculaire, les canaux sodiques Nav1.4 s'activent ce qui permet la propagation de l'influx nerveux à l'ensemble de la cellule musculaire qui se contracte alors.

### Croissance musculaire

La **protéine SPEG** est une protéine kinase exprimée majoritairement dans le muscle strié. Elle joue un rôle dans la régulation de la croissance et la différenciation des *cellules musculaires lisses* vasculaires.

Les **muscles lisses** sont situés dans les parois des vaisseaux sanguins, du tube digestif, et de certains organes, notamment l'appareil urinaire. Ce sont des muscles à contraction involontaire. Leur organisation est différente de celle des muscles squelettiques.

## Où en est la recherche dans les myopathies congénitales ?

Ce que les médecins appellent **l'histoire naturelle d'une maladie** est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.

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

La recherche dans les myopathies congénitales est à la fois **fondamentale** (identification des causes génétiques, identification des mécanismes de chacune des différentes formes de myopathies congénitales...), **pré-clinique** (exploration de pistes thérapeutiques éventuelles sur des modèles biologiques), **clinique** (*histoire naturelle* de la maladie, amélioration des procédures de diagnostic et de prise en charge, essais de traitements pharmacologiques, de thérapie génique...).

## Des études cliniques pour mieux connaître les myopathies congénitales

### Une base de données internationale CMDIR

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

Base de données internationale CMDIR		
Faciliter l'identification de personnes atteintes de myopathies congénitales (et de dystrophie musculaire congénitale) pour des essais cliniques, améliorer le diagnostic et la prise en charge et collecter des données globales sur les différentes formes de myopathie congénitale (Promoteur : Cure CMD)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	Internationale	2009

### L'histoire naturelle de la myopathie myotubulaire

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

### Une histoire naturelle américaine de la myopathie myotubulaire

- Dans un article publié en septembre 2017, des cliniciens nord-américains se sont attachés à retracer l'histoire naturelle de la myopathie myotubulaire en compilant les données cliniques, génétiques et biologiques de 50 hommes atteints de la maladie dont 33 sont, ou ont été, suivis en Amérique du Nord sur plusieurs années.

Bien que 87% des patients soient au fauteuil roulant et que les trois quarts soient dépendants d'une ventilation assistée, une survie prolongée est de plus en plus souvent observée. Les décès étaient le plus souvent en rapport avec l'atteinte respiratoire. À noter également les difficultés d'apprentissage recensées chez près de la moitié des enfants. Ce type d'étude d'histoire naturelle de la maladie s'avère très utile au moment de la mise en place, imminente, d'essais thérapeutiques, comme celui de thérapie génique qui vient de démarrer chez 12 patients atteints de myopathie myotubulaire.



## L'étude RECENSUS

▪ Une étude rétrospective sur les données d'une centaine de personnes atteintes de myopathie myotubulaire, appelée RECENSUS, a pour objectif de mieux caractériser les manifestations cliniques et les modalités de prise en charge médicale ainsi que d'identifier des outils d'évaluation ou des marqueurs pronostiques pour de futur essai clinique.

L'analyse d'une partie des données concernant 112 participants fait ressortir un taux de mortalité de 44%. À la naissance, 90% des nourrissons nécessitent un appareil respiratoire ; un tiers des nourrissons était né prématurément.

<b>Étude RECENSUS dans la myopathie myotubulaire</b>				
Étudier l'histoire naturelle de la myopathie myotubulaire, sa prise en charge et des outils pour de futurs essais (Promoteur : <i>Audentes Therapeutics</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début-Fin
Recrutement en cours	100	États-Unis, Royaume Uni	Jusqu'à 50 ans	Septembre 2014 – Décembre 2018

## Des études d'histoire naturelle de la myopathie myotubulaire en cours

<b>Évaluation clinique de la myopathie myotubulaire</b>				
Étudier l'évolution et l'histoire naturelle de la myopathie myotubulaire (Promoteur : <i>Audentes Therapeutics</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début-Fin
Recrutement terminé. Étude en cours	16 (moins de 3 ans)	France, Allemagne, Canada, États-Unis, Royaume Uni	Jusqu'à 2 ans	Juillet 2016 – Janvier 2019

<b>Étude Nathis-CNM</b>				
Décrire l'histoire naturelle de la myopathie myotubulaire et autres myopathies centro-nucléaires et identifier la plupart des patients concernés en Europe (Promoteur : <i>Institut de Myologie</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début-Fin
Recrutement en cours	60	France, Allemagne, Belgique, Espagne, Italie	5 ans	Mai 2017 – Mai 2019

### Des études observationnelles

Les études observationnelles permettent de mieux connaître une maladie, d'identifier de meilleurs outils diagnostiques ou de suivi, de suivre l'effet d'un traitement à plus ou moins long terme...

<b>Étude de la fonction musculaire respiratoire dans la myopathie myotubulaire</b> Évaluer la sévérité et l'évolution de la fonction musculaire respiratoire dans la myopathie myotubulaire (Promoteur : University of Florida)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début-Fin
Recrutement en cours	12 (moins de 14 ans)	États-Unis	1 an	Octobre 2015 – Décembre 2018

### Une étude de corrélation dans la myopathie avec némaline

En 2014 et en 2016, l'équipe de l'Unité de Morphologie Neuromusculaire de l'Institut de myologie (Paris) a réalisé l'analyse du tissu musculaire de personnes atteintes de myopathie avec némaline de sévérité variable liées aux gènes *NEB* et *ACTA1*. Elle a mis en évidence des corrélations entre la sévérité de la maladie, l'importance de la dissociation des myofibrilles et la mauvaise qualité de la contraction musculaire.

### Développer des outils pour la recherche

Pour étudier les mécanismes moléculaires en jeu dans les myopathies congénitales et tester de nouvelles pistes thérapeutiques, les chercheurs développent des *modèles cellulaires* ainsi que des *modèles animaux* qui reproduisent les anomalies génétiques et les signes cliniques de la maladie.

- Pour la **myopathie avec bâtonnets**, les chercheurs disposent de différentes souris modèles. Il existe également deux races de chiens et une race de chat qui présentent, à l'état naturel, une myopathie avec présence de bâtonnets dans leurs muscles.

Un chien (bulldog) modèle spontané de myopathie némaline liée à des anomalies dans le gène *NEB* a été récemment découvert.

- Concernant les **myopathies congénitales liées au gène RYR1**, il existe un porc chez qui une anomalie du gène entraîne une hyperthermie maligne (une autre maladie liée au gène *RYR1*), mais qui ne présente pas de "cores" dans son muscle.

Un modèle de souris ayant une anomalie sur un seul des deux exemplaires du gène *RYR1* présente une myopathie congénitale avec formation de minicores, de cores et de bâtonnets se manifestant de façon similaire à la maladie humaine.

- Un modèle de souris déficiente en myotubularine développe une faiblesse musculaire progressive et des signes pathologiques reproduisant en grande partie la **myopathie myotubulaire** humaine.

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

Un **modèle animal** est un animal qui reproduit les caractéristiques de la maladie (à la fois sur le plan génétique et sur le plan clinique). Ces modèles permettent l'étude des mécanismes de la maladie ou de tester les effets d'un traitement potentiel.



Un modèle de souris atteinte de myopathie myotubulaire présente les caractéristiques de la maladie au niveau des muscles, confirmant le rôle essentiel de la myotubularine dans les muscles de souris adultes.

- Il existe un modèle de souris de **myopathie centronucléaire** de transmission autosomique dominante avec une forme mutée de la dynamine 2.

D'autres souris modèles de myopathie centronucléaire due aux gènes *DNM2* et *BIN1*, sont à l'étude à l'Institut de Myologie et à l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) de Strasbourg.

L'équipe J. Laporte (Strasbourg) a découvert l'existence d'un chien modèle spontané pour la myopathie centronucléaire récessive.

Il existe un chien de race Labrador ayant toutes les caractéristiques d'une myopathie centronucléaire et qui est étudié par les vétérinaires de l'École de Maisons-Alfort.

- Le poisson-zèbre est un modèle animal couramment utilisé en laboratoire pour mieux comprendre la biologie du développement, la génétique, la formation des organes et le développement de maladies. Il présente de nombreux avantages tels qu'une petite taille, une reproduction très facile, un développement rapide et une peau translucide qui laisse voir les organes. Les différents poissons-zèbres modèles de chacune des formes de **myopathies congénitales** permettent ainsi d'étudier les mécanismes impliqués dans les différentes formes de maladie.

### Des causes génétiques de mieux en mieux connues

Avec les progrès de la génétique et les techniques de diagnostic moléculaire, on connaît désormais beaucoup mieux les bases génétiques de cet ensemble hétérogène que sont les myopathies congénitales.

- La recherche d'autres gènes est toujours d'actualité. En effet, pour de nombreuses personnes atteintes de myopathie congénitale, aucune des anomalies génétiques connues pour leur implication dans ces maladies n'est retrouvée.

- Il est de plus en plus fréquent de trouver des anomalies dans un même gène qui entraînent des manifestations de sévérité très diverses pour la même forme de myopathie congénitale, c'est-à-dire le même type d'anomalies structurelles dans les fibres musculaires.

C'est particulièrement vrai pour des anomalies dans le gène *MYH7* de la myosine, dans le gène *DNM2* de la dynamine 2 et dans le gène *RYR1* du récepteur de la ryanodine qui peuvent, chacune, provoquer des myopathies congénitales de sévérité très différentes.

### Les techniques de séquençage de nouvelle génération

De nouvelles techniques de génétique moléculaire ont été mises au point pour rechercher de nouveaux gènes ou identifier de nouvelles anomalies génétiques. Plus rapides et plus précises, ces techniques de séquençage de nouvelle génération permettent de lire "mot à mot" - les chercheurs disent "séquençer" - simultanément des centaines de gènes, voire l'exome et le **génom**e entier. L'inconvénient est que l'on découvre alors des anomalies qu'on ne cherchait pas et dont on ne sait pas toujours si elles sont pathologiques. Les résultats de ces techniques très performantes d'un point

*Un **génom**e est l'ensemble des gènes d'un même organisme. Il contient toutes les instructions nécessaires au développement, au fonctionnement et à la reproduction des cellules et de l'organisme qu'elles constituent.*

de vue moléculaire ne doivent être interprétés qu'à la lumière d'une expertise clinique (c'est-à-dire en fonction des signes présentés par les patients) et des données morphologiques issues de l'analyse de la biopsie musculaire du patient.

▪ C'est ainsi que très récemment ces techniques ont permis d'identifier des anomalies dans :

- le **gène KY**, chez une jeune fille et chez une fratrie, dans les deux cas issus d'unions consanguines. Les manifestations cliniques étaient celles d'une myopathie congénitale classique avec quelques anomalies histologiques non-spécifiques (dont quelques bâtonnets et des fibres « targetoïdes »).

- le **gène ZAK**, dans trois familles consanguines atteintes d'une myopathie congénitale avec disproportion du type de fibres. Chez un des patients, un traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase s'est avéré bénéfique. L'accumulation de mitochondries sous la membrane des fibres musculaires semble être très évocatrice de cette nouvelle forme de myopathie congénitale.

- le **gène RYR1**, dans une forme de myopathie congénitale de découverte récente avec des lésions de type centronucléaire. Le gène *RYR1* a historiquement été rattaché à l'hyperthermie maligne et à la myopathie à cores centraux.

Il s'agit d'une forme autosomique récessive, un mode de transmission très inhabituel pour *RYR1*, qui a été décrite chez 21 personnes appartenant à 18 familles et présentant une grande variabilité dans les manifestations cliniques et histologiques de la maladie. Le positionnement anormal des noyaux était souvent associé à une désorganisation myofibrillaire.

- le **gène RYR3**, chez une personne atteinte de myopathie némaline.

- le **gène CASQ1**, dans deux familles atteintes de myopathie myotulaire. Dans la première famille, la maladie est apparue entre l'âge de 20 et 40 ans avec une faiblesse musculaire progressive impliquant principalement les

*muscles proximaux* des membres inférieurs. Dans la seconde famille, la maladie est apparue vers l'âge de 50 ans avec une myalgie post-exercice dans les membres inférieurs.

### Atteinte musculaire proximale

Les muscles proximaux sont les muscles qui sont proches de l'axe du corps. Ils sont situés aux racines des membres : muscles des épaules et des bras pour les membres supérieurs, muscles des hanches et des cuisses pour les membres inférieurs.

➤ Le système musculaire squelettique.  
Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.



### Le projet Myocapture

Le projet Myocapture, coordonné par J. Laporte (Strasbourg) vise, en collaboration avec le laboratoire Généthon et l'Institut de Myologie, à identifier de nouveaux gènes dans les maladies neuromusculaires et notamment les myopathies congénitales.

Pour cela, 1000 échantillons d'ADN de personnes atteintes de maladie neuromusculaire non diagnostiquée sont analysés grâce, notamment, au séquençage de toutes les parties codantes des gènes nécessaires à la fabrication des protéines (séquençage de l'exome entier).

▪ C'est notamment dans le cadre du projet Myocapture qu'ont été identifiées des anomalies dans :

- le **gène CACNA1S**, chez onze patients appartenant à sept familles distinctes. Les symptômes étaient ceux d'une myopathie congénitale classique avec, sur la biopsie musculaire, une internalisation de noyaux, une désorganisation du réseau des myofibrilles...

- le **gène MYPN**, chez quatre adultes présentant une myopathie avec bâtonnets jusque-là non résolue au niveau génétique d'une part et dans



une famille consanguine présentant des manifestations cliniques d'une myopathie avec casquette sans atteinte cardiaque majeure associée d'autre part.

▪ D'autres résultats du projet Myocapture, ont été présentés aux 15<sup>èmes</sup> Journées de la Société Française de Myologie (SFM) qui se sont déroulées du 22 au 24 novembre 2017 à Colmar. Dans 80% des familles étudiées, le gène en cause de la maladie est en fait un gène connu ; dans le reste des cas, cela a permis de découvrir un nouveau gène en cause dans une forme ou l'autre de myopathie congénitale.

### Amélioration des outils diagnostiques

L'amélioration des techniques de détection des anomalies génétiques reste une priorité dans les myopathies congénitales.

### Des biopsies musculaires de mieux en mieux décryptées

- Dans les **myopathies avec noyaux centraux**, la présence de fibres "en collier" à la biopsie musculaire permet d'orienter vers la recherche d'anomalies génétiques dans le gène *MTM1* codant la myotubularine.
- On classe les **myopathies liées à FHL1** en 2 groupes :
  - les myopathies avec "corps réducteurs" qui correspondent à des agrégats protéiques dans le cytoplasme, dans lesquels la protéine FHL1 est retrouvée,
  - les myopathies qui ne présentent pas de corps réducteurs, comme la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, caractérisée par une absence de protéine FHL1.

### L'apport de l'IRM corps entier

L'utilisation de la technique d'*imagerie par résonance magnétique* (IRM) appliquée au corps entier apporte, en complément de l'examen clinique et histologique, une aide à l'interprétation des données génétiques complexes obtenues avec les nouvelles techniques moléculaires de séquençage de nouvelle génération.

▪ Une équipe française a étudié le profil IRM de l'atteinte musculaire de 18 personnes atteintes de sélénopathies ou de laminopathies. Ces deux pathologies, le plus souvent à expression musculaire, résultent d'anomalies localisées respectivement dans les gènes *SEPN1* et *LMNA*, et ont en commun une diminution du tonus musculaire précoce et des déformations orthopédiques variables en intensité.

En croisant les données obtenues en clinique et à l'IRM « corps entier », il est apparu que l'atteinte ou la préservation du muscle semi-membraneux (loge postérieure de cuisse) semble un élément très discriminant entre ces deux myopathies congénitales.

### Mieux comprendre les mécanismes cellulaires de la maladie

Les chercheurs essayent notamment de comprendre comment se forment les anomalies structurelles caractéristiques des myopathies congénitales (bâtonnets, cores, noyaux centraux, disproportion du type de fibres...) et le lien avec les gènes en cause dans les myopathies congénitales.

**L'imagerie par résonance magnétique** ou **IRM** est une technique d'imagerie médicale qui permet d'obtenir des images en coupe ou en volume d'un organe ou d'une région du corps humain. Pendant l'examen, la personne est allongée, immobile, sur un lit mobile qui coulisse dans un appareil cylindrique constitué d'un aimant très puissant. Cet examen n'est pas douloureux. L'impression d'être enfermé, isolé, le bruit de la machine, la durée de l'examen peuvent cependant être un peu impressionnants.

➤➤ [Diagnostic des maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

- Concernant la **formation des bâtonnets**, les chercheurs ont mis au point un modèle cellulaire présentant des anomalies de l'alpha-actine. Dans ce modèle, l'alpha-actine anormale s'accumule en formant des bâtonnets.
- Dans les **myopathies centronucléaires**, ce sont trois protéines (la myotubularine, la dynamine 2 et l'amphiphysine 2) jouant un rôle dans le trafic intracellulaire qui sont impliquées. Les chercheurs essaient de comprendre comment une altération de ce trafic intracellulaire pourrait provoquer la centralisation des noyaux.  
Des souris n'exprimant pas l'amphiphysine 2 meurent rapidement après la naissance. En revanche, l'absence d'amphiphysine 2 associée à une quantité réduite de dynamine 2 empêchent cette mortalité précoce des souris. L'amphiphysine 2 serait un régulateur négatif de la dynamine 2. Réduire la quantité de dynamine-2 pourrait être une piste thérapeutique potentielle dans les myopathies centronucléaires avec déficit en amphiphysine 2.
- Dans les myopathies dues à un **défaut de la sélénoprotéine N**, les cellules des personnes atteintes de cette myopathie sont en situation de *stress oxydatif*, ce qui entraîne des modifications de différentes protéines.
- Dans des modèles de souris atteintes de **myopathie myotubulaire**, la jonction neuromusculaire est désorganisée. La prise de pyridostigmine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase utilisé pour améliorer le fonctionnement de la jonction neuromusculaire dans la myasthénie, améliore les fonctions motrices de ces souris modèles.
- Dans des souris modèles de **myopathie myotubulaire liée au gène *MTM1***, le taux de dynamine 2 est augmenté. Des souris n'exprimant ni le gène *MTM1* et ni le gène *DNM2* (qui code la dynamine 2) ont une force musculaire, une fonction respiratoire et une durée de vie améliorées. Le gène *MTM1* pourrait donc être un régulateur du gène *DNM2*.
- Les **myopathies avec agrégats tubulaires** sont dues à des anomalies dans le canal calcium membranaire ORAI1 ou dans la molécule d'interaction stromale 1 STIM1 qui participent tous les deux à la régulation de la concentration intracellulaire de calcium.  
Plusieurs études des effets des anomalies dans les gènes codant ORAI1 ou STIM1 sur les manifestations cliniques sont en cours. Certaines anomalies dans l'un ou l'autre des deux gènes provoqueraient des signes cliniques proches de ceux observés dans le syndrome de Stormorken, qui se manifeste par différents signes (absence de rate, contraction pupillaire, migraine, dyslexie, peau sèche...) mais aussi par une myopathie avec agrégats tubulaires.

### Explorer de nouvelles pistes thérapeutiques

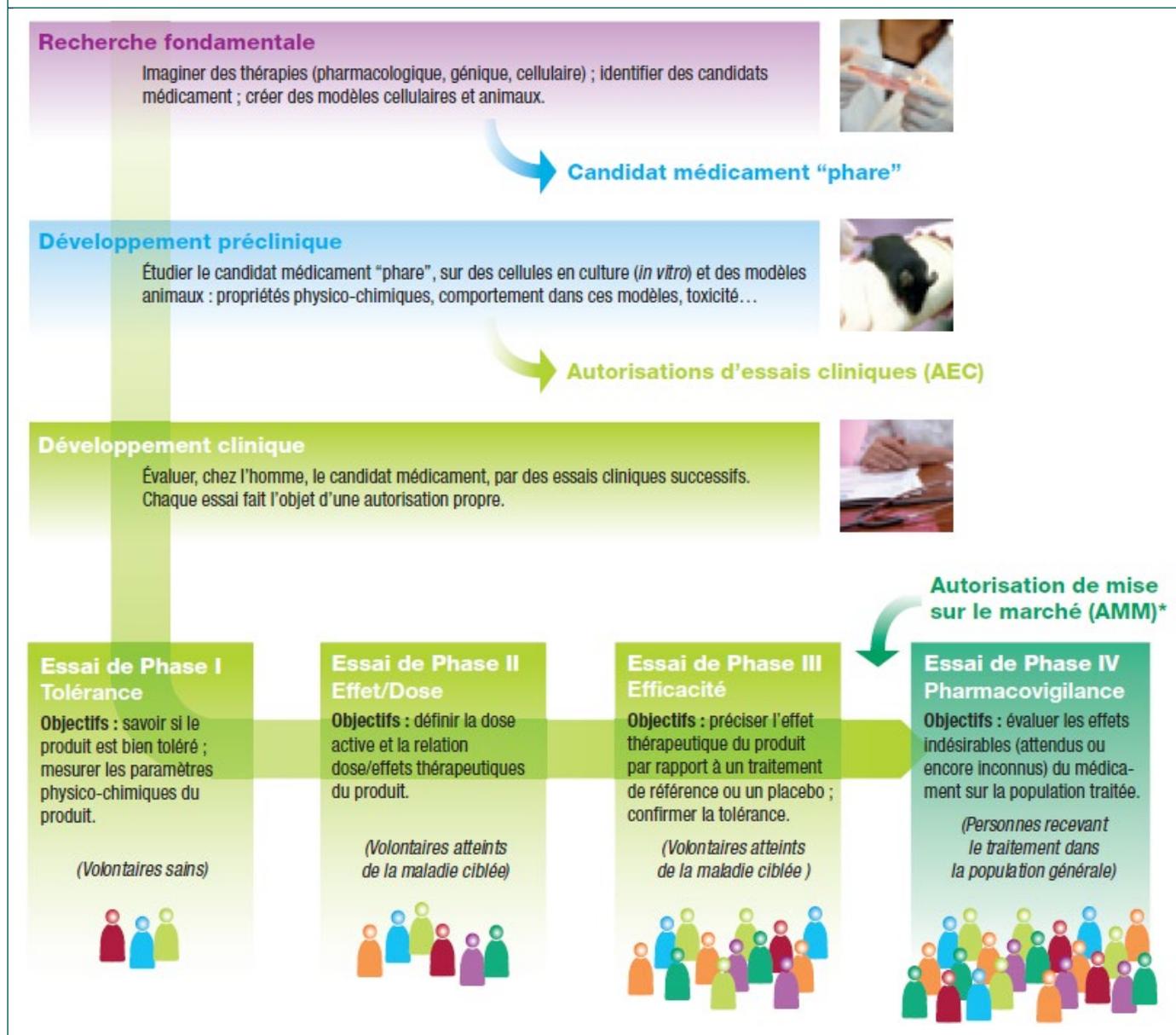
Des pistes thérapeutiques sont actuellement à l'étude pour la myopathie avec bâtonnets, la myopathie avec central core, les myopathies avec déficit en sélénoprotéine N et la myopathie congénitale myotubulaire.



### Les étapes du développement d'un médicament.

Il se passe plusieurs années (voire dizaine d'années) entre le moment où germe l'idée d'un traitement (pharmacologique, de thérapie cellulaire ou de thérapie génique) et celui de sa mise à disposition des malades.

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



### Dans la myopathie avec bâtonnets

Certaines formes de myopathie avec bâtonnets sont dues à un déficit en alpha-actine. L'alpha-actine est la forme d'actine spécifique du muscle squelettique. Il en existe une forme très proche, spécifique du tissu musculaire cardiaque : l'actine cardiaque.

- La sur-expression du gène de l'actine cardiaque dans le muscle squelettique afin de compenser l'absence d'actine squelettique par de l'actine cardiaque a été effectuée avec succès dans une souris modèle.
- Les anomalies dans le gène codant l'alpha-actine perturbent les interactions entre l'actine et la myosine conduisant à une baisse de la force musculaire. Dans une souris modèle de myopathie avec bâtonnet, le transfert par thérapie génique d'un *virus adéno-associé* (AAV) transportant le gène de la myosine a amélioré leur fonction musculaire.

Le **virus adéno-associé** (AAV pour adeno-associated virus) est un virus à ADN, qui peut infecter l'être humain. Toutefois, il ne provoque pas de maladie et n'entraîne qu'une réponse de défense immunitaire modérée. Une fois à l'intérieur des cellules, l'AAV exprime ses gènes (et ceux que l'on aurait introduit dans son génome). Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.

Chaque gène est structuré en une alternance de séquences codantes : les **exons**, et de séquences non codantes : les **introns**. On appelle "codant" les portions du gène qui sont utilisées par la machinerie cellulaire comme guide de montage pour la fabrication de la protéine et donc seuls les exons sont traduits en protéine.

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

Le **stress oxydatif** correspond à une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de molécules toxiques issues de la respiration cellulaire : les radicaux libres. En excès, ces radicaux libres peuvent endommager les cellules et l'ADN.

Les **antioxydants** sont des molécules capables de protéger l'organisme contre les effets toxiques des radicaux libres. Ils ne sont pas fabriqués par l'organisme mais la plupart peuvent être fournies par l'alimentation.

### Dans la myopathie avec central core

Une anomalie dans le gène *RYR1* est responsable de l'apparition d'une partie codante supplémentaire (pseudo-*exon*) et entraînant la maladie. Ce pseudo-exon entraîne la production d'une protéine RYR1 instable.

- Une stratégie pour sauter ce pseudo-exon a été mise au point dans des cultures de cellules musculaires porteuses de l'anomalie génétique : les cellules traitées produisent une protéine RYR1 stable.

### Dans la myopathie congénitale myotubulaire

#### Un traitement par substitution enzymatique

- En 2013, une étude américaine, réalisée en collaboration avec le laboratoire Généthon, a apporté la preuve de concept d'un **traitement par substitution enzymatique** chez la souris.

Le traitement a consisté à remplacer la myotubularine manquante dans cette maladie par une myotubularine fabriquée en laboratoire et capable de cibler spécifiquement l'intérieur des cellules musculaires squelettiques. Des injections intramusculaires de ce produit ont amélioré la contraction musculaire et diminué les lésions des tissus musculaires d'une souris modèle de myopathie congénitale myotubulaire liée à l'X.

#### L'inhibition de molécules impliquées de la synthèse de PI3P

- La myotubularine diminue la quantité d'une molécule, le PI3P. La perte de myotubularine entraîne une accumulation significative de PI3P.

Une piste thérapeutique consiste à **inhiber des molécules impliquées de la synthèse de PI3P**, tel que le **PIK3C2B** ou le **phosphatidylinositol 3-kinase** dans la myopathie myotubulaire liée à des anomalies du gène de la myotubularine.

A l'étude dans des souris modèles de myopathie myotubulaire, l'inhibition de ces deux molécules améliorent les manifestations cliniques et allongent la durée de vie des souris.

#### Réduire la quantité de dynamine 2

Dans la myopathie myotubulaire, liée à des anomalies du gène *MTM1*, la dynamine 2 est surexprimé.

Plusieurs équipes travaillent avec des petits ARN (shARN) ou des *oligonucléotides antisens* dans le but d'agir sur l'expression de la dynamine 2. L'injection de ces molécules à des souris modèles entraîne une amélioration de leurs manifestations cliniques en diminuant la quantité de dynamine 2.

### Deux molécules à l'essai chez l'homme

#### Dans la myopathie avec déficit en sélénoprotéine N

Concernant la myopathie avec déficit en sélénoprotéine N, la découverte du rôle protecteur contre le **stress oxydatif** de cette protéine, a ouvert la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques.

- Un traitement antioxydant améliore "l'état" de cellules en culture provenant de personnes atteintes de sélénopathie.
- La N-acétylcystéine (NAC) est un **antioxydant** qui pourrait agir sur le stress oxydatif de personnes atteintes de myopathie congénitale avec déficit en sélénoprotéine N.



<b>Essai SelNac</b>				
Déterminer si la N-acétylcystéine améliore le stress oxydatif de personnes atteintes de myopathie avec déficit en sélénoprotéine N (Promoteur : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	48 (18 à 60 ans)	France	1 an	Septembre 2015 – Novembre 2017

### Dans la myopathie liée à **RYR1**

Le stress oxydatif joue aussi un rôle important dans la myopathie liée à **RYR1**.

- Dans des modèles de souris, un traitement par antioxydants exerce un effet protecteur, en diminuant le stress oxydatif et en améliorant leur fonction motrice.
- Un essai est en cours aux États-Unis pour évaluer si une thérapie par antioxydants peut réduire les lésions musculaires de personnes atteintes de myopathie congénitale liée à **RYR1** et améliorer leur tolérance à l'exercice.

<b>Essai de phase I/II</b>				
Évaluer les effets des antioxydants dans la myopathie congénitale liée à <b>RYR1</b> (Promoteur : National Institute of Nursing Research)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début-Fin
Essai suspendu	200 (7 ans et plus)	États-Unis	1 an	Janvier 2015 – Décembre 2017

### Dans la myopathie congénitale myotubulaire

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

- En 2014, l'efficacité d'une thérapie génique a été démontrée dans des modèles animaux de myopathie myotubulaire sévère.

Menés par l'équipe de A. Buj Bello (Généthon, Évry) ces travaux de transfert du gène **MTM1**, qui code la myotubularine, ont permis de corriger les muscles atteints de chiens naturellement porteurs d'une anomalie du gène **MTM1**.

Les résultats ont montré une augmentation de la force musculaire, une amélioration de la fonction respiratoire ainsi qu'une meilleure mobilité et une survie prolongée des animaux ainsi traités.

- En 2016, à l'occasion du congrès international Myology 2016 organisé par l'AFM-Téléthon du 14 au 18 mars à Lyon, A. Buj Bello a présenté des résultats à plus long terme qui montre la récupération d'une motricité rapide et durable (3 ans de recul), après thérapie génique (y compris une

Un **vecteur** est un système permettant le transfert de gènes médicaments dans les cellules d'un organisme. Pour avoir un effet, un gène médicament doit accéder au noyau de la cellule, où est situé l'ADN. Il faut donc que le gène médicament traverse plusieurs barrières biologiques pour accéder d'abord à la cellule (en traversant les vaisseaux, les tissus conjonctifs), puis à l'intérieur de la cellule (en traversant la membrane plasmique délimitant la cellule) et enfin au noyau (en traversant la membrane nucléaire). Pour ce faire, le gène médicament est introduit dans un vecteur qui lui facilite le franchissement de toutes ces barrières. Le vecteur peut-être soit viral, soit non viral (plasmides, vecteurs lipidiques ...).

fois la maladie installée) dans les chiens modèles de myopathie myotubulaire.

- En 2017, les résultats de cette étude ont été publiés. Ils mettent en évidence après 9 mois d'observation la restauration de la force dans l'ensemble des muscles des chiens traités par thérapie génique en intraveineux, les rendant semblables à des chiens en bonne santé. Ces travaux ont également permis de déterminer la dose permettant de corriger les anomalies musculaires.
- Fort de ces résultats, la société *Audentes Therapeutics* a démarré un essai clinique de phase I/II chez 12 enfants atteints de myopathie myotubulaire âgés de moins de 5 ans.

Des résultats intermédiaires de cet essai concernant les 3 premiers enfants traités montrent, 12 semaines après l'injection du produit, l'efficacité de la thérapie génique (amélioration significative de la fonction musculaire, de la fonction respiratoire et de l'état général des patients

<b>Essai de phase I/II</b> Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de la thérapie génique dans la myopathie myotubulaire (Promoteur : <i>Audentes Therapeutics</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début-Fin
Recrutement en cours	12 (5 ans et plus)	États-Unis	1 an	Août 2017 – Mars 2025

Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur le site de l'AFM-Téléthon :

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr) > Voir toutes les Actus > Maladies



## Comment est organisée la recherche dans les myopathies congénitales ?

- Les équipes de recherche impliquées dans les myopathies congénitales sont surtout localisées aux États-Unis, en France, au Pays-Bas, Grande Bretagne, au Japon, Australie et en Finlande.

- Un comité international, l'*ICSCM (International Committee on Standard of Care for Congenital Myopathies)*, composé de 59 experts, travaille notamment pour élaborer des recommandations pour le diagnostic et pour la prise en charge des myopathies congénitales.

En 2012, ce comité a élaboré des recommandations pour la prise en charge des myopathies congénitales.

En 2014, il a élaboré des recommandations pour le diagnostic des myopathies congénitales en s'appuyant sur une revue de la littérature et des avis d'experts.

Ces recommandations de bonnes pratiques représentent des guides pour les médecins et les biologistes amenés à faire le diagnostic et à prendre en charge des personnes atteintes de myopathie congénitale.

- Plusieurs équipes françaises, de J. Laporte (à l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg), N.B. Romero (à l'Institut de Myologie, Paris), A. Buj Belo (à Généthon, Évry) sont impliqués dans une recherche dans les myopathies congénitales.

### Des rencontres internationales

- Les chercheurs et les cliniciens impliqués dans les myopathies congénitales se réunissent régulièrement lors de *workshops* (ou atelier de travail) spécifiques organisés par l'*European Neuromuscular Center (ENMC)*. Ces ateliers de travail qui réunissent un nombre réduit de participants (une vingtaine en moyenne) permettent des échanges denses et fructueux en termes de projets collaboratifs.

Un atelier, organisé en 2016 à Naarden (Pays-Bas), a été consacré aux myopathies liées à *RYR1*.

- La thématique des myopathies congénitales est régulièrement abordée dans les congrès internationaux plus « généralistes » (congrès nationaux ou internationaux de génétique, congrès scientifiques organisés par l'AFM-Téléthon...). De manière générale, la recherche sur les myopathies congénitales s'intègre dans celle, plus vaste, dédiée aux maladies neuromusculaires.

### En France

- L'AFM-Téléthon organise tous les 4 ans un colloque international dédié aux maladies neuromusculaires sur 3 ou 4 jours au cours desquels des experts scientifiques et médicaux du monde entier présentent leur travaux, échangent, nouent des relations de travail, établissent des collaborations... *Myology 2016*, la 5<sup>e</sup> édition du congrès international de myologie organisé par l'AFM-Téléthon, a eu lieu à Lyon du 14 au 18 mars 2016. A cette occasion, A. Buj Bello (Généthon, Évry) a présenté des résultats à plus long terme d'une thérapie génique réalisée dans un chien modèle de myopathie

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

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

myotubulaire. Et J. Laporte a présenté des résultats préliminaires du projet Myocapture.

La prochaine édition de *Myology* se déroulera du 25 au 28 mars 2019 à Bordeaux.

- La Société Française de Myologie (SFM) est une société savante, fondée en juin 2002, qui rassemble des médecins et des scientifiques exerçant leur activité, pour tout ou partie, dans le domaine de la biologie ou de la pathologie des tissus musculaires squelettiques, lisse et cardiaque.

Elle a pour objet de promouvoir la myologie dans tous ces aspects universitaires et académiques, de lui donner une visibilité nationale, d'encourager les collaborations interdisciplinaires, de renforcer son enseignement, et d'établir des relations étroites avec les Sociétés homologues en particulier européennes.

Tous les ans, la SFM organise ses Journées annuelles. La 14<sup>e</sup> édition qui s'est tenue à Bordeaux du 23 au 25 novembre 2016 avait pour thème : « *Actualités en myologie. Focus sur le cœur* ».

Les dernières Journées annuelles de la SFM qui ont eu lieu à Colmar du 22 et 24 novembre 2017 ont été en grande partie consacrées aux techniques de séquençage de nouvelle génération. A cette occasion J. Laporte a présenté des nouveaux résultats du projet Myocapture.

Les prochaines Journées de la SFM auront lieu à Brest en novembre 2018.

**WEB** [www.sfmyologie.org/](http://www.sfmyologie.org/)



## Comment participer à la recherche clinique ?

Dans l'état actuel des connaissances, les chercheurs ont surtout besoin d'ADN, de cellules et d'échantillons de muscles prélevés chez des personnes atteintes de myopathie congénitales pour continuer à étudier les différents mécanismes en jeu dans ces maladies.

Une autre façon de participer à la recherche est de participer à des études ou à des essais cliniques éventuels.

### Don d'ADN (par une prise de sang), de peau, de muscle

Ces prélèvements sont utilisés par des équipes de recherche pour étudier les mécanismes de la maladie ou tester de nouvelles pistes thérapeutiques.

#### Faire un don de tissu en pratique

A l'occasion d'une intervention chirurgicale dont vous avez besoin ou lors d'une biopsie, vous pouvez, si vous le souhaitez profiter de cette occasion pour faire don de tissu à Myobank AFM-Téléthon / Institut de Myologie. Pour ce faire, parlez-en à votre chirurgien, et celui-ci, ou vous-même, informe Myobank par téléphone au 01 42 17 74 63 / 01 42 17 75 06 ou par e-mail à l'adresse [myobank-afm@institut-myologie.org](mailto:myobank-afm@institut-myologie.org). Myobank se met alors en contact avec le médecin pour organiser, dans des conditions réglementaires et sanitaires strictes, le recueil du matériel biologique (tissus, cellules, ADN), son stockage et son acheminement vers les équipes de recherche qui en font la demande.

### Grâce à un suivi par le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires.

En vous faisant régulièrement suivre par le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires, vous pourrez alors être facilement identifié si vous souhaitez être candidat à un essai clinique ou participer à une base de données de patients atteints de myopathie congénitale.

Le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires est structuré, depuis 2014, en une *filiale de soins maladies rares neuromusculaires* appelée **FILNEMUS**. Au sein de FILNEMUS, certaines de ces consultations sont labellisées « centres de référence » compte tenu de l'importance de leur activité dans le domaine des maladies neuromusculaires tant sur le plan du diagnostic et de la prise en charge que sur le plan de la recherche clinique.

Ce réseau de consultations spécialisées travaille, souvent sous l'impulsion et avec le soutien de l'AFM-Téléthon, à élaborer des recommandations à la fois pour l'établissement du diagnostic mais aussi pour les bonnes pratiques de suivi, afin d'assurer le plus de cohérence possible entre les différents centres.

#### Où trouver une consultation spécialisée dans les maladies neuromusculaires en pratique

Les coordonnées de la consultation spécialisée dans les maladies neuromusculaires de votre région sont disponibles sur le site internet de l'AFM-Téléthon : [WEB | www.afm-telethon.fr/services-proximite-aux-malades](http://www.afm-telethon.fr/services-proximite-aux-malades) ou sur celui de Filnemus : [WEB | www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr).

Vous pouvez les obtenir aussi en téléphonant à l'Accueil Familles AFM-Téléthon ☎ 01 69 47 11 78 ou auprès d'un Service Régional de l'AFM-Téléthon ou auprès de l'association CMT-France ☎ 0 820 077 540.

**Myobank-AFM-Téléthon / Institut de Myologie** est une banque de tissus pour la recherche qui a été créée par l'AFM-Téléthon pour recueillir et conserver des prélèvements de tissus (muscle, peau...) et les acheminer vers des équipes de recherche qui travaillent dans le domaine des maladies rares.

>> [ADN, cellules, tissus... des banques pour la recherche](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon  
[WEB | www.institut-myologie.org/ >](http://www.institut-myologie.org/)  
[Recherche > Banque de Tissus MYOBANK-AFM de l'Institut de Myologie](#)

#### La **filiale 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.

[WEB | www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)  
>> [Organisation des soins et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

**Comment savoir s'il y a des essais cliniques en cours ou en préparation auxquels je pourrais participer ? A qui dois-je m'adresser pour participer à un essai ?**

- Le site internet de l'AFM-Téléthon publie  
- un panorama des essais cliniques en cours en France dans les maladies neuromusculaires :

**WEB** [www.afm-telethon.fr>Médecin/Chercheur>Recherche clinique](http://www.afm-telethon.fr/Médecin/Chercheur/Recherche-clinique)

- la liste des essais financés par l'AFM-Téléthon en préparation et en cours : **WEB** [www.afm-telethon.fr>Guérir>Essais](http://www.afm-telethon.fr/Guérir/Essais)

- En France les consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires, organisées en réseau, sont les premières impliquées dans le recrutement de malades atteints de maladies neuromusculaires pour des essais cliniques. Le mieux est donc d'être régulièrement suivi par une de ces consultations.

- Le site Orphanet, serveur d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins, répertorie des projets de recherche et des essais cliniques ayant lieu en Europe dans le domaine des maladies rares. La difficulté de ce recensement est qu'il n'est pas obligatoire et que l'information disponible est celle fournie par les chercheurs.

**WEB** [www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr) > Recherche essais cliniques

**Participer à une étude clinique ou à un essai thérapeutique en pratique**

Pour participer à une étude, il faut :

- avoir un diagnostic clinique et moléculaire précis
- être suivi régulièrement au point de vue médical,
- satisfaire aux critères d'inclusion de l'essai
- donner son consentement éclairé.

Parlez-en à votre médecin.

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



## Pour en savoir plus

### Repères Savoir & Comprendre

Les *Repères Savoir et Comprendre* sont des documents publiés par l'AFM-Téléthon. Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ils traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux. Ils sont disponibles auprès du Service Régional AFM-Téléthon de votre région ou en téléchargement sur le site internet de l'AFM-Téléthon : **WEB** <http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118>

- ADN, cellules, tissus... des banques pour la recherche
- Arthrodèse vertébrale et maladies neuromusculaires
- Bien assis dans son fauteuil roulant
- Bien s'équiper pour bien dormir
- Bilan neuropsychologique et maladies neuromusculaires
- Compensation technique du membre supérieur
- Conduite automobile et maladies neuromusculaires
- Conseil génétique et maladies neuromusculaires
- Diagnostic des maladies neuromusculaires
- Domotique et maladies neuromusculaires
- Douleur et maladies neuromusculaires
- Droit des patients et maladies neuromusculaires
- Du bon usage de l'Alpha 300 et autres relaxateurs de pression
- Emploi et maladies neuromusculaires
- Essais cliniques et maladies neuromusculaires
- Évaluation de la fonction respiratoire dans les maladies neuromusculaires
- Exercice physique et maladies neuromusculaires
- Financement des aides humaines
- Fonction digestive et maladies neuromusculaires,
- Fonction respiratoire et maladies neuromusculaires
- Handicap ou situation de handicap ?
- L'annonce du diagnostic... et après
- Le ballon insufflateur manuel : une ventilation de secours
- Le muscle squelettique
- Le système musculaire squelettique
- Les aides humaines à domicile
- Les essais thérapeutiques en questions
- Lève-personne et maladies neuromusculaires
- Maladies neuromusculaires : des solutions pour bien dormir
- Manutention des personnes
- Ordinateur et maladies neuromusculaires
- Organisation de la motricité
- Organisation des soins et maladies neuromusculaires
- Prestation de compensation et maladies neuromusculaires
- Prévention et maladies neuromusculaires
- Prise en charge cardiologique et maladies neuromusculaires
- Prise en charge nutritionnelle des maladies neuromusculaires
- Prise en charge orthopédique et maladies neuromusculaires
- Prise en charge respiratoire et maladies neuromusculaires
- S'autoriser à souffler
- Salle de bain et maladies neuromusculaires
- Scolarité et maladies neuromusculaires
- Soins bucco-dentaires et maladies neuromusculaires
- Soutien psychologique et maladies neuromusculaires
- Trachéotomie et maladies neuromusculaires
- Urgences médicales et maladies neuromusculaires
- Vacances et maladies neuromusculaires
- Vaccination et maladies neuromusculaires
- Ventilation non invasive et maladies neuromusculaires

## Numéros de téléphone utiles

### • Accueil Familles AFM-Téléthon

Service de l'Association Française contre les Myopathies qui a pour mission d'accueillir et d'orienter toute personne atteinte d'une maladie neuromusculaire vers les réseaux et les compétences internes ou externes à l'AFM-Téléthon en fonction de leurs besoins.

 01 69 47 11 78

### • Santé Info Droits : pour toute question juridique ou sociale

 0 810 004 333 (prix d'un appel local)

### • Droits des malades Info pour toute question sur le droit des malades

 0 810 51 51 51 (prix d'un appel local)

### • Maladies Rares Info Service

 01 56 53 81 36

## Sites internet

### • Site internet de l'AFM-Téléthon (Association Française contre les Myopathies).

 [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)

### • Site français consacré aux maladies rares et aux médicaments orphelins

 [www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr)

### • Site de l'association Dystrophie musculaire Canada

 [www.muscle.ca](http://www.muscle.ca)

### • Site de la *Muscular Dystrophy Association*

 [www.mda.org/](http://www.mda.org/) (en anglais, certaines publications sont disponibles en espagnol).



## Glossaire

### AAV (ADENO-ASSOCIATED VIRUS)

Le **virus adéno-associé (AAV)** (pour adeno-associated virus) est un virus à ADN, qui peut infecter l'être humain. Toutefois, il ne provoque pas de maladie et n'entraîne qu'une réponse de défense immunitaire modérée. Une fois à l'intérieur des cellules, l'AAV exprime ses gènes (et ceux que l'on aurait introduit dans son génome). Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.

### ACIDES AMINÉS

Les **acides aminés** constituent une famille de petites molécules qui sont utilisées dans les cellules principalement pour fabriquer les protéines.

### ALLELE

Un même gène peut exister sous plusieurs formes, appelées **allèles**. Les différents allèles d'un même gène sont composés d'une séquence d'ADN qui présente de petites variations. Ils ont un emplacement identique sur le chromosome et ont la même fonction. Dans le cas d'une maladie génétique, un allèle correspond à la séquence du gène correcte et un autre à la séquence du gène avec une anomalie génétique, dont la présence entraîne l'apparition des symptômes de la maladie.

### AMYOTROPHIE

L'**amyotrophie** est le terme médical pour désigner une diminution du volume d'un muscle, "l'amaigrissement" d'un muscle. Elle peut être de diverses origines (nutritionnelles, musculaires, neurologiques, endocriniennes...).

### ANTICORPS

Les **anticorps** sont des protéines capables de reconnaître et de se fixer spécifiquement à une molécule. Dans l'organisme, leur synthèse est déclenchée par la présence d'une substance ou d'une molécule considérée comme étrangère (antigène), qu'ils reconnaissent et à laquelle ils se combinent spécifiquement pour en neutraliser l'effet toxique. En laboratoire, du fait de leur spécificité moléculaire, les anticorps sont utilisés pour détecter la présence ou l'absence de certaines protéines sur des échantillons de tissu.

### ANTIGÈNE

Un **antigène** est une substance ou une molécule dont la présence dans l'organisme provoque la formation d'anticorps qui lui sont spécifiques.

### ANTIOXYDANTS

Les **antioxydants** sont des molécules capables de protéger l'organisme contre les effets toxiques des radicaux libres. Ils ne sont pas fabriqués par l'organisme mais la plupart peuvent être fournies par l'alimentation.

**WEB** [www.myobase.org](http://www.myobase.org) > Le point sur le stress oxydatif et les maladies neuromusculaires

### Les Repères Savoir & Comprendre.

Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.

Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.

**WEB** [www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118](http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118)

### ANTI-SENS

Un oligonucléotide **anti-sens** est un fragment d'ARN, généralement synthétisés en laboratoire qui peut se lier spécifiquement à un ARN messenger naturel (la séquence nucléotidique de l'ARN anti-sens est complémentaire de celle de l'ARN messenger). Cela permet de stopper l'expression d'un seul gène uniquement (la protéine codée par ce gène n'est plus produite)

### APOPTOSE

L'**apoptose** est une mort cellulaire physiologique, qui se déroule de manière ordonnée en plusieurs étapes au terme desquelles l'ensemble de la cellule et de son contenu est éliminé sans que les cellules avoisinantes soient endommagées. L'apoptose est en équilibre constant avec la multiplication des cellules pour assurer le renouvellement cellulaire.

### APPAREIL DE GOLGI

L'**appareil de Golgi** est le compartiment de la cellule où les protéines nouvellement synthétisées

subissent les dernières modifications nécessaires à leur bon fonctionnement, sont stockées puis envoyées à des destinations différentes, dans ou hors de la cellule, suivant leur fonction.

### APPROBATION CONDITIONNELLE

Une **approbation conditionnelle** est attribuée aux candidats-médicaments ayant un ratio bénéfice/risque positif, mais nécessitant des études complémentaires pour confirmer ces données. Elle permet notamment aux candidats-médicaments une mise à disposition sur le marché, pendant que des études complémentaires continuent.

### ARN MESSAGER

L'**ARN messenger** est une réplique d'une région d'ADN correspondant à un gène, qui sert de modèle à la synthèse d'une protéine. Il est constitué d'un enchaînement de nucléotides qui détermine la séquence en acides aminés de la protéine, c'est-à-dire la composition et la structure de cette protéine.

### AUTOPHAGIE

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

### AUTOPHAGOSOME

Les autophagosomes sont des vacuoles contenant des débris cellulaires à dégrader. Ils fusionnent avec des lysosomes où leur contenu est "digéré".

### AUTOSOMIQUE

La transmission **autosomique** concerne les gènes portés sur les autosomes, c'est-à-dire un des 46 chromosomes humains à l'exception des 2 chromosomes sexuels (X et Y). Un caractère autosomique peut donc se retrouver aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

### AXONE

L'**axone** est le prolongement du neurone qui conduit l'influx nerveux jusqu'à un autre neurone ou un organe.

### BIODISPONIBILITE

La **biodisponibilité** correspond à la quantité et la vitesse de passage d'un médicament dans la circulation générale. Elle se mesure par le



rapport entre la quantité de principe actif absorbé et utilisable par l'organisme et la quantité de médicament absorbée. Elle est influencée par la présentation du médicament (comprimé, gélule, sirop...), son mode d'administration (par la bouche, par injection intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée...)....

#### BIOPSIE MUSCULAIRE

La **biopsie musculaire** est un examen médical qui consiste à prélever, sous anesthésie locale, un petit fragment de tissu musculaire. Les fragments de tissu musculaire prélevés sont observés au microscope. Les différentes méthodes utilisées pour préparer le tissu permettent de déceler des anomalies de la morphologie et/ou la structure des fibres musculaires et/ou de mettre en évidence le déficit d'une protéine spécifique.

➤➤ Diagnostic des maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

#### CADRE DE LECTURE

Un gène est similaire à une phrase dont les mots sont constitués de trois lettres : les codons. Un gène commence par une "majuscule" (le codon initiateur) et se termine par un "point" (le codon stop). Cela détermine le **cadre de lecture** du gène codon par codon (3 "lettres" par 3 "lettres"). Cette lecture du message génétique "mot à mot" aboutit à la formation d'une protéine fonctionnelle.

#### CALCIUM

Le **calcium** est un élément minéral essentiel pour l'organisme. Il joue un rôle prépondérant dans la formation des os mais aussi dans de nombreux processus tels que le rythme cardiaque, la contraction musculaire, la tension artérielle, les fonctions hormonales, l'influx nerveux, la coagulation...

#### CANAL IONIQUE

Un **canal ionique** est une protéine située à l'intérieur de la membrane d'une cellule et qui permet à un moment donné (en réponse à un signal) à certaines molécules, des ions (sodium, potassium, calcium, chlore) d'entrer ou de sortir de la cellule. Ils ont en particulier un rôle très important dans l'activité des cellules "excitables" comme les cellules nerveuses ou musculaires.

#### CAPACITE VITALE

La **capacité vitale** est mesurée au cours des explorations fonctionnelles respiratoires. Elle correspond au volume d'air maximum qu'une personne arrive à mobiliser entre une expiration et une inspiration forcées.

➤➤ Prise en charge respiratoire et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

#### CARDIOMYOCYTES

Les **cardiomyocytes** sont les cellules musculaires cardiaques.

#### Les Repères Savoir & Comprendre.

Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.

Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.

[WEB | www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118](http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118)

#### CELLULE SATELLITE

Les **cellules satellites** sont des cellules souches situées à proximité des cellules musculaires. Les cellules souches possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...). Lors d'une lésion du muscle squelettique, les cellules satellites sont rapidement activées pour régénérer le muscle.

#### CELLULE SOUCHE

Les **cellules souches** possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches (auto-renouvellement) et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...).

#### CELLULES HEMATOPOÏÉTIQUES

Les **cellules hématopoïétiques** sont des cellules souches à l'origine des cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes).

#### CELLULE PROGENITRICE

Une **cellule progénitrice** est la progéniture précoce d'une cellule souche. Contrairement à une cellule souche, la cellule progénitrice peut uniquement se différencier et ne peut plus se renouveler.

#### CHROMATINE

La **chromatine** est une substance contenue dans le noyau des cellules. Elle est constituée à la fois d'ADN (matériel génétique de la cellule) et de protéines qui organisent et protègent cet ADN. Lorsque la cellule se divise, la chromatine se condense en petits bâtonnets : les chromosomes.

#### CHROMOSOME

Les **chromosomes** sont de fins bâtonnets visibles au microscope dans le noyau des cellules qui sont en train de se diviser. C'est dans les chromosomes que se situe le support de l'information génétique : l'ADN. Les cellules de l'être humain, comportent 23 paires de chromosomes (soit 46 chromosomes). Vingt-deux paires sont constituées de 2 chromosomes identiques, appelés autosomes. La vingt-troisième paire est constituée des chromosomes sexuels, XX chez la femme et XY chez l'homme.

#### CODON STOP

Un **codon stop** est un codon, c'est-à-dire un morceau d'ADN formé de trois bases (trois "lettres") qui désigne la fin du message génétique et qui détermine, par conséquent, la fin de la synthèse de la protéine.

#### COHORTE

Une **cohorte** est un groupe de personnes, sélectionnées en fonction d'une ou de plusieurs caractéristiques et suivies dans le temps afin d'étudier comment évolue leur situation.

#### COLLAGÈNE

Les **collagènes** sont une famille de protéines de forme allongée très caractéristiques, que l'on retrouve chez tous les animaux. Ils constituent le composant principal de la peau et de l'os. Structuralement, les collagènes sont constitués de trois chaînes  $\alpha$  qui s'enroulent les unes autour des autres pour former une triple hélice.

#### COMITES DE PROTECTION DES PERSONNES

Les **Comités de Protection des Personnes** (ou CPP, anciennement



Comités de protection des personnes se prêtant aux Recherches Biomédicales, CCPPRB) ont pour rôle de vérifier que tout projet de recherche sur l'être humain respecte les mesures médicales, éthiques et juridiques destinées à protéger au mieux les personnes qui y participent. Une recherche sur l'être humain ne peut être commencée que si elle a reçu un avis favorable d'un CCP et une autorisation de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

Les CPP sont constitués de 14 membres, comprenant des personnes issues du monde médical (médecins, infirmiers, pharmaciens, spécialistes de la recherche biomédicale - biostatisticien ou épidémiologue...) et des personnes issues de la société civile (juristes, psychologues, travailleurs sociaux, représentant des associations de malades et d'usagers du système de santé, personnes qualifiées en matière d'éthique...).

#### COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

La **Commission de transparence** de la Haute Autorité de Santé (HAS) est une instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique).

**WEB** [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) > Accueil > Professionnels de santé > Actes - Médicaments - Dispositifs > Médicaments > Commission

#### CONSEIL GENETIQUE

Le **conseil génétique** s'adresse aux personnes confrontées à une maladie d'origine génétique qu'elles soient elles-mêmes atteintes ou qu'un de leur proche soit atteint. Le but est de renseigner la personne sur le risque qu'elle a de développer et/ou de transmettre la maladie dans l'avenir et d'évaluer les possibilités de diagnostic prénatal ou préimplantatoire et de dépistage des individus à risque (diagnostic pré-symptomatique).

La consultation du conseil génétique est souvent entreprise avant un projet de procréation. Elle peut l'être aussi sans lien direct avec celui-ci pour

lever une inquiétude sur son propre statut génétique.

La consultation de conseil génétique peut s'accompagner d'une consultation psychologique pour aider la personne à anticiper l'impact du résultat du test dans sa vie future et lui permettre d'exprimer ses interrogations et ses inquiétudes vis-à-vis d'elle-même, de sa famille, de son avenir.

»» Conseil génétique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

#### CONTRE PLACEBO (ESSAI CLINIQUE)

Lors d'un essai clinique **contre placebo**, on utilise un placebo, produit qui ressemble au médicament testé, mais qui ne contient pas de principe actif afin de mesurer l'action réelle du médicament, en comparant les effets du médicament testé et du placebo.

#### Les Repères Savoir & Comprendre.

Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.

Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.

**WEB** [www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118](http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118)

#### CORRELATIONS GENOTYPE/PHENOTYPE

Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques : le génotype, et les caractéristiques physiques : le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie...).

On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique de tel ou tel type et celle de telles ou telles manifestations d'une maladie génétique.

#### CORTICOÏDES

Les **corticoïdes** sont des hormones sécrétées par les glandes surrénales indispensables à la survie de l'organisme.

Les corticoïdes de synthèse sont utilisés comme médicament, principalement pour diminuer les

réactions inflammatoires, allergiques et immunitaires (anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppresseurs). Comme ils agissent sur d'autres fonctions de l'organisme, ils ont aussi des effets indésirables (ostéoporose, fonte et perte de force musculaires, prise de poids...). La prise de corticoïdes nécessite toujours un suivi médical rigoureux afin d'en pallier les effets secondaires.

#### CREATINE

La **créatine** est un acide aminé qui peut être produit par l'organisme ou apporté par l'alimentation. Présente principalement au niveau des muscles, du cœur et du cerveau, elle joue un rôle dans la mise en réserve de l'énergie dans la cellule musculaire et dans la contraction musculaire.

#### CRÉATINE PHOSPHOKINASE, CPK (OU CRÉATINE KINASE, CK)

La **créatine phosphokinase** (CPK ou créatine kinase, CK) est une enzyme musculaire qui joue un rôle dans la production d'énergie directement utilisable par les cellules.

Abondamment présente dans les cellules musculaires, elle est libérée dans la circulation sanguine en cas d'atteinte musculaire. Son dosage dans le sang est utile au diagnostic de certaines myopathies.

#### CRIBLAGE

Le **criblage** est une technique permettant la recherche, le tri et l'identification de molécules spécifiques parmi un grand nombre de molécules. Le criblage pharmacologique a pour but la découverte d'un médicament. Il consiste à faire réagir, de façon robotisée, un grand nombre de composés pharmacologiques (médicaments candidats) avec un système biologique qui reproduit certaines caractéristiques d'un organisme vivant, bien portant ou présentant une maladie.

#### CULTURE DE CELLULES

La **culture de cellules** est une technique qui permet d'étudier des cellules, humaines ou animales, vivant sur un milieu artificiel, en laboratoire.

#### CURE CMD

**Cure CMD** est une association américaine créée en 2008 dont la mission consiste à faire émerger des recherches, des soins et des



traitements pour les dystrophies musculaires congénitales.

**WEB** [www.curecmd.org](http://www.curecmd.org)

#### CYTOPLASME

Le **cytoplasme** est la substance gélatineuse à l'intérieur des cellules, dans laquelle baignent les différents éléments cellulaires : l'ossature de la cellule (cytosquelette), le noyau, les structures spécialisées assurant les fonctions de la cellule (organites), des réserves (inclusions) et des éléments libres (protéines, nutriments...).

#### CYTOSQUELETTE

Le **cytosquelette** est un réseau de protéines filamenteuses qui forme l'armature de la cellule et lui donne sa forme. Il se réorganise en permanence pour permettre à la cellule de se déplacer et de se diviser.

#### DECALAGE DU CADRE DE LECTURE

Le **décalage du cadre de lecture** est une anomalie génétique.

Un gène est similaire à une phrase dont les mots sont constitués de trois lettres : les codons. Un gène commence par une "majuscule" (le codon initiateur) et se termine par un "point" (le codon stop). La lecture de la phrase "génétique" mot à mot (3 lettres par 3 lettres) aboutit à la formation d'une protéine fonctionnelle.

Si la phrase perd un nombre de lettres qui n'est pas un multiple de trois, la lecture est décalée d'un ou deux lettres modifiant le sens de la phrase, voire la rendant incompréhensible. La protéine synthétisée n'est pas fonctionnelle et est dégradée rapidement par la cellule, voire il n'y a pas de protéine fabriquée.

Par exemple, l'information "Samestmonami." lue codons par codons donne la phrase "Sam est mon ami.". S'il y a une délétion de la lettre "e", la phrase donne "Sam stm ona mi." Cette phrase n'a plus aucun sens. C'est exactement la même chose qui se passe pour les gènes.

#### DEGENERESCENCE

La **dégénérescence** est un processus d'altération d'un tissu ou d'un organe : à l'intérieur du tissu, des cellules se modifient et perdent leurs caractères spécifiques (mais elles ne meurent pas toutes).

#### DELETION

Une **délétion** est un type d'anomalie génétique correspondant à la perte

d'un fragment d'ADN plus ou moins grand (de quelques nucléotides à un gène entier, voire plus).

#### DIAGNOSTIC CLINIQUE

Le **diagnostic clinique** est un diagnostic fondé sur les symptômes que présente un patient et sur l'examen physique fait par le médecin.

➤➤ Diagnostic des maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

#### DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

Le **diagnostic moléculaire** est basé sur des techniques de laboratoires de biologie moléculaire. En mettant en évidence sur l'ADN ou les protéines, les anomalies responsables de la maladie, il permet de confirmer le diagnostic clinique.

➤➤ Diagnostic des maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

### Les Repères Savoir & Comprendre.

Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.

Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.

**WEB** [www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118](http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118)

#### DISQUE OU STRIE Z

Le **disque** ou **strie Z** est une structure de la myofibrille, visible au microscope à l'intérieur des cellules musculaires. Par définition la portion de myofibrilles située entre deux stries Z s'appelle un sarcomère. Lors de la contraction musculaire, la distance entre les disques Z diminuent (par un raccourcissement des sarcomères).

➤➤ Le muscle squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

#### DOMINANT(E)

Une maladie héréditaire est dite "**dominante**" lorsqu'une seule copie du gène de la personne malade est touchée par l'anomalie génique. La maladie, conséquence de l'anomalie sur l'une des deux copies du gène, se manifeste même si l'autre copie du gène n'est pas altérée.

➤➤ Conseil génétique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

#### DOUBLE AVEUGLE (ESSAI EN)

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

#### DYSTROPHIE MUSCULAIRE

Une **dystrophie musculaire** est caractérisée par une fonte et un affaiblissement progressifs de certains groupes de muscles. L'examen au microscope d'un échantillon de ces muscles montre une dégénérescence des cellules musculaires s'accompagnant de la présence de cellules jeunes en régénération tendant à contrebalancer la perte cellulaire due à la dégénérescence.

#### EFFET DE POSITION

Le changement de position d'un gène dans le génome (sur les chromosomes) peut avoir des conséquences sur son expression, c'est-à-dire sur la quantité de protéine produite : c'est l'**effet de position**. Un gène est entouré de tout un environnement qui régule son expression. Changer la position d'un gène, c'est le soumettre à un autre environnement. La régulation de son expression peut donc s'en trouver changé.

#### EFFET FONDATEUR

On parle d'**effet fondateur** lorsque, dans une population donnée, une maladie génétique rare est plus fréquente que dans la population générale, et que les personnes présentant cette maladie ont toutes la même mutation issue d'un ancêtre commun.

On parle d'**effet fondateur** lorsque, dans une population donnée, l'anomalie génétique en cause dans une maladie génétique est identique et issue d'un ancêtre commun, chez toutes les personnes atteintes de cette maladie.

#### ENDOGENE

**Endogène** signifie produit par l'organisme lui-même. Par exemple, une hormone fabriquée par une glande de l'organisme est dite endogène, cette même hormone sera dite exogène si elle est administrée à la personne dans le cadre d'un traitement médical.



#### ENVELOPPE NUCLEAIRE

L'**enveloppe nucléaire** est une membrane double, qui sépare le noyau (qui contient l'ADN) du reste de la cellule (le cytoplasme). Les échanges entre le cytoplasme et le noyau se font à travers des pores situés sur cette membrane.

#### ENZYME

Une **enzyme** est une protéine qui permet, facilite ou accélère spécifiquement telle ou telle réaction chimique dans notre organisme (digestion cellulaire, synthèse de protéines, réplication d'ADN...).

#### ENZYMES MUSCULAIRES

**Enzymes musculaires** voir "dosage des enzymes musculaires"

#### ENZYMOTHERAPIE DE SUBSTITUTION

L'**enzymothérapie de substitution** est un traitement qui consiste à administrer une enzyme fabriquée artificiellement (par génie génétique) pour remplacer l'enzyme naturelle manquante (du fait d'une maladie génétique). Ce traitement de substitution a pour but de prévenir l'apparition des symptômes qui résultent de l'absence de l'enzyme naturelle dans l'organisme.

#### ÉPIGENETIQUE

Des facteurs **épigénétiques** sont des facteurs relatifs à l'organisation de la molécule d'ADN (plus ou moins condensée), mais non à son contenu (la séquence nucléotidique est conservée). Des modifications épigénétiques de l'expression des gènes peuvent se produire spontanément, en réponse à l'environnement et être réversibles. Elles peuvent aussi être transmises au cours des divisions cellulaires.

#### ÉPISSAGE

L'**épissage** est une étape de la fabrication des protéines. Dans la première étape, la transcription, le message du gène est "transcrit" en ARN messager (un peu comme une photocopie de la région d'ADN qui porte le gène). Dans la seconde étape, l'épissage, l'ARN messager est "épissé" : certaines parties sont coupées et les morceaux restants sont réunis en un seul brin d'ARN messager mature qui ne contient que les informations nécessaires pour guider la synthèse de la protéine.

#### ESSAI CONTROLE

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

#### ESSAI EN DOUBLE AVEUGLE

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

#### ESSAI EN OUVERT

Un **essai en ouvert** est un essai thérapeutique dans lequel les médecins et les participants ont connaissance du traitement à l'essai.

#### ESSAI MULTICENTRIQUE

Un **essai multicentrique** signifie que est un l'essai qui se déroule dans plusieurs centres.

### Les Repères Savoir & Comprendre.

Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.

Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.

[WEB | www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118](http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118)

#### ESSAI RANDOMISE

Dans un **essai randomisé**, les participants sont répartis par tirage au sort dans les différents groupes.

#### ÉTUDE DE LIAISON

L'**étude de liaison** est une technique permettant de localiser sur un chromosome un gène lié à une maladie, c'est-à-dire le gène dont l'altération provoque la maladie génétique.

#### ÉTUDE ELECTROPHYSIOLOGIQUE

L'**étude électrophysiologique** du muscle est un examen médical qui permet d'enregistrer l'activité électrique d'un muscle (électromyogramme) ou d'un nerf (étude des vitesses de conduction). Il consiste à recueillir à l'aide de fines aiguilles - servant d'électrodes - implantées dans le muscle, les

signaux électriques transmis par les nerfs ou émis par les fibres musculaires au repos, pendant et après un mouvement. L'analyse des tracés permet de savoir si les difficultés motrices sont dues à une atteinte des muscles (origine myopathique ou myogène) ou à une atteinte des nerfs (origine neuropathique ou neurogène). Cet examen peut aussi déceler une anomalie de l'excitabilité de la fibre musculaire (myotonie), une altération de la transmission neuromusculaire (myasthénie) ou mesurer la vitesse de conduction de certains nerfs en cas d'atteintes neurogènes.

➤➤ Diagnostic des maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

#### EUROPEAN NEUROMUSCULAR CENTRE

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

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

#### EX VIVO

Littéralement "en dehors du vivant". Utilisée plus spécifiquement à propos de la thérapie génique, cette expression signifie que des cellules sont prélevées chez une personne atteinte d'une maladie génétique, puis ces cellules sont modifiées en laboratoire (in vitro et ex vivo) avant d'être réinjectées à la même personne.

#### EXON

Chaque gène est structuré en une alternance de séquences codantes : les exons, et de séquences non codantes : les introns. On appelle "codant" les portions du gène qui sont utilisées par la machinerie cellulaire comme guide de montage pour la fabrication de la protéine et donc seuls les exons sont traduits en protéine.

#### EXPRESSION DES GENES

L'**expression** des gènes correspond à la quantité de protéine fabriquée à partir de ce gène. Un gène fortement exprimé conduit à la production de grosse quantité de protéine, un gène faiblement exprimé à la production de petite quantité de protéine.

**FIBRES MUSCULAIRES**

Les **fibres musculaires**, ou cellules musculaires, sont des cellules allongées, contractiles formant le muscle squelettique.

➤ Le muscle squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

**FIBRES MUSCULAIRES DE TYPE I**

Dans le muscle squelettique, il existe différents types de fibres musculaires dont l'aspect diffère à l'observation au microscope. Les **fibres musculaires de type I** (fibres lentes) sont de petits diamètres et sont très vascularisées (on les appelle aussi fibres rouges). Elles contiennent beaucoup de mitochondries et peu de glycogène. Peu fatigables, elles sont utilisées lors d'exercices peu puissants et prolongés (maintien de la posture...).

La proportion de fibres lentes dans le muscle dépend du type d'effort que le muscle exerce. Il est possible de faire évoluer cette proportion en fonction de l'entraînement et du type d'exercice effectué.

➤ Le muscle squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

**FIBRES MUSCULAIRES DE TYPE II**

Dans le muscle squelettique, il existe différents types de fibres musculaires dont l'aspect diffère à l'observation au microscope. Les **fibres musculaires de type II** (fibres rapides) sont de plus grands diamètres et peu vascularisées (on les appelle aussi fibres blanches). Elles contiennent peu de mitochondries et sont très riches en glycogène. Très puissantes et fatigables, elles sont sollicitées lors d'efforts brefs et très intenses.

La proportion de fibres rapides dans le muscle dépend du type d'effort que le muscle exerce. Il est possible de faire évoluer cette proportion en fonction de l'entraînement et du type d'exercice effectué.

➤ Le muscle squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

**FIBROBLASTES**

Les **fibroblastes** sont les cellules du tissu conjonctif. Ils produisent les composés de la matrice extracellulaire (laminine, collagène...).

**FIBROSE**

La **fibrose** est la transformation de certains tissus, comme le tissu musculaire, en un tissu composé de fibres, proche du tissu conjonctif.

**FILAMENTS INTERMÉDIAIRES**

Les **filaments intermédiaires** sont des protéines appartenant au cytosquelette. Le cytosquelette est un réseau fibreux, de nature protéique, qui sert à maintenir la forme de la cellule et intervient dans les transports cellulaires, les déplacements de la cellule et au cours de la division cellulaire.

**GENE**

Un **gène** est un "segment" d'ADN situé à un endroit bien précis (locus) sur un chromosome. Chaque gène contient des informations constituant le "plan de fabrication" d'une protéine.

### Les Repères Savoir & Comprendre.

Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.

Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.

**WEB** [www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118](http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118)

**GENE CANDIDAT**

Un **gène candidat** est un gène pour lequel on fait l'hypothèse qu'il est impliqué dans l'apparition d'une maladie. Cela nécessite d'avoir des connaissances préalables sur les bases moléculaires de la maladie et sur le gène lui-même : sa localisation chromosomique (par clonage positionnel (\*)), son rôle dans la cellule, son expression (puce à ADN)... L'identification d'anomalies génétiques uniquement chez les personnes malades permet de confirmer l'implication du gène.

**GENOME**

Un **génom** est l'ensemble des gènes d'un même organisme. Il contient toutes les instructions nécessaires au développement, au fonctionnement et à la reproduction de celui-ci.

**GENOTYPE**

Le **génotype** est l'ensemble des caractères génétiques d'un être vivant. C'est en quelque sorte la carte d'identité génétique d'un individu.

**GREFFE AUTOLOGUE (OU AUTOGREFFE)**

Une **greffe autologue** (ou autogreffe) est une greffe d'une cellule ou d'un tissu provenant de son propre organisme et (ré)administré à soi-même par opposition à une greffe hétérologue où les cellules (ou le tissu) greffées proviennent d'un donneur.

**HETEROZYGOTE**

Pour presque tous les gènes, il existe deux copies dans nos cellules : l'une provient du père et l'autre de la mère. S'il existe des différences entre les deux copies d'un même gène, par exemple une anomalie génétique, alors la personne est dite **hétérozygote** pour ce gène.

**HISTOIRE NATURELLE D'UNE MALADIE**

Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle d'une maladie** est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de tout traitement (médicaments, kinésithérapie, chirurgie...).

**HISTOLOGIE**

L'**histologie** est une discipline médicale qui étudie et décrit les tissus vivants, en particulier par leur observation au microscope.

**HOMOLOGIE**

L'**homologie** entre 2 protéines est la similarité structurale et fonctionnelle qu'elles partagent. Ces protéines sont codées par deux gènes distincts qui ont un gène ancestral commun.

**HORMONES**

Les **hormones** sont des messages chimiques véhiculés par le sang qui agissent au niveau de leur organe cible en se fixant sur un récepteur spécifique.

**HYPOMETHYLATION**

L'**hypométhylation** est une modification épigénétique de l'ADN. La méthylation d'une base nucléotidique de l'ADN (ajout d'un groupement méthyle CH<sub>3</sub> sur la cytosine) influence l'expression des gènes : une faible méthylation (hypométhylation) se traduit le plus souvent par une forte expression du gène alors qu'un haut niveau de méthylation (hyperméthylation) inactive le gène.



### IMAGERIE MEDICALE

L'**imagerie médicale** est l'ensemble de techniques qui, utilisant des phénomènes physiques (absorption des rayons X, réflexion d'ondes ultrasons, résonance magnétique, radioactivité...), permettent d'obtenir des images ou des représentations visuelles de la structure et/ou de la fonction du corps humain : radiographie, scanner (ou tomodensitométrie), échographie (ou ultrasonographie), imagerie par résonance magnétique (IRM), spectroscopie par résonance magnétique (SRM), scintigraphie, tomographie par émission de positons (TEP).

➤ Diagnostic des maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

### IMAGERIE MUSCULAIRE

L'**imagerie musculaire** est l'ensemble des techniques d'imagerie médicale appliquée à l'étude du muscle, comme le scanner musculaire, l'échographie musculaire (ultrasonographie) ou encore l'imagerie par résonance magnétique (IRM musculaire).

➤ Diagnostic des maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

### IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE OU IRM

L'**imagerie par résonance magnétique** ou **IRM** est une technique d'imagerie médicale qui permet d'obtenir des images en coupe ou en volume d'un organe ou d'une région du corps humain. Pendant l'examen, la personne est allongée, immobile, sur un lit mobile qui coulisse dans un appareil cylindrique constitué d'un aimant très puissant. Cet examen n'est pas douloureux. L'impression d'être enfermé, isolé, le bruit de la machine, la durée de l'examen peuvent cependant être un peu impressionnants.

➤ Diagnostic des maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

### IMMUNOCYTOCHIMIE

#### IMMUNOHISTOCHEMIE

L'**immunocytochimie** et l'**immunohistochimie** sont des techniques de "coloration moléculaire" des cellules (biopsie de peau, de muscle...) avant de les observer au microscope. Elles permettent de marquer spécifiquement, à l'aide d'anticorps colorés, une molécule ou une protéine

donnée à l'intérieur des cellules ou des tissus biologiques.

### IMMUNOGENE

Un produit **immunogène** provoque une réaction de défense, appelée réaction immunitaire, de la part de l'organisme.

### IN VITRO

Les techniques **in vitro** (en latin : "dans le verre") sont, par opposition aux techniques *in vivo* (en latin : "dans le vivant") effectuées dans un récipient de laboratoire (autrefois en verre).

### Les Repères Savoir & Comprendre.

Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.

Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.

[WEB | www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118](http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118)

### IN VIVO

Les techniques **in vivo** (en latin : "dans le vivant") sont, par opposition aux techniques *in vitro* (en latin : "dans le verre") effectuées sur un organisme vivant (modèle cellulaire, modèle animal...).

### INCIDENCE

L'**incidence** d'une maladie est le nombre de nouveaux cas qui sont survenus pendant une période d'un an et dans une population déterminée.

### INCLUSIONS

Les **inclusions** sont des petites structures, situées à l'intérieur de la cellule, qui, en général, contiennent soit des déchets, soit des réserves alimentaires. Les inclusions nucléaires sont situées dans le noyau, les inclusions cytoplasmiques sont situées dans le cytoplasme (c'est-à-dire dans la cellule mais à l'extérieur du noyau).

### INFLAMMATION

L'**inflammation** est une réaction provoquée par une agression : infection, brûlure, allergie... dont le but est de se débarrasser de

"l'agresseur" et de réparer les tissus "agressés".

### INTEGRINES

Les **intégrines** sont des protéines qui traversent la membrane de part en part (protéines transmembranaires). Elles ont deux fonctions principales : l'attachement de la cellule à la matrice extracellulaire et la transmission de signaux de la matrice extracellulaire à la cellule. Les intégrines jouent ainsi un rôle dans divers processus physiologiques comme le déplacement (migration cellulaire), la spécialisation (différenciation cellulaire) et la survie des cellules. Les intégrines sont composées de deux sous-unités alpha et bêta.

### JONCTION NEUROMUSCULAIRE

La **jonction neuromusculaire** est la zone de communication entre le nerf par qui le signal de contraction (influx nerveux) arrive et le muscle qui se contracte sous l'impulsion de l'influx nerveux.

### LAME BASALE

La **lame basale** (ou membrane basale) est une forme particulière de matrice extracellulaire spécifique à quelques tissus. Elle est constituée de protéines qui s'enchevêtrent les unes aux autres pour former un réseau (une trame ?) élastique qui entoure une ou plusieurs cellules.

### LAMININES

Les **laminines** sont une famille de protéines, qui forment le constituant principal des lames basales (forme particulière de matrice extracellulaire spécifique à certains tissus. Dans le muscle, elle entoure et maintient la fibre musculaire). La laminine est une grosse protéine flexible constituée de trois chaînes disposées en forme de croix. Quinze formes de laminine ont été identifiées, la laminine alpha 2 (ou mérosine) étant spécifique du tissu musculaire.

### LOCUS GENETIQUE

Le **locus génétique** (du latin locus = lieu) correspond à l'emplacement précis d'un gène ou d'une anomalie génétique sur un chromosome.

### LOIS DE BIOETHIQUE

Les premières **lois de bioéthique** en France ont été votées en juillet 1994 et révisées en 2004. Elles apportent des réponses aux questions éthiques, culturelles, morales et juridiques



posées par les progrès scientifiques et technologiques de la médecine et de l'ensemble des sciences du vivant (recherche sur l'être humain ou sur l'embryon, greffe d'organes, procréation médicalement assistée, thérapie génique, clonage thérapeutique ou reproductif, brevetabilité du vivant et du génome humain, ...).

►► Conseil génétique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

**WEB** [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)

### **LYMPHOCYTES B**

Les **lymphocytes B** sont des globules blancs spécialisés dans certaines réactions immunitaires. Ils produisent les anticorps qui neutralisent des substances ou des molécules considérées comme étrangères par l'organisme.

### **LYMPHOCYTES T**

Les **lymphocytes T** sont des globules blancs spécialisés dans certaines réactions immunitaires. Il existe plusieurs types de lymphocytes T chacun assurant une fonction spécifique. Contrairement aux lymphocytes B, les lymphocytes T ne produisent pas d'anticorps.

### **LYSOSOME**

Les lysosomes sont de petits sacs (vésicules) à l'intérieur des cellules dont le rôle est de digérer des éléments issus du fonctionnement cellulaire en petites molécules. Celles-ci sont soit évacuées et éliminées comme déchets, soit recyclées et réutilisées par la cellule. Les lysosomes dégradent et recyclent aussi bien des matériaux en provenance de l'extérieur de la cellule (hétérophagie) ou que ceux de la cellule (autophagie), grâce à un grand nombre d'enzymes différentes capables de digérer de grosses molécules.

### **MALADIE A TRIPLETS**

Les **maladies à triplets** sont des maladies génétiques dues à l'augmentation importante du nombre de répétition d'une petite séquence d'ADN, composée de 3 nucléotides (triplets, ou trinucleotides). A chaque groupe de 3 nucléotides (triplet) sur un gène correspond un acide aminé dans la protéine codée par le gène. Par exemple, lorsque le triplet CAG, qui code l'acide aminé glutamine est répété un grand nombre de fois, la protéine mutée va comporter une

longue chaîne de glutamine (polyglutamine), qui affecte son activité normale dans la cellule. Il existe une dizaine de maladies génétiques à triplets identifiées, dont la chorée de Huntington, la dystrophie myotonique de Steinert, la dystrophie musculaire oculopharyngée, le syndrome de l'X fragile...

### **MALADIE GENETIQUE**

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

### **Les Repères Savoir & Comprendre.**

Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.

Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.

**WEB** [www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118](http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118)

### **MAP KINASES**

La voie des **MAP kinases** est un mécanisme à l'intérieur de chaque cellule qui leur permet de réagir après avoir reçu une information (provenant de cellules voisines, d'un organe du corps, ou de l'environnement). Il s'agit d'une des voies de signalisation cellulaire les plus importantes de l'organisme. Elle est impliquée dans de nombreux processus cellulaires comme la différenciation cellulaire, la mort cellulaire par apoptose...

### **MATRICE EXTRACELLULAIRE**

La **matrice extracellulaire** est un réseau complexe de protéines dans lequel baignent les cellules. Elle assure la cohésion des cellules au sein d'un tissu et joue un rôle essentiel dans la constitution, le maintien,

l'adhérence, le mouvement et la régulation des cellules. La matrice extracellulaire du muscle est spécialisée pour répondre aux contraintes mécaniques inhérentes à l'activité contractile des fibres musculaires.

### **MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES**

#### Les **mécanismes**

**physiopathologiques** sont les événements qui conduisent au développement d'une maladie.

### **MEDICAMENT ORPHELIN**

Les **médicaments orphelins** sont des médicaments utilisés pour soigner les personnes atteintes de maladies qui touchent, moins d'une personne sur 2 000, les maladies rares.

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

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

### **MEGANUCLEASES**

Les **méganucléases** sont des enzymes capables de reconnaître et de couper l'ADN en des endroits particuliers (chacune repère une séquence d'ADN spécifique). Elles sont utilisées en thérapie génique pour découper une séquence d'ADN contenant une anomalie génétique.

►► Prise en charge orthopédique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

### **METABOLISME**

Le **métabolisme** est l'ensemble des transformations biochimiques qui se déroulent au sein des cellules des organismes vivants et qui assurent leurs fonctionnements.

### **METHYLATION**

La **méthylation** est une modification biochimique de l'ADN qui agit sur le niveau d'expression des gènes. Une faible méthylation (hypométhylation) se traduit le plus souvent par une forte expression du gène et donc une production élevée de protéine alors



qu'un haut niveau de méthylation (hyperméthylation) inactive le gène, ce qui stoppe la synthèse de la protéine.

#### **MICRO-ARN (miARN)**

Les **micro-ARN** (miARN) sont des petits ARN produits par la cellule et qui ne sont pas traduits en protéine. Leur rôle est de réguler l'expression de gènes en bloquant la traduction de l'ARN messager de ces derniers en protéine. L'expression des miARN varie en fonction des situations. Dans les maladies neuromusculaires, certains miARN sont exprimés et d'autres pas, et la combinaison des miARN exprimés est différente d'une maladie neuromusculaire à l'autre et spécifique de chacune.

#### **MICROSCOPIE ELECTRONIQUE**

La **microscopie électronique** est une technique qui repose sur l'utilisation d'un faisceau d'électron pour examiner de tout petits objets. Elle permet d'avoir un meilleur agrandissement (et donc de voir des objets plus petits) qu'un microscope traditionnel (microscope optique) qui, lui, utilise un faisceau de lumière.

#### **MITOCHONDRIE**

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

#### **MODELE ANIMAL**

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

#### **MODELE CELLULAIRE**

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

#### **MOTONEURONE**

Un **motoneurone** est une cellule nerveuse, un neurone, qui achemine les ordres de motricité (sous forme d'influx nerveux) du cerveau et de la moelle épinière vers les muscles qui effectuent le mouvement commandé. On distingue les motoneurones centraux des motoneurones périphériques. Les motoneurones centraux sont les cellules nerveuses de la motricité situées dans le système nerveux central : elles intègrent et acheminent les influx nerveux du cerveau et du cervelet vers la moelle épinière. Les motoneurones périphériques reçoivent l'influx nerveux des motoneurones centraux et le transmettent aux muscles.

»» Organisation de la motricité, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

#### **Les Repères Savoir & Comprendre.**

Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.

Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.

[WEB | www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118](http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118)

#### **MUSCLES SQUELETTIQUES**

Les **muscles squelettiques** sont les muscles attachés au squelette. En se contractant, ils font bouger les différentes parties de notre corps. Sous le contrôle de la volonté, ils sont également appelés muscles volontaires ou encore muscles striés à cause de leur aspect striés au microscope.

»» Le muscle squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

»» Le système musculaire squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

»» Organisation de la motricité, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

#### **MUTATION**

Une **mutation** est une modification du matériel génétique (ADN). Elle peut être spontanée ou induite par des agents extérieurs (agents dits "mutagènes" comme les radiations, certains produits toxiques...).

#### **MUTATION NON-SENS**

Une **mutation non-sens** est une anomalie génétique qui conduit à la formation d'un message d'arrêt de la synthèse de la protéine (codon stop) prématuré : la protéine formée est donc plus courte.

#### **MYOBANK-AFM / INSTITUT DE MYOLOGIE**

**Myobank-AFM / Institut de Myologie** est une banque de tissus pour la recherche qui a été créée par l'AFM pour recueillir et conserver des prélèvements de tissus (muscle, peau...) et les acheminer vers des équipes de recherche qui travaillent dans le domaine des maladies rares.

»» ADN, cellules, tissus... des banques pour la recherche, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

[WEB | www.institut-myologie.org/](http://www.institut-myologie.org/) > Recherche > Banque de Tissus MYOBANK-AFM de l'Institut de Myologie.

#### **MYOBLASTES**

Les **myoblastes** sont les cellules précurseurs des cellules musculaires.

#### **MYOFIBRILLE**

La **myofibrille** est la structure à l'intérieur de la cellule musculaire responsable de sa contraction. Localisée dans le cytoplasme, elle parcourt la cellule sur toute sa longueur. Lors de la contraction musculaire, les filaments qui la constituent, coulissent les uns par rapport aux autres et la cellule se raccourcit.

»» Le muscle squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

#### **MYOLOGIE**

La **myologie** est la science qui étudie le muscle, sain ou malade.

#### **NECROSE**

La **nécrose** cellulaire est une mort accidentelle des cellules, due à des facteurs extérieurs (manque d'oxygène, intoxication, maladie...). Si la cellule est trop endommagée, elle se nécrose : elle se gorge d'eau au point d'éclater. Cela conduit au déversement du contenu de la cellule dans le milieu environnant, provoquant une inflammation et des lésions des tissus alentours.

#### **NEOMUTATION**

Une **néomutation** est une modification d'un gène qui touche de façon isolée et pour la première fois un individu d'une famille.

**NMD-CHIP**

Le projet **NMD-chip** est un projet européen, coordonné par Nicolas Levy (Hôpital de la Timone, Marseille) et financé par l'Union Européenne (Septième programme-cadre pour la recherche et le développement qui couvre la période 2007-2013). Il rassemble des équipes de recherche françaises (dont Généthon et l'Institut de Myologie), suédoise, néerlandaise, hongroise, anglaises (dont Treat-NMD), allemandes et italienne. Le but de ce projet est de développer et de valider de nouveaux outils de diagnostic génétique (puces à ADN) plus sensibles, plus fiables et plus efficaces pour des maladies neuromusculaires, en particulier les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, les myopathies des ceintures, les dystrophies musculaires congénitales et les maladies de Charcot-Marie-Tooth.

**WEB** [www.nmd-chip.eu](http://www.nmd-chip.eu)

**NUCLEOTIDE**

Un **nucléotide** est l'unité de base de la molécule d'ADN et est de 4 sortes différentes (A, T, G, C). A chaque combinaison de 3 nucléotides (**triplet** ou **trinucléotide**) sur le gène correspond un acide aminé dans la protéine.

**OLIGONUCLEOTIDE**

Un **oligonucléotide** est un petit fragment d'ADN ou d'ARN.

**OLIGONUCLEOTIDE ANTISENS**

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

**PHARMACOCINETIQUE**

La **pharmacocinétique** étudie le devenir d'un médicament dans l'organisme : comment est-il absorbé (quantité, vitesse...) ? Comment diffuse-t-il dans l'organisme (quantité, vitesse...) ? Comment est-il transformé, puis éliminé (par le foie, par le rein...) ?

**PHASE I**

Au cours d'un essai clinique de **phase I** un médicament dont l'intérêt thérapeutique a été montré sur des modèles animaux et/ou cellulaires (essais précliniques) est administré pour la première fois à un petit groupe de volontaires sains, plus rarement à des malades, afin d'évaluer leur tolérance à la substance en fonction de la dose (Comment le futur traitement est-il absorbé et éliminé ? Comment se fait sa répartition dans les organes ? Est-il toxique et à quelles doses ? Existe-t-il des effets secondaires ?).

➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre.

**PHASE I/II**

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

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

### Les Repères Savoir & Comprendre.

Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.

Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.

**WEB** [www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118](http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118)

**PHASE II**

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

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

**PHASE II/III**

Un essai de **phase II/III** permet de tester l'efficacité d'un traitement potentiel et son dosage en une seule étape : les phases II (dose et mode d'administration) et III (efficacité) de l'essai clinique sont regroupées en une seule. Au terme de l'essai, si les résultats sont positifs, une autorisation de mise sur le marché (AMM) peut être donnée.

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

**PHASE III**

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

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

**PHENOTYPE**

Le **phénotype** est l'ensemble des caractéristiques physiques d'un individu (couleur des cheveux, des yeux ou manifestation d'une maladie...).

**PLACEBO**

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, en comparant les effets du médicament testé contenant le principe actif et ceux du placebo.

**PLASMIDE**

Les **plasmides** sont des molécules d'ADN d'origine bactérienne, généralement circulaires, capables de se multiplier de manière autonome dans un organisme. En thérapie génique, on les utilise comme vecteur pour introduire le gène-médicament dans les cellules de l'organe à soigner. Contrairement aux vecteurs viraux, ils ne risquent pas d'entraîner de réponse de défense de l'organisme (réaction immunitaire).



#### **POISSON-ZEBRE**

Le **poisson-zèbre** est un modèle animal très utilisé en biologie du développement. Son rythme de vie est adapté au travail de recherche en laboratoire et ses embryons sont totalement transparents, ce qui permet d'observer directement le développement des organes sans recourir à des techniques longues ou sophistiquées.

#### **POLYMORPHISME**

Un **polymorphisme** est une séquence d'ADN qui peut prendre des formes différentes d'une personne à une autre.

#### **POMPE A CALCIUM**

Les **pompes à calcium** sont des structures des membranes des cellules qui peuvent faire entrer (capter) ou sortir le calcium d'un compartiment cellulaire à un autre. Les protéines SERCA sont des pompes à calcium spécifiques du réticulum sarcoplasmique ou du réticulum endoplasmique.

#### **PREVALENCE**

La **prévalence** est une estimation statistique du nombre de personnes atteintes par une maladie dans une population donnée, correspondant au nombre total d'enfants ou adultes concernés à un moment et sur un territoire donné.

#### **PROCESSUS DYSTROPHIQUE**

Dans les maladies musculaires, un **processus dystrophique** est une altération du tissu musculaire qui associe la perte progressive de cellules musculaires (dégénérescence) en partie contrebalancée par de nouvelles cellules jeunes en régénération et le développement du tissu de soutien (fibrose).

#### **PROTEASE**

Les **protéases** sont des enzymes, qui en coupant les protéines en petits morceaux (peptides), sont responsables de leur dégradation.

#### **PROTEASOME**

Le **protéasome** est un complexe enzymatique responsable de la dégradation des protéines mal repliées, dénaturées ou obsolètes pour la cellule. Les protéines à dégrader sont marquées par une protéine appelée ubiquitine. Il faut une chaîne d'au moins quatre ubiquitines pour que le protéasome reconnaisse la protéine à dégrader.

#### **PROTEINE**

Chaque **protéine** a un (ou plusieurs) rôle(s) précis dans l'organisme. Leurs fonctions sont très variées : elles participent aux réactions chimiques essentielles à la vie, permettent la communication de "messages" à travers l'organisme, constituent l'architecture des tissus et organes, participent à la défense contre les maladies... Elles sont constituées d'un assemblage d'acides aminés.

#### **PROTEINE CHAPERONNE**

Une **protéine chaperonne** est une protéine dont la fonction est de permettre aux protéines en cours de synthèse de prendre leur forme dans l'espace (repliement tridimensionnel adéquat). Beaucoup de protéines chaperonnes sont des protéines dites "de choc thermique" (Heat shock proteins: Hsp), car ce sont des protéines exprimées, notamment, en réponse à des variations de température. La structure des protéines est en effet sensible à la chaleur : elles se dénaturent et perdent leur action biologique. Le rôle des protéines chaperonnes est de prévenir les dommages potentiellement causés par la chaleur sur la structure des protéines.

#### **Les Repères Savoir & Comprendre.**

Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.

Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.

[WEB | www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118](http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118)

#### **QUEUE POLYA**

La **queue polyA** est accrochée à une des extrémités des ARN messagers. Elle est constituée d'une succession de bases de type Adénine (A). Elle joue un rôle dans la stabilisation et le transport du noyau vers le cytoplasme des ARN messagers.

#### **REACTION IMMUNITAIRE**

La **réaction immunitaire** est la réponse du système de défense de l'organisme face à un élément qu'il considère comme étranger (virus, bactérie...).

#### **RECEPTEUR**

Un **récepteur** est une protéine située sur la membrane d'une cellule ou dans une cellule, sur laquelle se fixe spécifiquement une autre molécule pour déclencher une réponse biologique particulière.

#### **RECESSIF(VE)**

Une maladie héréditaire est dite **récessive** lorsque les deux copies du gène de la personne malade - celle reçue de son père et celle reçue de sa mère - sont touchées par une anomalie génétique. La maladie, conséquence de l'anomalie génétique, ne se manifeste, dans ce cas-là, que lorsque les deux copies du gène sont altérées.

>> Conseil génétique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

#### **RECOMBINANT(E)**

Les protéines **recombinantes** sont produites par un organisme dont l'ADN a été modifié (par une technique appelée recombinaison génétique). Cette technique permet de faire fabriquer par des cellules mises en culture ou par des animaux des protéines humaines identiques ou quasi-identiques à la protéine naturellement produite chez l'homme.

#### **REGISTRE DE PATIENTS**

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

#### **RETICULUM ENDOPLASMIQUE**

Le **réticulum endoplasmique** est le compartiment de la cellule où se déroule la fabrication des protéines et des lipides. Dans la cellule musculaire, il joue en plus un rôle essentiel lors de la contraction musculaire en libérant et en recaptant le calcium qu'il contient. Le réticulum endoplasmique de la cellule musculaire est aussi appelé réticulum sarcoplasmique.

#### **RETICULUM SARCOPLASMIQUE**

Le **réticulum sarcoplasmique** est un réseau complexe de cavités à l'intérieur de la cellule musculaire,



constituant un compartiment cellulaire dans lequel le calcium nécessaire à la contraction musculaire est mis en réserve.

#### REVUE COCHRANE

Une **revue Cochrane** a pour but d'identifier quelles pratiques de soins sont efficaces, celles qui ne marchent pas et celles qui éventuellement sont néfastes. Elle repose sur une compilation et une analyse exhaustive de la littérature médicale et scientifique sur un sujet donné. Le processus suit une méthodologie rigoureuse : recensement des études publiées, sélection de celles qui sont méthodologiquement recevables, analyse de leurs données combinées (méta-analyse). Le résultat de cette méta-analyse fait généralement autorité.

#### SARCOMERE

Un **sarcomère** est l'élément constitutif de base des myofibrilles, structure cellulaire responsable de la contraction des fibres musculaires. La répétition des sarcomères dessine, tout le long de la myofibrille, une striation régulière, visible au microscope. Chaque sarcomère est délimité par deux stries (disques) Z et est formé, notamment, par des filaments (myofilaments) protéiques fins (actine) et épais (myosine). La contraction des sarcomères se fait par glissement des myofilaments les uns le long des autres. Il en résulte la contraction des myofibrilles et celle de la cellule musculaire.

»» Le muscle squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

#### SAUT D'EXON

Le **saut d'exon** est une technique de "chirurgie du gène" qui a pour objectif de rétablir un "bon" cadre de lecture en éliminant un ou plusieurs exons porteurs de l'anomalie. La protéine produite est plus courte mais fonctionnelle.

#### SEQUENCER

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

#### SPLICEOSOME

Le **spliceosome** est un complexe composé d'ARN et de protéines (particules ribonucléoprotéiques ou snRNP pour small nuclear RiboNucleoProteins) et localisé dans le noyau des cellules. Son rôle est de s'associer à l'ARN pré-messager et d'en assurer la maturation en ARN messager, qui sera exporté dans le cytoplasme pour être traduit en protéines.

#### STRESS OXYDATIF

Le **stress oxydatif** correspond à une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de molécules toxiques, issues principalement de la respiration cellulaire, les radicaux libres. Ils peuvent endommager les cellules et l'ADN.

#### STRIE OU DISQUE Z

La **strie Z** ou disque est une structure de la myofibrille, visible au microscope, qui délimite deux sarcomères. Par définition la portion de myofibrilles située entre deux stries Z s'appelle un sarcomère. Lors de la contraction musculaire, la distance entre les stries Z diminue (par un raccourcissement des sarcomères).

»» Le muscle squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

#### Les Repères Savoir & Comprendre.

Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.

Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.

[WEB www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118](http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118)

#### SUREXPRIMER

**Surexprimer** une protéine, c'est la produire en quantité supérieure à la normale.

#### SYMPTOMATIQUE

Un traitement **symptomatique** traite le symptôme et non la cause du symptôme, par exemple, il soulage une douleur mais ne permet pas de supprimer la cause de cette douleur.

#### SYMPTOME

Un **symptôme** est un trouble ressenti par une personne malade et qui constitue une des manifestations de la maladie. L'ensemble des symptômes décrits par la personne malade permet d'orienter le médecin vers un diagnostic.

#### SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Le **système nerveux central** comprend l'encéphale (cerveau, cervelet, tronc cérébral) et son prolongement, la moelle épinière. Il est protégé par une structure osseuse (la boîte crânienne pour l'encéphale et la colonne vertébrale pour la moelle épinière). Il analyse les informations sensorielles, programme le mouvement et transmet les ordres de contraction au muscle.

#### SYSTEMIQUE (VOIE SYSTEMIQUE, ADMINISTRATION SYSTEMIQUE)

La voie **systémique** est un mode d'administration d'un médicament. Injecté par voie veineuse ou artérielle, le médicament diffuse rapidement à tout l'organisme via la circulation sanguine (on parle de circulation systémique ou grande circulation).

#### TEST GENETIQUE

Un **test génétique** analyse des caractéristiques génétiques d'une personne généralement à partir d'un échantillon de sang. Il permet de détecter la présence, l'absence ou la modification d'un gène particulier, d'une petite séquence localisée d'ADN ou d'un chromosome. Il ne peut être pratiqué qu'avec l'accord de celui ou celle qui s'y soumet.

»» Conseil génétique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

#### TESTING MUSCULAIRE MANUEL

Le **testing musculaire manuel** est une méthode d'évaluation manuelle de la force de chaque groupe musculaire : la contraction du muscle dont on mesure la force se fait contre la résistance exercée par la main de l'examineur. La mesure est exprimée sur une échelle graduée de 0 (pas de force) à 5 (force musculaire normale).

#### TESTING MUSCULAIRE QUANTIFIE

Le **testing musculaire quantifié** est une méthode de mesure de la force musculaire développée par tel ou tel groupe musculaire lors de contractions réalisées contre une résistance constituée par l'appareil de mesure.



Cette mesure se fait soit grâce à des petits dispositifs tels que ceux utilisés pour mesurer la force de la pince "pouce-index" ou la force de préhension de la main ("grip test"), soit grâce à un dynamomètre tenu par l'examineur, ou encore par un capteur de force de type jauge de contrainte (appareils QMT pour quantified muscle testing). Les dynamomètres isocinétiques sont des appareils plus complexes et plus coûteux (Biodex®, Cybex®, Kincom®, Lido®...), qui permettent de mesurer des efforts musculaires de faible intensité.

#### TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES

Les **tests neuropsychologiques** analysent la manière dont l'enfant apprend (comment il se concentre, raisonne, retient des informations nouvelles et se rappelle les connaissances acquises) et permettent d'envisager les méthodes à mettre en place pour compenser d'éventuels troubles cognitifs.

#### THERAPIE GENIQUE

La **thérapie génique** consiste à remplacer un gène défectueux en apportant, à l'aide d'un vecteur, le gène normal.

#### THERAPIE CELLULAIRE

Contrairement aux méthodes pharmacologiques basées sur l'emploi de molécules chimiques, la **thérapie cellulaire** est fondée sur l'utilisation de cellules vivantes. Cette technique consiste à prélever des cellules soit chez le patient à traiter, soit chez un donneur, à les purifier et éventuellement, à les modifier et les multiplier. Ces cellules sont alors réimplantées chez le malade pour remplacer des cellules déficientes ou disparues.

#### TRAFIC MEMBRANAIRE

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

#### TRANSDUCTION

La **transduction** est le nom que l'on donne au transfert du gène thérapeutique dans les cellules ciblées par une thérapie génique.

#### TRANSGENE

Un **transgène** est un gène thérapeutique transféré dans une cellule ciblée par la thérapie génique.

#### TRANSLATIONNELLE

La **recherche translationnelle** est un mode d'organisation de la recherche qui vise à mettre en œuvre le plus efficacement possible les découvertes les plus récentes dans la prise en charge des patients. Elle nécessite une collaboration renforcée entre les chercheurs en recherche fondamentale (biologie, génétique, ...), les cliniciens qui organisent le suivi des patients et les professionnels de l'industrie pharmaceutique.

### Les Repères Savoir & Comprendre.

Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.

Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.

**WEB** [www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118](http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118)

#### TRANSLECTURE

La **translecture** est la poursuite de la lecture du message génétique au-delà d'un signal de terminaison du message (codon stop) jusqu'au message de terminaison suivant. Certaines anomalies génétiques provoquent l'apparition d'un codon stop prématuré et donc un raccourcissement de la protéine. La translecture du codon stop prématuré permet de rétablir la production de la protéine entière.

#### TREAT-NMD

**Treat-NMD** est un réseau européen d'excellence dans le domaine des maladies neuromusculaires, dont le but est de créer l'infrastructure qui garantit que les recherches les plus prometteuses atteignent les patients le plus rapidement possible. Depuis sa création en janvier 2007, Treat-NMD s'est concentré sur le développement d'outils (registres de patients...) dont l'industrie, les cliniciens et les scientifiques ont besoin pour amener de nouvelles approches

thérapeutiques à la clinique, et sur l'établissement des meilleures pratiques de soins des personnes atteintes de maladie neuromusculaire dans le monde.

**WEB** [www.treat-nmd.eu/](http://www.treat-nmd.eu/)

#### VECTEUR

Un **vecteur** est un système permettant le transfert de gènes médicamenteux dans les cellules d'un organisme. Pour avoir un effet, un gène médicament doit accéder au noyau de la cellule, où est situé l'ADN. Il faut donc que le gène médicament traverse plusieurs barrières biologiques pour accéder d'abord à la cellule (en traversant les vaisseaux, les tissus conjonctifs), puis à l'intérieur de la cellule (en traversant la membrane plasmique délimitant la cellule) et enfin au noyau (en traversant la membrane nucléaire). Pour ce faire, le gène médicament est introduit dans un vecteur qui lui facilite le franchissement de toutes ces barrières. Le vecteur peut-être soit viral, soit non viral (plasmides, vecteurs lipidiques ...).

#### VECTEUR VIRAL

Un **vecteur viral** est un virus modifié, dit sécurisé, dont on a éliminé les éléments qui rendent malades (éléments pathogènes), en ne conservant que les éléments indispensables au virus pour atteindre le noyau des cellules. Le génome du virus est reconstruit pour y intégrer les séquences du gène médicament.

#### VOIE DE SIGNALISATION CELLULAIRE

Les **voies de signalisation cellulaire** permettent de transmettre un message à l'intérieur d'une cellule pour moduler son activité (croissance, division, différenciation, mort...). Le message peut provenir d'autres cellules de l'organisme ou de l'environnement extérieur. Son arrivée au niveau d'un récepteur de la cellule déclenche une cascade de réactions qui va modifier le comportement de la cellule.

#### WESTERN BLOT

Le **western blot** est une technique de biologie moléculaire qui permet d'étudier des protéines. Il permet de voir la présence, l'absence ou certaines anomalies de la protéine étudiée.