



la recherche dans la **DYSTROPHIE MUSCULAIRE OCULO- PHARYNGÉE**

DMOP
Oculopharyngeal muscular dystrophy

La dystrophie musculaire oculopharyngée est une maladie musculaire, d'origine génétique. Elle se manifeste par des difficultés à ouvrir les yeux (chute des paupières supérieures) et à avaler (troubles de la déglutition). Elle évolue très lentement et peut parfois atteindre les muscles du cou, des épaules et des hanches.

Ce document présente une synthèse des connaissances médico-scientifiques dans la dystrophie musculaire oculopharyngée : 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 la dystrophie musculaire oculopharyngée :

WEB www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > Dystrophie musculaire oculopharyngée



Table des matières

RÉDACTION

▪ Myoinfo,

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

VALIDATION

▪ Capucine Trollet

INSERM U974 - CNRS UMR
7215 - UPMC, Faculté de
Médecine Pitié-Salpêtrière,
Paris

Qu'est-ce que la dystrophie musculaire oculopharyngée ?	3
À quoi la dystrophie musculaire oculopharyngée est-elle due ?	3
Une maladie à triplets	4
Où en est la recherche dans la dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP) ?	5
Des agrégats caractéristiques de la maladie	5
Ce que l'on ignore	5
Développer des modèles cellulaires et animaux	6
Des anticorps pour mieux détecter les formes anormales de PABPN1	7
Mieux connaître le rôle de la protéine PABPN1	7
Comprendre les mécanismes cellulaires de la maladie	9
L'histoire naturelle de la DMOP	10
Une étude de corrélation génotype/phénotype	10
Une atteinte spécifique de certains muscles	10
Des pistes thérapeutiques	10
La thérapie cellulaire à l'essai chez l'homme	12
Le cabaletta à l'essai chez l'homme	13
Comment est organisée la recherche dans la dystrophie musculaire oculopharyngée ?	15
Un réseau européen	15
Des rencontres internationales	15
En France	16
Comment participer à la recherche clinique ?	17
Don d'ADN (par une prise de sang), de peau, de muscle	17
Grâce à un suivi par le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires	17
Pour en savoir plus	19
Zoom sur... la dystrophie musculaire oculopharyngée	19
Repères Savoir & Comprendre	19
Numéros de téléphone utiles	20
Sites internet	20
Glossaire	21



Qu'est-ce que la dystrophie musculaire oculopharyngée ?

La dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP) est une *maladie* musculaire extrêmement *rare* qui débute vers l'âge de 50/60 ans et qui touche essentiellement les muscles des paupières et de la gorge.

- Décrite pour la première fois en 1915 chez des Canadiens d'origine française, la dystrophie musculaire oculopharyngée touche aussi bien les femmes que les hommes.
- Le traitement est symptomatique et la prise en charge consiste essentiellement à pallier la gêne occasionnée par la faiblesse des muscles et à en prévenir les complications.

À quoi la dystrophie musculaire oculopharyngée est-elle due ?

La dystrophie musculaire oculopharyngée est une *maladie d'origine génétique*, qui se transmet selon un mode *autosomique dominant*.

Elle est due à une anomalie génétique située dans le **gène PABPN1** (appelé aussi *PABP2*), localisé sur le chromosome 14.

- Le gène *PABPN1* code une protéine nucléaire ubiquitaire (c'est-à-dire produite et présente dans toutes les cellules de l'organisme) qui se lie à une région particulière des ARN messagers : la "*queue poly(A)*". Cette protéine est nommée **protéine nucléaire de liaison au poly(A), PABPN1**, (pour *Poly(A)-Binding Protein Nuclear 1*).

Une **maladie** est dite **rare** quand elle touche moins d'une personne sur 2 000.

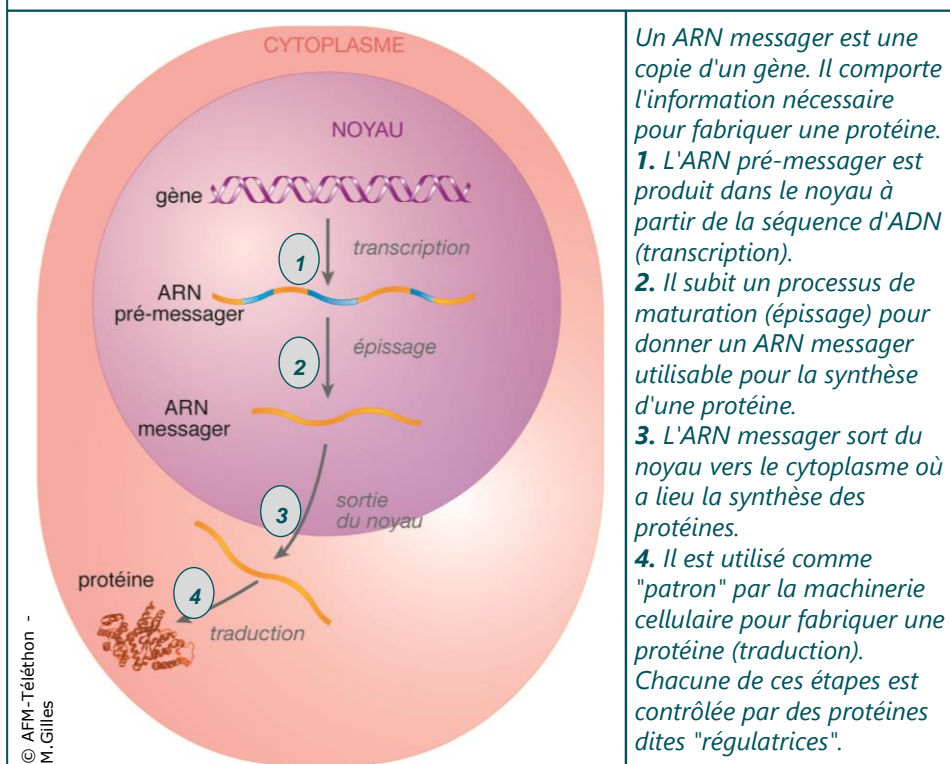
Les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune dans les domaines de la recherche, de l'information et de la prise en charge.

Les **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.

Dans une maladie transmise sur le **mode dominant**, la personne malade a une copie du gène porteuse de l'anomalie génétique et une copie normale du gène.

La **queue poly(A)** est située à une des extrémités des ARN messagers. Constituée d'une succession de bases nucléotidiques de type adénine (A), elle joue un rôle dans la stabilisation et le transport du noyau vers le cytoplasme des ARN messagers.

Rôle des ARN messagers dans la synthèse des protéines





La **protéine PABPN1** joue un rôle dans la maturation et le transport du noyau de la cellule vers le *cytoplasme* des ARN messagers, qui, dans le cytoplasme, servent de guide - de patron - à la fabrication des protéines.

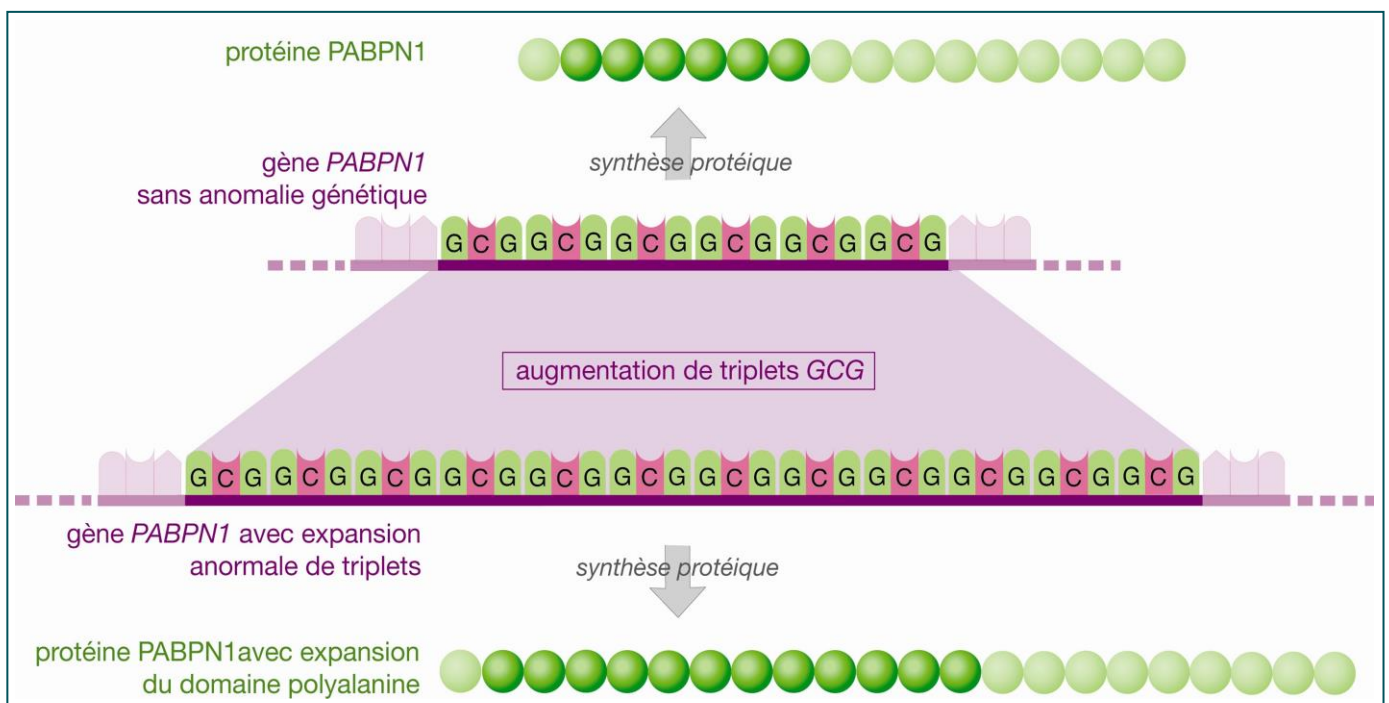
Une maladie à triplets

Habituellement, le gène *PABPN1* contient un domaine dans lequel est répétée 6 fois une petite séquence d'ADN de trois nucléotides GCG (triplet). Un nucléotide est l'unité de base de la molécule d'ADN : il en existe de 4 sortes différentes (A, T, G, C). À chaque combinaison de 3 nucléotides (triplet ou trinucleotide) dans le gène correspond un *acide aminé* dans la protéine. Le triplet GCG correspond à l'acide-aminé Alanine. La répétition de triplets GCG dans le gène *PABPN1* devient, dans la protéine PABPN1, une série de plusieurs alanines consécutives (appelée "domaine protéique polyalanine" ou plus simplement "domaine polyalanine").

Dans la dystrophie musculaire oculopharyngée, le nombre de triplets GCG dans le gène *PABPN1* est anormalement augmenté : il va de 7 à 14 (le plus souvent 9 triplets). Les chercheurs parlent "d'amplification" ou "d'expansion" de triplets.

L'augmentation du nombre de triplets GCG dans le gène *PABPN1* conduit à l'augmentation du nombre d'alanines consécutives (allongement du domaine polyalanine) dans la protéine PABPN1.

La présence de cette protéine PABPN1 anormale perturbe le fonctionnement de la cellule.



Dystrophie musculaire oculopharyngée : expansion de triplets GCG.

La dystrophie musculaire oculopharyngée est due à l'augmentation du nombre de répétitions (expansion) d'une petite séquence d'ADN, composée de 3 nucléotides GCG (triplet ou trinucleotide GCG) dans le gène *PABPN1*.

À chaque groupe de 3 nucléotides GCG sur le gène correspond un acide aminé alanine (en vert foncé) dans la protéine. Lorsque le triplet GCG est répété entre 7 et 14 fois, l'allongement de la chaîne d'alanine dans la protéine *PABPN1* affecte son activité et perturbe le fonctionnement de la cellule.



Où en est la recherche dans la dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP) ?

La recherche sur la DMOP bénéficie indirectement des avancées faites dans le domaine des maladies génétiques dues à des expansions instables (plus généralement appelées maladies à triplets) car il existe de grandes similitudes au niveau des mécanismes moléculaires en jeu.

Des agrégats caractéristiques de la maladie

Dans la DMOP, la protéine PABPN1 anormale s'accumule dans le noyau des cellules *musculaires squelettiques*, y entraînant la formation d'agrégats, aussi appelés **inclusions intranucléaires**.

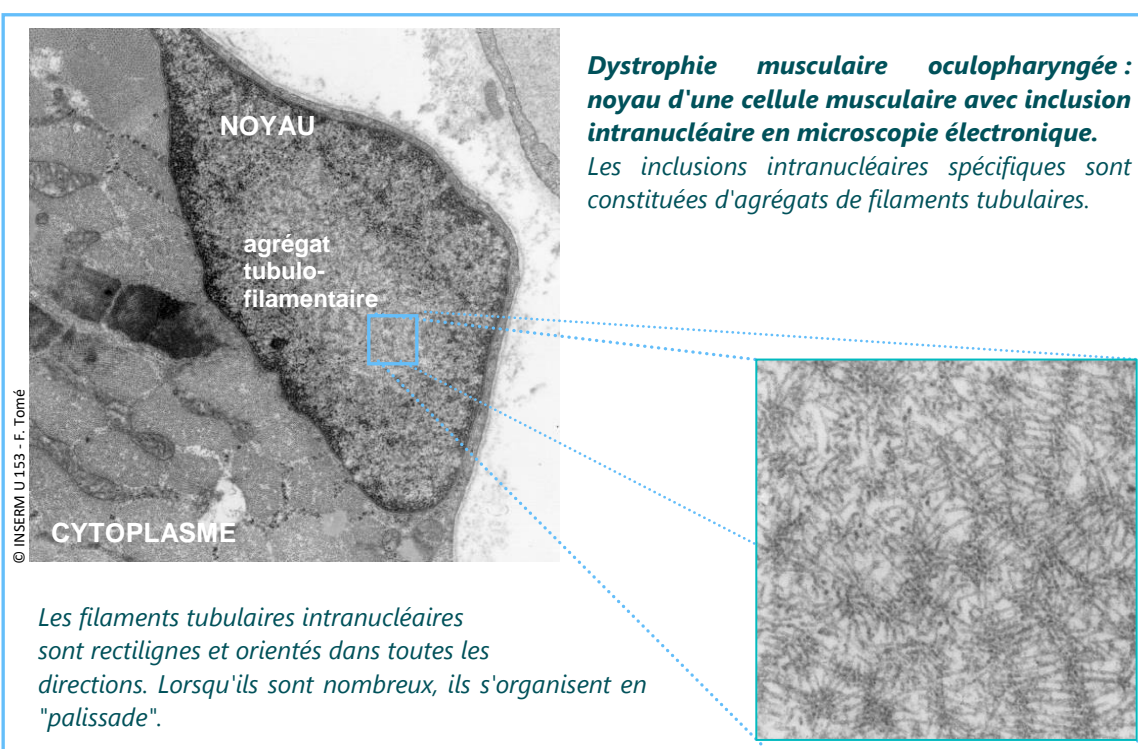
L'observation au microscope électronique de ces agrégats montre qu'ils sont constitués de filaments en forme de petits tubes (filaments tubulaires) très organisés.

Avant la découverte de l'anomalie génétique et la mise au point de tests génétiques, ces inclusions intranucléaires caractéristiques de la DMOP ont longtemps permis, grâce à leur structure particulière et spécifique, de confirmer le diagnostic de dystrophie musculaire oculopharyngée.

Dès leur découverte, les chercheurs ont supposé que ces agrégats jouaient un rôle toxique pour les cellules musculaires.

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



Ce que l'on ignore

Les mécanismes précis de la maladie sont mal connus. Les chercheurs n'ont pas encore découvert quels événements moléculaires se succèdent pour aboutir aux symptômes de la DMOP.

Plusieurs facteurs semblent être impliqués dans les mécanismes de survenue de la DMOP mais aucun consensus n'a pu être établi,



notamment en ce qui concerne le rôle exact des inclusions intranucléaires dans cette maladie.

- De nombreuses incertitudes demeurent sur ces agrégats : 2 à 15% des noyaux contiennent des agrégats, et ce, autant dans les muscles atteints que non atteints. Comment ces agrégats sont-ils formés ? Ont-ils réellement un rôle toxique ? Sont-ils une cause directe de la maladie ou une conséquence d'un autre mécanisme encore inconnu ? Les autres protéines piégées dans ces agrégats ont-elles un rôle dans l'apparition de la maladie ?

- Sur un autre plan, on ignore si l'atteinte des nerfs (neuropathie), observée chez quelques personnes atteintes de DMOP, est liée à l'anomalie génétique ou s'il s'agit d'une conséquence de la maladie ou de l'âge. La présence d'inclusions intranucléaires a été observée dans le tissu nerveux de certaines personnes atteintes de DMOP.

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 de d'étudier les mécanismes de la maladie ou de tester des traitements potentiels.

Les **mitochondries** sont les centrales énergétiques de la cellule puisque, grâce à la chaîne respiratoire, elles assurent la production de l'essentiel de l'énergie directement utilisable 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.

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.

Le **système CRISPR/Cas9** permet de réaliser des modifications dans le génome (méthode dite de « gene editing » ou édition du génome). Le principe consiste à cibler une séquence d'ADN ou un gène dans une cellule pour le modifier, le réparer, l'enlever...

Développer des modèles cellulaires et animaux

Pour étudier les mécanismes moléculaires et cellulaires en jeu dans la dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP) et tester de nouvelles pistes thérapeutiques, les chercheurs développent des *modèles cellulaires* et des *modèles animaux* qui reproduisent une ou plusieurs caractéristiques de la maladie (comme, par exemple, la présence d'inclusions intranucléaires ou les anomalies génétiques en cause).

Différents *modèles cellulaires* et animaux, incluant la souris (en 2004 et 2005), la mouche drosophile (en 2006) et le ver *C. elegans* (en 2008), ont été développés. Ces modèles surexpriment la forme anormale de la protéine PABPN1.

Les caractéristiques d'un modèle de souris de la DMOP surexprimant la forme anormale de la protéine PABPN1 ont été étudiées en détail par les chercheurs du réseau européen sur la DMOP (dont fait partie l'Institut de Myologie, Paris).

Cette souris présente des manifestations proches de celles observées dans la maladie humaine comme une faiblesse musculaire progressive, une atrophie musculaire et une fibrose. La surexpression de la protéine PABPN1 anormale dans les fibres musculaires conduit à d'importantes anomalies de fonctionnement des gènes. La faiblesse musculaire constatée pourrait résulter de plusieurs facteurs : réduction de la masse musculaire, dysfonctionnement musculaire dû à une fibrose accrue, anomalies *mitochondriales* et *stress oxydatif*.

En 2017, une équipe américaine a développé une souris modèle de DMOP en utilisant le *système CRISPR/Cas9*. Contrairement aux modèles animaux précédemment décrits, cette souris contient exactement la même anomalie que chez l'homme, qui entraîne une expansion de triplet dans son ADN et pas de surexpression de la protéine anormale. Cette souris permettra ainsi d'avoir un modèle plus fidèle pour étudier les mécanismes pathologiques de la maladie.



Des anticorps pour mieux détecter les formes anormales de PABPN1

La mise au point d'un anticorps dirigés contre les répétitions d'alanine permet de reconnaître spécifiquement les formes anormales de PABPN1. Il constitue un outil de recherche important qui permettra d'étudier plus en détail la localisation de PABPN1, des agrégats...

Mieux connaître le rôle de la protéine PABPN1

Les chercheurs s'efforcent de déterminer si la protéine PABPN1 possède des fonctions pas encore caractérisées. La protéine PABPN1 est présente dans toutes les cellules (elle est ubiquitaire) mais la maladie ne touche que certains muscles. La protéine pourrait donc y jouer un rôle spécifique.

Stabilisation et transport des ARN messagers

La queue poly(A) est une succession de bases nucléotidiques de type adénine (A), située à une des extrémités des *ARN messagers*. Elle joue un rôle dans la stabilisation des ARN messagers en empêchant leur dégradation. Elle est nécessaire au transport du noyau vers le cytoplasme.

- Un déficit en PABPN1 dans des cellules musculaires de souris entraîne un raccourcissement de la queue poly(A) des ARN messagers ainsi qu'une accumulation de ceux-ci dans le noyau des cellules, montrant ainsi le rôle essentiel de la protéine PABPN1 dans le transport des ARN messagers hors du noyau.

Maturation des ARN messagers

La protéine PABPN1 joue aussi un rôle dans les mécanismes d'ajout d'une queue poly(A) (polyadénylation) aux ARN messagers.

Ce mécanisme se déroule en deux étapes au niveau de sites spécifiques (sites de clivage et de polyadénylation) à l'extrémité de l'ARN messenger : dans un premier temps clivage et ensuite ajout de la queue polyA (maturation des ARN messagers).

Il existe plusieurs sites de clivage et de polyadénylation au sein d'un même ARN messenger.

- Il a été démontré que PABPN1 se fixe sur certains sites de clivage et de polyadénylation des ARN messagers empêchant ceux-ci d'être coupés. Un déficit en protéine PABPN1 entraîne donc une diminution de sa fixation sur ces sites de clivage et de polyadénylation et donc une augmentation de l'utilisation de ces sites ayant pour conséquence un raccourcissement des ARN messagers. Cet effet, observé dans un modèle cellulaire et un modèle de souris, reste maintenant à confirmer sur des échantillons de patients.

- Par ailleurs, la protéine PABPN1 est importante dans la détermination du site de clivage et de polyadénylation des ARN messagers. Lorsqu'elle est anormale, d'autres sites de clivage et de polyadénylation sont utilisés, conduisant dans les muscles DMOP de souris modèles à un dérèglement à grande échelle de *l'expression de gènes*.

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.

L'expression d'un gène 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.



*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.*

*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.*

Rôle dans l'apoptose

La protéine PABPN1 protège les cellules de la mort cellulaire par *apoptose*. Dans la DMOP, la PABPN1 anormale entraîne l'activation de l'apoptose.

Séquestration de protéines

Plusieurs molécules ont été démontrées comme étant séquestrées dans les agrégats de PABPN1 dont :

- La protéine PCOLCE, qui régule la formation du collagène dans la *matrice extracellulaire*, est retrouvée de façon anormale dans le noyau des cellules de personnes atteintes de DMOP. Elle serait séquestrée dans les agrégats et ne pourrait plus jouer son rôle dans la formation du tissu conjonctif musculaire qui entoure les fibres musculaires et dont la fonction est de les soutenir et de les protéger. Ce mécanisme pourrait en partie expliquer la présence de la fibrose dans les muscles des personnes atteintes de DMOP.
- La protéine HSP70, qui a un rôle dans la surveillance du bon repliement des protéines se retrouve également dans les agrégats nucléaires.
- Le pré-ARN messager de TNNT3 dont la forme définitive est altérée dans la DMOP (défaut d'épissage). Ce défaut entraîne la formation de différentes versions protéiques qui impactent la sensibilité du muscle au calcium.

Ces mécanismes de piégeage moléculaire pourraient expliquer en partie les défauts observés dans les muscles de personnes atteintes de DMOP.

- La protéine matrine 3 est une protéine nucléaire qui interagit avec PABPN1 dans les muscles de souris. Elle est impliquée dans la formation du tissu musculaire (myogénèse) et régule avec PABPN1 la maturation des ARN messager. La matrine 3 pourrait être séquestrée dans les agrégats nucléaires et, de ce fait, ne plus jouer son rôle.

Quantité de PABPN1 dans le muscle

Le niveau de PABPN1 est bien plus bas dans les muscles que dans les autres tissus de l'organisme. Cette donnée pourrait expliquer la spécificité d'atteinte musculaire.

- Des chercheurs néerlandais ont montré qu'une réduction de l'expression de PABPN1 dans le muscle tibial antérieur d'une souris entraîne son atrophie.
- Des chercheurs de l'Institut de Myologie (Paris) ont montré que son extinction totale dans le muscle de la souris entraîne une dégénérescence/régénération du muscle.

La DMOP pourrait résulter en partie d'une perte de fonction de PABPN1 (causée soit par une séquestration de la protéine dans les agrégats soit par la mutation elle-même qui rend la protéine non fonctionnelle).

Altération du couplage excitation-contraction

Pour mieux comprendre le rôle de PABPN1, des scientifiques ont comparé les effets de l'introduction d'une forme normale ou d'une forme anormale de PABPN1 dans des cultures de myotubes de souris, cellules musculaires comportant plusieurs noyaux alignés et qui se différencient ensuite en fibre musculaire. La forme anormale de PABPN1 entraîne une altération du couplage excitation-contraction et du développement des myotubes en culture.



Comprendre les mécanismes cellulaires de la maladie

Différents facteurs pourraient jouer un rôle dans les mécanismes de survenue de la dystrophie musculaire oculopharyngée :

- la présence des agrégats,
- la modification de l'expression de gènes,
- des anomalies du fonctionnement des mitochondries,
- l'altération du fonctionnement du protéasome,
- la fibrose,
- des anomalies de fabrication d'ARN messager.

Présence des agrégats

▪ Plusieurs données suggèrent que la **présence des agrégats** formés par la protéine PABPN1 anormale est néfaste pour les cellules. Cependant, les mécanismes de cette toxicité sont encore mal connus : on ne sait pas si c'est le volume des agrégats qui gêne le fonctionnement du noyau de la cellule ou si c'est le fait que les agrégats piègent des protéines et des ARN importants pour le fonctionnement de la cellule, autres que PABPN1.

Modification de l'expression de gènes

▪ L'expression de **nombreux gènes est modifiée** dans des modèles cellulaires de DMOP, en particulier certains gènes impliqués dans le fonctionnement du muscle et dans le stress cellulaire.

Anomalies de fonctionnement des mitochondries

▪ Le réseau européen qui travaille sur la DMOP a mis en évidence début 2015 des **anomalies du fonctionnement des mitochondries** dans des modèles de mouche (drosophile) et de souris : les ARN codant des protéines mitochondriales sont dérégulés à un stade précoce de l'évolution de la DMOP car leurs queues polyA sont plus courtes. Ces mêmes anomalies sont retrouvées chez les patients atteints de DMOP. Ces résultats ont été obtenus grâce au regroupement de données obtenues sur deux modèles de DMOP et sur des biopsies issues de patients : ceci montre la pertinence dans le cas de maladies rares de l'utilisation combinée de tout le matériel d'étude à disposition.

Altération du fonctionnement du protéasomes

▪ Une **altération du fonctionnement du protéasome**, le système de dégradation des protéines dans la cellule, a été observée dans des modèles de DMOP. Elle pourrait provoquer l'accumulation de protéines anormales dans la cellule et entraîner la mort de celle-ci.

Mécanisme de fibrose

▪ Les muscles atteints chez les patients DMOP présentent une importante **fibrose**. Cependant, les raisons de cette dérégulation restent à découvrir.

Anomalies de fabrication d'ARN messager

▪ Enfin, compte-tenu du rôle de la protéine PABPN1 (participe à la fabrication et au transport des ARN messagers ; protection contre la mort cellulaire par apoptose), le déficit en protéine PABPN1 "normale" pourrait provoquer des **anomalies dans la fabrication de certains ARN messagers** et participer au dysfonctionnement spécifique des cellules musculaires.



L'histoire naturelle de la DMOP

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 étude de la faiblesse musculaire et de l'évolution de la DMOP chez 13 patients symptomatiques aux Pays-Bas a montré que le premier symptôme était la chute de la paupière supérieure (ptosis), suivie par une faiblesse des muscles des membres. Les difficultés pour avaler (dysphagie) apparaît plus tard. Des troubles de la fonction respiratoire ont aussi été observés, mais il n'y avait pas d'atteinte cardiaque.

Cette étude souligne l'hétérogénéité des signes cliniques et suggère l'implication de facteurs environnementaux puisque classiquement en France la dysphagie apparaît avant la faiblesse des membres.

- Une étude de l'histoire naturelle de la DMOP est en préparation chez 60 personnes atteintes de DMOP âgées de plus de 18 ans. Elles seront suivies pendant 3 ans. Cette étude est menée par l'Université du Nouveau Mexique.

Une étude de corrélation génotype/phénotype

En 2016, une équipe française, soutenue par l'AFM-Téléthon, a réalisé une étude rétrospective sur une grande série de 354 personnes atteintes de DMOP, suivies de 1999 à 2014 en France.

Elle a ainsi montré qu'en moyenne plus le nombre des répétitions GCG du gène *PABPN1* est élevé, plus la maladie apparaît précocement. Si cette *corrélation génotype/phénotype* a été difficile à établir du fait de la rareté de la maladie, elle confirme l'importance du nombre de répétitions GCG du gène *PABPN1* dans l'étude des mécanismes physiopathologiques de la DMOP. Cependant, la grande variabilité des manifestations cliniques pour une même anomalie génétique ne permet pas de prédire l'évolution de la maladie pour une personne donnée.

Une atteinte spécifique de certains muscles

- En 2013, une équipe de l'Institut de Myologie a mis en évidence sur des biopsies musculaires de personnes atteintes de DMOP des atteintes tissulaires différentes selon les muscles.

Le muscle cricopharyngien, un muscle fortement touché par la DMOP, présente une fibrose et une atrophie marquées avec une forte présence de *cellules satellites*. En revanche, les muscles qui ne sont pas affectés par la DMOP ne présentent pas ces caractéristiques pathologiques.

Des pistes thérapeutiques

Les pistes thérapeutiques à l'étude dans la DMOP visent à corriger les mécanismes moléculaires à l'origine de la maladie.

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 et les manifestations d'une maladie génétique.

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



Des composés pharmacologiques ou biologiques

L'utilisation de composés pharmacologiques ou biologiques contre les agrégats semble protéger les cellules, même si le lien direct entre les agrégats et la mort cellulaire n'a pas pu être clairement établi :

- des **anticorps spécifiques de la protéine PABPN1** empêchent la formation des agrégats dans des modèles cellulaires et dans un modèle animal (comme la mouche drosophile) ;
- le **tréhalose** et la **doxycycline** réduisent l'importance des agrégats et en limiteraient la toxicité dans les modèles cellulaires et animaux de DMOP ; ils permettent aussi de retarder l'apparition des symptômes de souris modèles de DMOP ;
- le **sirtinol** protège contre la toxicité induite par la protéine PABPN1 anormale dans le ver *C. Elegans* modèle de la DMOP ;
- deux **molécules anti-prion** (le 6-aminophenanthridine et l'acétate de guanabenz) réduisent la toxicité des protéines PABPN1 anormales et la dégénérescence musculaire chez la drosophile ;
- la **cystamine** réduit la formation et la toxicité des agrégats, diminue l'*apoptose* et améliore la faiblesse musculaire dans une souris modèle de DMOP ; la cystamine inhibe la transglutaminase 2, dont l'activité est augmentée dans les muscles de souris atteintes de DMOP ;
- la réduction de l'apoptose observée par la surexpression de la protéine anti-apoptotique, **BCL2**, améliore les manifestations cliniques de la DMOP chez la souris modèle de DMOP.
- le **chlorure de lithium**, un agent utilisé dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires, réduit de façon importante l'apoptose de *myoblastes* de souris surexprimant la protéine PABPN1 anormale.
- l'**IFB-088** (ou **sephine 1**), une molécule qui intervient dans le contrôle du bon repliement de certaines protéines lors d'un stress (mécanique, thermique, oxydatif...), est à l'étude dans des modèles animaux atteints de DMOP. Ce candidat-médicament, développé par *Inflectis Bioscience*, a reçu la désignation de *médicament orphelin* par les autorités de santé américaine (*Food and drug administration* ou FDA) et européenne (Agence européenne des médicaments ou EMA). Le développement de ce candidat-médicament en préclinique est soutenu par l'AFM-Téléthon. L'IFB-088 a également montré des résultats positifs dans des modèles de souris atteintes d'une autre maladie neuromusculaire, la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

La thérapie génique

La thérapie génique consiste à remplacer au sein des cellules malades le gène défectueux par un gène thérapeutique transporté à l'aide d'un *vecteur* (vecteur viral, vecteur synthétique...).

- Une **double thérapie génique** consistant à administrer, à l'aide d'un vecteur, le gène codant un « ARN interférent », une molécule qui provoque la destruction de la protéine PABPN1, normale ou anormale, associée à une thérapie génique apportant, grâce à un deuxième vecteur, le gène *PABPN1* normal « modifié » (ce qui lui permet de produire une protéine PABPN1 qui résiste à la destruction par l'ARN interférent) à des souris modèles de DMOP entraîne une diminution considérable de la quantité d'agrégats dans les noyaux des cellules musculaires. Celle-ci s'accompagne d'une amélioration de la dégénérescence musculaire, une

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.

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

Un **médicament orphelin** est un médicament développé pour le traitement d'une maladie dite orpheline, c'est-à-dire une maladie rare.

Cette désignation s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait leur preuve d'efficacité) dans le but d'inciter les entreprises pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments à destination des patients atteints de maladies rares et laissées pour compte grâce à des mesures économiques et méthodologiques facilitant les différentes étapes du développement d'un médicament.

[WEB] www.eurordis.org/fr > Médicaments orphelins

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 ...).



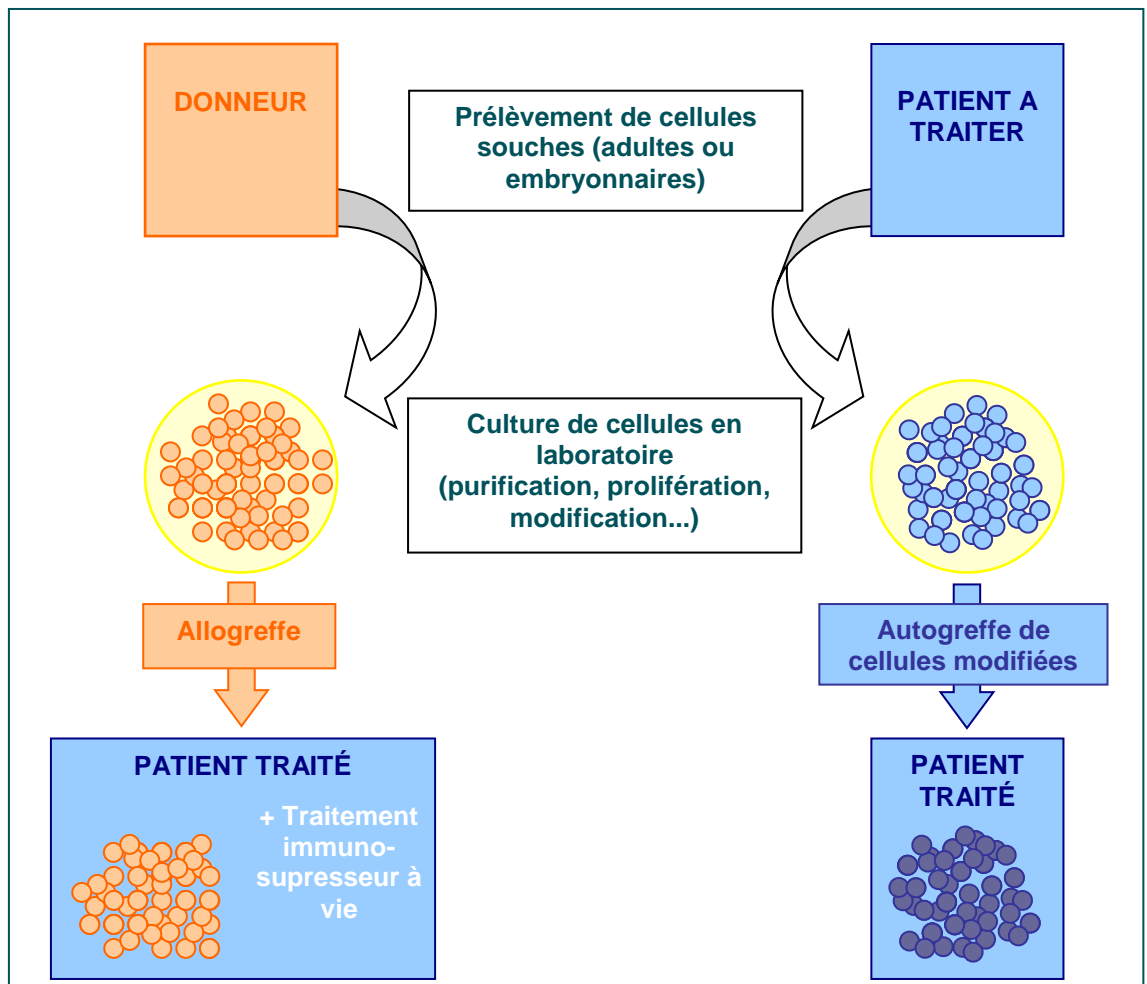
diminution de la fibrose musculaire, ainsi qu'une **augmentation de la force musculaire des souris**. Cette étude préclinique développée par une équipe de l'Institut de Myologie (Paris) en collaboration avec une équipe anglaise et la société australienne *Benitec Biopharma* a été soutenue par l'AFM-Téléthon.

- Début 2018, cette double thérapie génique a obtenu le statut de « médicament orphelin », par les autorités réglementaires américaines (FDA).
- Un essai de cette double thérapie génique mené par la société *Benitec Biopharma* est en préparation dans la DMOP.

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...).

La thérapie cellulaire à l'essai chez l'homme

La thérapie cellulaire a pour but de remplacer des cellules déficientes ou anormales par des **cellules souches**. Elle consiste à prélever des cellules soit chez le patient à traiter (autogreffe), soit chez un donneur (allogreffe). Ces cellules sont ensuite purifiées, modifiées le cas échéant, puis multipliées en laboratoire. Elles sont alors injectées dans l'organe à traiter de la personne malade.



La thérapie cellulaire est fondée sur l'utilisation de cellules souches vivantes.

Cette technique consiste à prélever ces cellules soit chez le patient à traiter (autogreffe), soit chez un donneur (allogreffe), à les purifier, les multiplier et éventuellement les modifier. Ces cellules seront ensuite réimplantées chez le malade pour remplacer des cellules déficientes ou disparues, du fait de la maladie.



Dans la dystrophie musculaire oculopharyngée, la thérapie cellulaire est destinée à **améliorer les difficultés à avaler (dysphagie)**.

- Un essai, réalisé en France à l'Hôpital Tenon (Investigateur principal : Pr Lacau St Guily et Pr Périé) et soutenu par l'AFM-Téléthon, a eu pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité sur la qualité de la déglutition, de l'injection, dans les muscles du pharynx, de myoblastes autologues (cellules "souches" musculaires issues d'un muscle cliniquement sain de la personne traitée) associée à une *myotomie cricopharyngée*.

- Des premiers résultats de cet essai réalisé chez 12 personnes atteintes de DMOP avec une dysfonction du sphincter supérieur de l'œsophage, ont montré une **bonne tolérance** et une innocuité de la procédure.

La **qualité de vie** a été également **améliorée**. Le maintien d'une bonne déglutition a été rapporté chez 10 des participants. De façon très intéressante, l'amélioration de la déglutition observée a été plus importante chez les patients ayant reçu une plus grande quantité de cellules lors de l'injection, suggérant fortement que la transplantation cellulaire participe directement à l'amélioration de la déglutition.

- Afin de mieux faire la part de la transplantation de myoblastes et de la myotomie crico-pharyngée, l'essai s'est poursuivi chez 16 autres patients avec une simplification de la procédure et l'inclusion de patients ayant déjà subi une myotomie cricopharyngée et à qui il est proposé une injection de myoblastes seule.

La **myotomie cricopharyngée** est une intervention chirurgicale bien codifiée qui consiste à inciser la musculature qui entoure la partie haute de l'œsophage et qui normalement s'ouvre au moment de la déglutition pour permettre le passage des aliments : le sphincter supérieur de l'œsophage. Cette intervention permet d'améliorer, souvent de façon spectaculaire, les difficultés de déglutition dans la DMOP. Cette amélioration se maintient le plus souvent, mais l'évolution de la maladie peut finir par en atténuer les effets.

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

Essai de phase I/II				
Évaluer les effets de l'injection de myoblastes autologues sains dans les muscles du pharynx associée à une myotomie du sphincter supérieur de l'œsophage (Promoteur : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé. Données en cours d'analyse	30 (18 à 75 ans)	France	2 ans	Avril 2004 – Octobre 2015

Le cabaletta à l'essai chez l'homme

Le cabaletta est une solution intraveineuse de tréhalose, une protéine chaperonne qui a pour rôle de stabiliser certaines protéines dans la cellule. Elle a montré son efficacité pour empêcher la formation d'agrégats protéiques dans des modèles animaux de DMOP.

Développée par la société *BioBlast Pharma*, elle est à l'essai chez l'homme.

Essai de phase II/III				
Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et l'efficacité d'une injection intraveineuse de cabaletta (Promoteur : BioBlast Pharma)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé. Données en cours d'analyse	25 (18 à 80 ans)	Canada, États-Unis, Israël	28 semaines	Février 2014 – Avril 2016

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



Extension de la phase II/III Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et l'efficacité d'une injection intraveineuse de cabaletta à plus long terme (Promoteur : BioBlast Pharma)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé. Essai en cours	9 (18 à 80 ans)	Canada, États-Unis, Israël	1 an	Janvier 2015 – Décembre 2017

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-telathon.fr > Voir toutes les Actus > Maladies



Comment est organisée la recherche dans la dystrophie musculaire oculopharyngée ?

La recherche sur la dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP) a beaucoup évolué depuis la découverte de l'anomalie génétique en cause en 1998 par les équipes de B. Brais et de G. Rouleau au Québec (Canada). Les deux équipes ont, par la suite, continué l'étude moléculaire de cette maladie qui est la myopathie la plus fréquente dans la province du Québec.

Un réseau européen

Un réseau européen a été créé en 2005 pour permettre un partage des données, des résultats et des réactifs nécessaires à l'étude la dystrophie musculaire oculopharyngée. Le réseau regroupe des équipes de France, d'Angleterre et des Pays-Bas.

- En particulier, ont contribué à ce réseau E. Wahle, qui a été le premier à décrire le rôle de la protéine PABPN1 dans la maturation des ARN messagers, et M. Carmo-Fonseca, qui a mis en évidence la présence de la protéine PABPN1 dans les inclusions observées sur les biopsies musculaires des personnes atteintes de DMOP.
- En Angleterre, DC. Rubinzstein a, pendant plusieurs années, utilisé son expertise dans la maladie de Huntington pour appliquer avec succès, ses découvertes à l'étude de la DMOP. Il est à l'origine d'un modèle de souris transgénique de la maladie qui permet de tester l'effet de molécules pharmacologiques sur les symptômes. G. Dickson contribue également aux avancées sur la DMOP et a notamment amorcé le développement de la stratégie de thérapie génique qui a démontré son efficacité dans ce même modèle murin de la maladie.
- En France, en plus de l'essai clinique mené par le Pr. J. Lacau Saint Guily et le Pr. S. Périé (greffe de myoblastes associée à une myotomie crico-pharyngée), plusieurs équipes (M. Simonelig à Montpellier, C. Trollet à Paris) travaillent sur des biopsies issues de personnes atteintes de DMOP, des souris et des mouches (drosophile) modèles de la maladie pour mieux comprendre les mécanismes pathologiques communs.

Des rencontres internationales

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

Le premier atelier de travail ENMC dédié à la dystrophie musculaire oculopharyngée et intitulé « *Avancées récentes dans la recherche sur la dystrophie musculaire oculopharyngée* » s'est tenu du 8 au 10 juin 2012 à Naarden (Pays-Bas) et a réuni 20 experts cliniciens ou scientifiques de cette maladie venus du Canada, du Danemark, des États-Unis, de France, des Pays-Bas et du Royaume-Uni.

Après avoir fait le point sur les avancées, les experts ont réfléchi à la façon de mettre en place des procédures standardisées de diagnostic et de prise

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



en charge, et d'organiser, compte tenu de la rareté de la maladie, le nécessaire effort international pour accélérer le transfert des avancées moléculaires vers la recherche clinique.

▪ Par ailleurs, la thématique de la dystrophie musculaire oculopharyngée est aussi régulièrement abordée dans les congrès internationaux consacrés aux maladies neuromusculaires ou aux maladies neurodégénératives à triplets (telles que la chorée de Huntington ou différentes formes d'ataxie).

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^e édition du congrès international de myologie organisé par l'AFM-Téléthon, a eu lieu à Lyon du 14 au 18 mars 2016.

Au cours de ce congrès, P. Klein de l'équipe de C. Trollet de l'Institut de Myologie (Paris) a reçu le prix de la meilleure présentation orale. Elle a concerné ses travaux sur les mécanismes moléculaires dérégulés dans la DMOP et sur le développement d'une stratégie de thérapie génique, pour lesquels il a également reçu en 2017 le prix pour les jeunes chercheurs de la *Bettencourt Schueller Fondation* et le prix Louis Forest de la Chancellerie des Universités de Paris.

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

WEB www.myology2016.org/fr/

▪ 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 15^e édition qui s'est tenue à Colmar du 22 au 24 novembre 2017 a été en grande partie consacrée aux techniques de séquençage de nouvelle génération. Les prochaines Journées annuelles de la SFM auront lieu à Brest du 21 et 23 novembre 2018.

WEB 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 dystrophie musculaire oculopharyngée pour continuer à étudier les différents mécanismes en jeu dans cette maladie.

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

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

Le don d'ADN (par une prise de sang), de peau ou de muscle (biopsie) à la recherche a un intérêt notamment pour que les chercheurs puissent étudier et mieux comprendre le rôle des agrégats et de la protéine PABPN1 anormale dans la survenue des manifestations de la dystrophie musculaire oculopharyngée.

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. 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 dystrophie musculaire oculopharyngée.

Le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires est structuré, depuis 2014, en une *filière 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.

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 filière de santé maladies rares neuromusculaires FILNEMUS

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

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



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.

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/Medecin/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/Guerir/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 > Recherche essais cliniques](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

Zoom sur... la dystrophie musculaire oculopharyngée

Le *Zoom sur... la dystrophie musculaire oculopharyngée* présente une information générale sur ce qui peut être fait sur les plans médical, psychologique, social et dans la vie quotidienne lorsque l'on a une dystrophie musculaire oculopharyngée.

Il est consultable et téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon :

WEB www.afm-telethon.fr > Maladies > Dystrophie musculaire oculopharyngée

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).

WEB www.afm-telethon.fr

• Site français consacré aux maladies rares et aux médicaments orphelins

WEB www.orphanet.fr

• Site de l'association Dystrophie musculaire Canada

WEB www.muscle.ca

• Site de la Muscular Dystrophy Association

WEB www.mda.org/ (en anglais, certaines publications sont disponibles en espagnol).



Glossaire

AAV (ADENO-ASSOCIATED VIRUS)

Le virus **AAV** (adeno-associated virus) peut infecter l'être humain, mais il ne provoque pas de maladie et n'entraîne qu'une réponse immunitaire de défense modérée de la part de l'organisme infecté. Une fois à l'intérieur des cellules, le virus AAV, comme tous les virus, incorpore ses gènes dans l'ensemble des gènes de la cellule infectée. 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, de 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 > 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

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 α 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 > 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

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.

CREATINE PHOSPHOKINASE, CPK (OU CREATINE 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

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

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**e 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 CH₃ 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

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

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

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 > 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, coulisent 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

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 démontrer 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

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 diminuent (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 GÉNIQUE

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.

TRANSGÈNE

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

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/

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.