



la recherche dans les MYOPATHIES MYOFIBRILLAIRES

Desminopathie

Myopathie avec surcharge en desmine

Myopathie avec déficit en filamine C

Myopathie avec déficit en α B-cristalline

Myopathie avec déficit en myotiline

Myopathie avec déficit en ZASP3

Myopathie avec déficit en BAG3

Myopathie avec surcharge protéique

Les myopathies myofibrillaires se caractérisent par une désorganisation du réseau de fibrilles (myofibrilles) qui permet aux cellules musculaires de se contracter et par une accumulation excessive de diverses protéines sous forme d'agrégats. Elles se manifestent par une perte de force musculaire prédominant aux extrémités des membres, lentement progressive et une atteinte cardiaque dans certaines formes.

Ce document présente une synthèse des connaissances médico-scientifiques dans les myopathies myofibrillaires : mécanismes en cause, études cliniques, pistes thérapeutiques, organisation de la recherche... Destiné aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, il est disponible auprès du Service Régional AFM-Téléthon de votre région et téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations dans les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans les myopathies myofibrillaires.

WEB www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > Myopathie myofibrillaire

Table des matières

RÉDACTION

▪ Myoinfo,

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

VALIDATION

▪ O. Agbulut, Université Pierre et
Marie Curie, Institut de Biologie
Paris Seine, UMR CNRS 8256,
Paris

Que sont les myopathies myofibrillaires ?	3
Le concept de myopathie myofibrillaire est récent.....	3
Les myopathies myofibrillaires se manifestent par une faiblesse musculaire et une atteinte cardiaque fréquente	3
À quoi les myopathies myofibrillaires sont-elles dues ?	5
Où en est la recherche dans les myopathies myofibrillaires ?	8
D'autres causes génétiques à découvrir	8
D'autres facteurs à identifier	8
Développer des outils de recherche.....	9
Rôle des protéines dans le mécanisme de survenue des myopathies myofibrillaires	10
Préciser le rôle pathologique des agrégats.....	11
Rôle des protéines chaperonnes et de l'autophagie dans myopathie myofibrillaire avec un déficit en filamine C	11
Rôle de l'autophagie dans myopathie myofibrillaire liée à BAG3	11
Une piste thérapeutique dans la desminopathie	12
Comment est organisée la recherche dans les myopathies myofibrillaires ?	13
Des rencontres internationales.....	13
En France.....	13
Des financements institutionnels et associatifs	14
Comment participer à la recherche clinique ?	15
Don d'ADN (par une prise de sang), de peau, de muscle	15
Grâce à un suivi par le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires.	15
Un peu d'histoire	17
Pour en savoir plus	19
Zooms sur... les myopathies myofibrillaires	19
Repères Savoir & Comprendre.....	19
Numéros de téléphone utiles	20
Sites internet.....	20
Glossaire	21



Que sont les myopathies myofibrillaires ?

Les myopathies myofibrillaires représentent un groupe de *maladies musculaires* très *rare*. Ce sont des maladies génétiques qui touchent essentiellement des personnes adultes. Elles peuvent se manifester de manières très différentes suivant les formes.

Si les différentes formes sont liées à des gènes différents, elles ont toutes en commun certaines caractéristiques observées au niveau des cellules musculaires :

- **désorganisation** du réseau de fibrilles (*myofibrilles*) qui permet aux cellules musculaires de se contracter ;
- **accumulation** excessive de diverses protéines sous forme d'agrégats.

Le concept de myopathie myofibrillaire est récent

Avant 1996, les médecins n'utilisaient pas le terme de "myopathie myofibrillaire". Les maladies que ce terme englobe aujourd'hui étaient classées sans plus de précision parmi les myopathies.

▪ C'est grâce aux progrès des techniques de génétique et d'observation au microscope que les médecins ont pu découvrir les caractéristiques communes à cet ensemble de maladies et créer le concept de myopathies myofibrillaires.

Il recouvre actuellement **6 types de déficits** moléculaires distincts connus :

- déficit primaire en **desmine**,
- déficit en **α B-cristalline**,
- déficit en **myotiline**,
- déficit en **protéine ZASP**,
- déficit en **filamine C**,
- déficit en **protéine BAG3**.

Les myopathies myofibrillaires se manifestent par une faiblesse musculaire et une atteinte cardiaque fréquente

L'atteinte musculaire est commune à l'ensemble des myopathies myofibrillaires mais elle peut se manifester différemment selon les formes.

Généralement, le manque de force s'installe progressivement, entre 20 et 40 ans, en particulier dans les déficits en desmine et en α B-cristalline.

Il peut se révéler plus tardivement, vers 50 ans ou plus, notamment dans les déficits en myotiline et en protéine ZASP.

Certaines études ont rapporté un début des troubles plus précoce, parfois même dans l'enfance dans le déficit en protéine BAG3.

▪ L'atteinte des *muscles squelettiques* est symétrique, touchant de façon similaire le côté droit et le côté gauche du corps. Elle est plus marquée aux extrémités des membres (*muscles distaux*), notamment au niveau des jambes.

▪ L'existence d'une atteinte du cœur est très fréquente dans les myopathies myofibrillaires, notamment dans les desminopathies, et nécessite une

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.

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

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

Atteinte musculaire distale

Les muscles distaux sont les muscles qui sont éloignés de l'axe du corps. Ils sont situés aux extrémités des membres : muscles des mains et des avant-bras pour les membres supérieurs, muscles des pieds et des jambes pour les membres inférieurs.

➤ [Le système musculaire squelettique](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.



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.

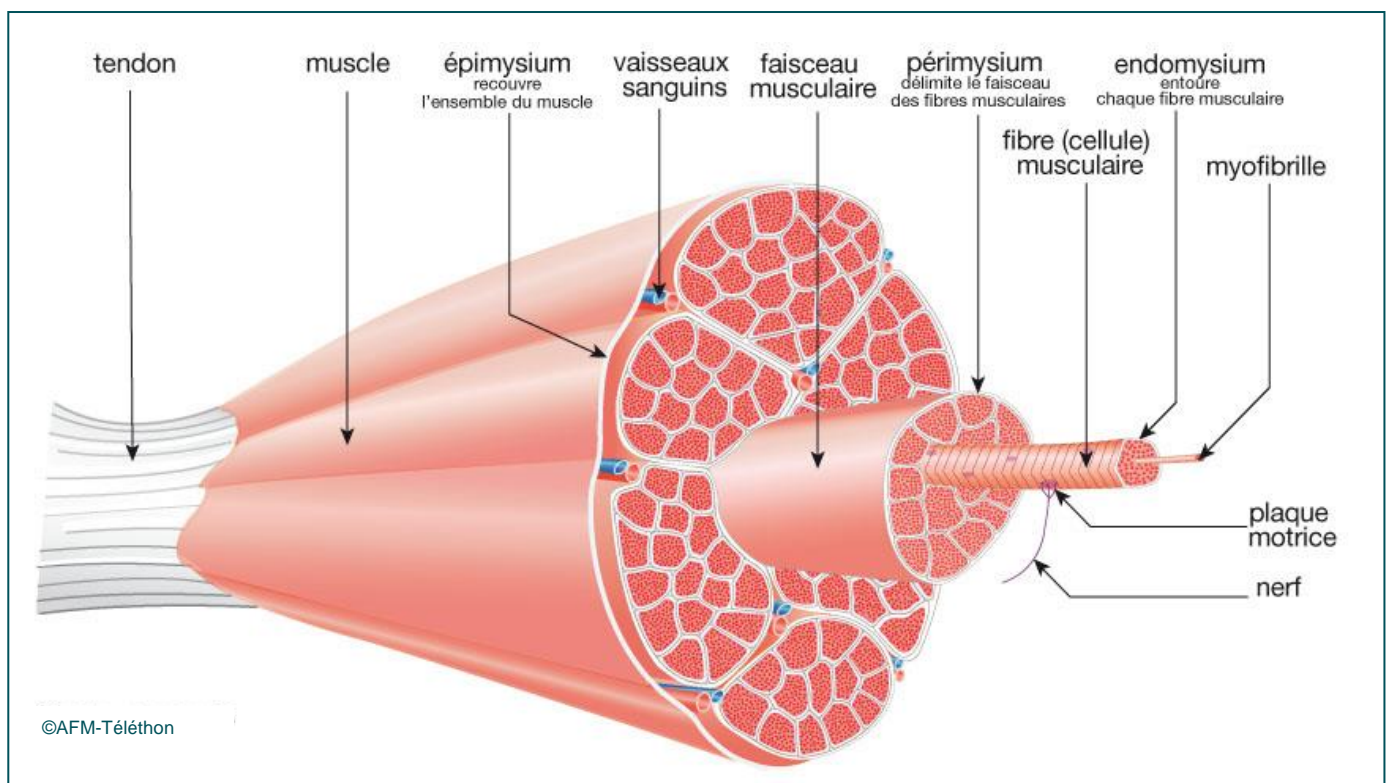
➤ [Le muscle squelettique](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

➤ [Organisation de la motricité](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

surveillance régulière (une fois par an) pour une éventuelle mise en route d'un traitement adapté.

- Le déficit en α B-cristalline est une forme de myopathie myofibrillaire qui s'accompagne parfois d'une cataracte précoce.
- Le déficit en protéine BAG3 a un début précoce et une sévérité plus marquée, notamment sur le plan respiratoire.
- Le déficit en protéine ZASP (zaspopathies) débute généralement tardivement et se manifeste par une atteinte des *muscles distaux*.

Pour environ la moitié des personnes atteintes de myopathie myofibrillaire, aucune anomalie génétique n'a pu être mise en évidence. Il y a donc d'autres anomalies génétiques en cause dans les myopathies myofibrillaires à découvrir.



Muscles et myofibrilles.

Les cellules musculaires (ou fibres musculaires) sont des longues cellules allongées. À l'intérieur de chacune de ces cellules, de fines structures allongées forment des petits filaments fins et longs qui sont disposés tout le long de la cellule, dans le sens de la longueur : les myofibrilles. C'est la contraction des myofibrilles qui permet au muscle de se contracter



À quoi les myopathies myofibrillaires sont-elles dues ?

Les myopathies myofibrillaires sont des *maladies d'origine génétique*. Elles sont liées à des anomalies de l'ADN lesquelles entraînent une anomalie d'une protéine spécifique : soit cette protéine est absente, soit elle ne peut pas fonctionner normalement.

Jusqu'à présent, **six protéines différentes** en cause dans les myopathies myofibrillaires ont été identifiées : **la desmine, l' α B-cristalline, la myotiline, ZASP, la filamine C et BAG3.**

Ces six protéines sont impliquées dans la structure, le maintien et le bon fonctionnement des myofibrilles et sont donc essentielles à la contraction musculaire.

La desmine

La desmine, codée par le **gène DES**, localisé sur le chromosome 2, est une protéine appartenant à la famille des filaments intermédiaires qui constituent un des éléments de l'armature des cellules qu'est le *cytosquelette*.

- Ce réseau de protéines filamenteuses donne sa forme aux cellules et est à l'origine de leurs mouvements. Les filaments intermédiaires jouent, en particulier, un rôle fondamental dans la solidité et la cohésion des cellules. Ils assurent la résistance de la fibre musculaire et lui confèrent une certaine élasticité lui permettant de se contracter et de se relâcher sans se rompre.
- La desmine relie les myofibrilles entre elles et les attachent à la membrane des cellules musculaires, protégeant l'intégrité de la membrane et la cohésion des myofibrilles lors des contractions et des étirements musculaires.

Plusieurs travaux montrent aussi que les filaments de desmine ont un rôle important dans le fonctionnement des mitochondries.

- La desmine est présente dans le muscle squelettique, le muscle cardiaque et le muscle lisse. En règle générale, s'il existe une anomalie du gène de la desmine, l'assemblage des filaments de desmine est perturbé et des agrégats protéiques localisés à l'intérieur des fibres musculaires, visibles sur la *biopsie musculaire*, se forment.
- De façon inattendue, une interaction essentielle entre la desmine et la myotubularine a été mise en évidence dans des cellules musculaires de souris ou humaines. La myotubularine est une protéine impliquée dans la myopathie congénitale myotubulaire. Elle joue un rôle dans un type de transport moléculaire interne à la cellule, appelé *trafic membranaire* ou *transport intracellulaire*.

L' α B-cristalline

L' α B-cristalline (alpha-B cristalline), codée par le **gène CRYAB**, localisé sur le chromosome 11, est une protéine nécessaire à la stabilisation de la desmine et à d'autres éléments du cytosquelette.

- L' α B-cristalline appartient à la famille des protéines chaperonnes. Les protéines chaperonnes sont des protéines qui participent à la fabrication des protéines en les aidant à acquérir leur forme. Elles ont aussi pour rôle de protéger les protéines des effets néfastes de différents types de stress (mécanique, thermique, oxydatif...) sur leur structure (et donc sur leur fonction).

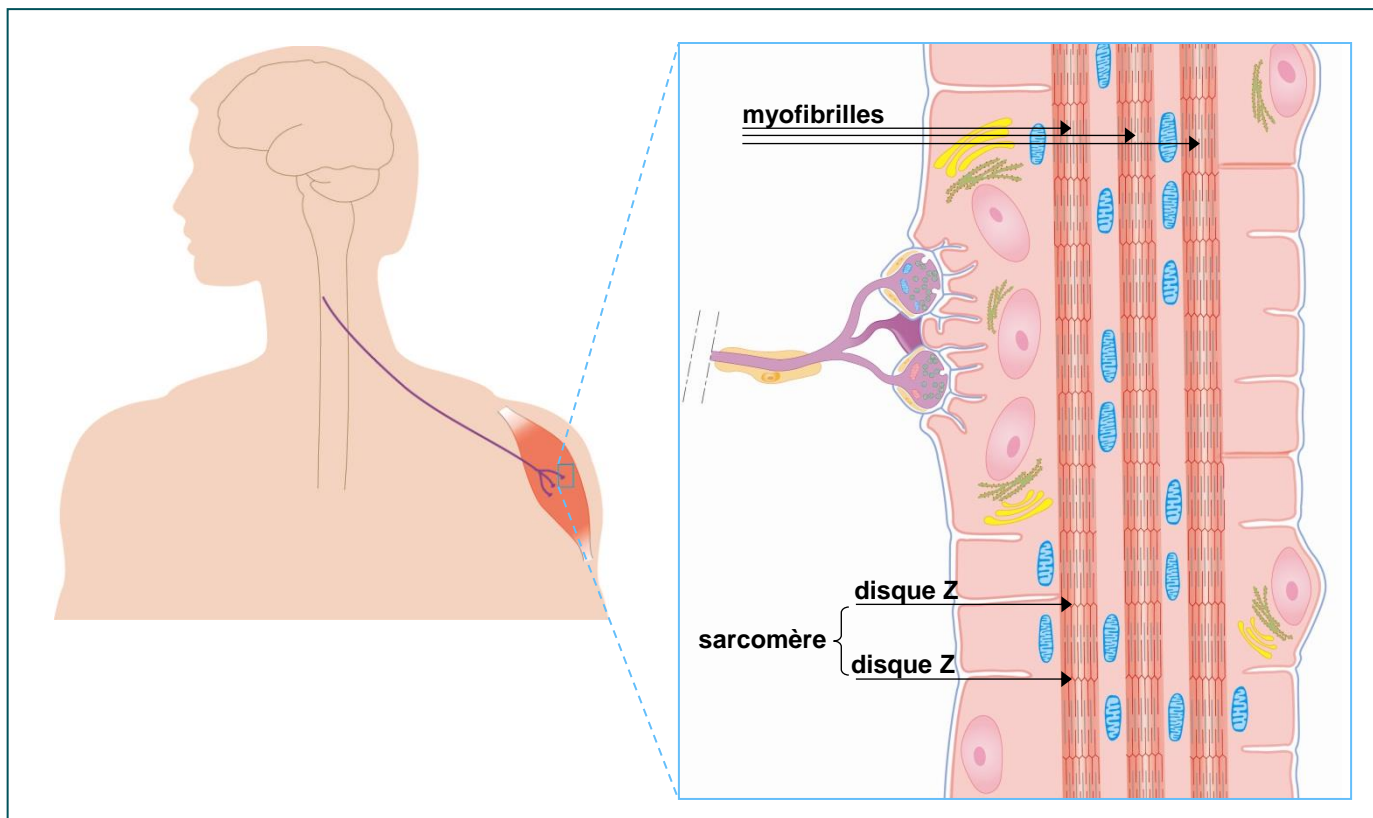
Les **maladies d'origine génétique** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes. Nous l'héritons de nos parents et nos enfants 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.

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.

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 détecter 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

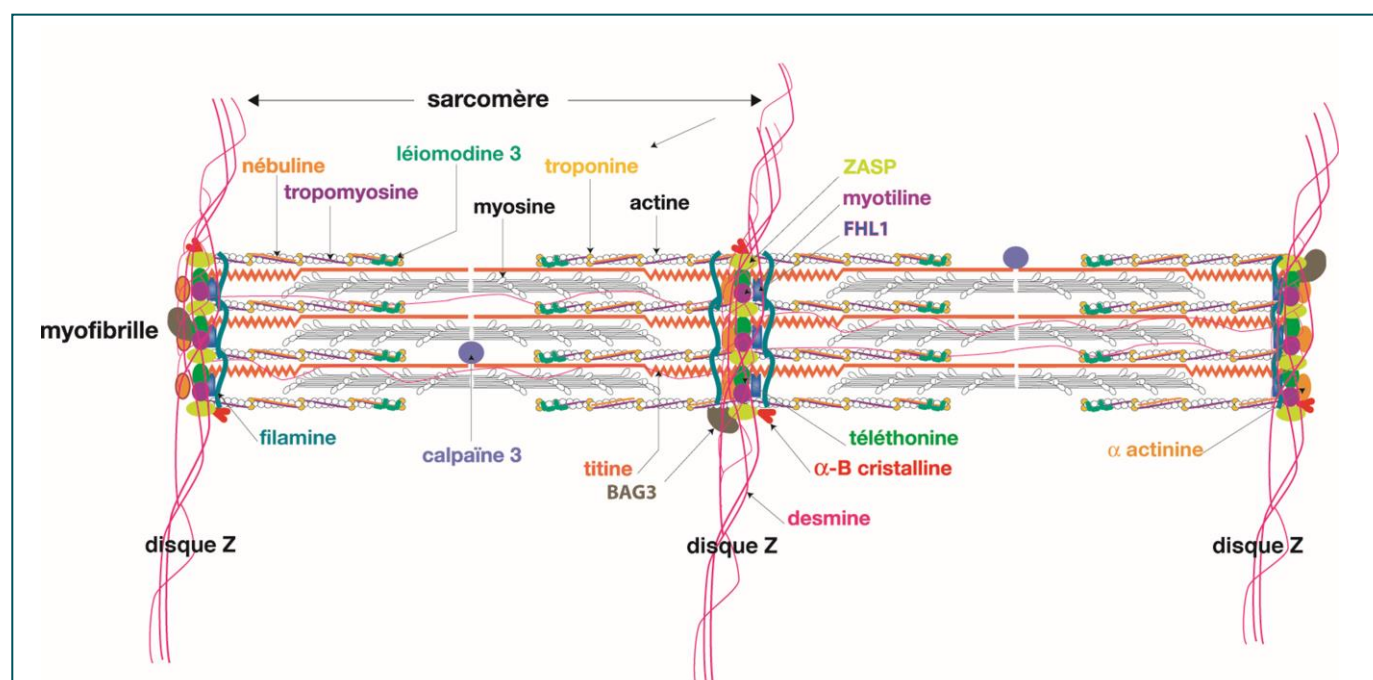
Le **transport intracellulaire** ou **trafic membranaire** est l'ensemble des mécanismes qui permettent à une cellule de faire circuler du matériel d'un compartiment cellulaire à un autre au moyen de petits sacs délimités par une membrane (vésicules).



Les myofibrilles sont constituées d'une succession de sarcomères

Les myofibrilles parcourent les cellules musculaires d'un bout à l'autre, dans le sens de la longueur. Elles sont divisées en petites unités contractiles, les sarcomères. Un sarcomère correspond à l'intervalle entre deux disques Z. A l'intérieur d'un sarcomère, les filaments épais de myosine et les filaments fins d'actine sont répartis de manière alternée.

Quand le muscle se contracte, ces filaments coulissent les uns sur les autres, la distance entre deux disques Z diminue. Le raccourcissement de tous les sarcomères fait que les cellules musculaires se contractent, entraînant la contraction de tout le muscle.



Plusieurs protéines du sarcomère sont impliquées dans les myopathies myofibrillaires.

Les six protéines (desmine, α B-cristalline, myotiline, ZASP, filamine C et BAG3) identifiées dans les myopathies myofibrillaires sont impliquées dans la structure, le maintien et le bon fonctionnement des myofibrilles.



- Les anomalies de l' α B-cristalline se traduisent souvent par des modifications d'interactions entre protéines chaperonnes conduisant à une perte de fonction plus ou moins importante de ces protéines et à la formation d'agrégats.
- L' α B-cristalline est aussi présente dans un des constituants de l'œil, le cristallin, ce qui expliquerait la présence d'une *cataracte* précoce chez certaines personnes atteintes d'alpha-B-cristallinopathie. Cependant, certaines anomalies du gène *CRYAB* ne conduisent pas à une cataracte.

Myotiline, ZASP, BAG3

La myotiline, ZASP et BAG3 interviennent au niveau d'une structure particulière de la myofibrille : le disque Z.

Répartis régulièrement le long de la myofibrille, les **disques Z** constituent des points d'attache pour les myofilaments qui forment la myofibrille : l'actine (filaments fins) et la myosine (filaments épais). Lors d'une contraction, ces filaments coulissent les uns sur les autres et l'intervalle entre deux disques Z, appelé sarcomère, diminue.

- La **myotiline**, codée par le **gène MYOT**, localisé sur le chromosome 5, est une protéine du disque Z impliquée dans l'assemblage des myofibrilles.
- La **protéine ZASP** (*Z-band alternatively spliced PDZ motif-containing protein*), codée par le **gène LDB3** (ou gène *ZASP*), localisé sur le chromosome 10, est une protéine du sarcomère impliquée dans la stabilité du disque Z.
- La **protéine BAG3**, codée par le **gène BAG3**, localisé sur le chromosome 10, est une protéine chaperonne liée au disque Z et jouant un rôle protecteur contre la mort cellulaire.

Elle interagit aussi directement avec les protéines α B-cristallines anormales. Cette interaction empêche la formation d'agrégat d' α B-cristallines et la mort cellulaire observées dans les myopathies myofibrillaires avec anomalies de l' α B-cristalline.

La filamine C

- La **filamine C**, codée par le **gène FLNC**, localisé sur le chromosome 7, est une protéine du cytosquelette impliquée dans l'organisation des filaments d'actine. La filamine C jouerait un rôle important dans la formation des myofibrilles.

La **cataracte** est une opacification progressive du cristallin (la lentille transparente située l'intérieur de l'œil), qui entraîne des troubles de la vision (baisse de la vue, sensation de flou, éblouissement ...).

Où en est la recherche dans les myopathies myofibrillaires ?

La recherche dans les myopathies myofibrillaires est à la fois **fondamentale** (identification des causes génétiques, des mécanismes moléculaires et cellulaires de chacune des différentes formes de myopathies myofibrillaires, caractérisation des agrégats protéiques observés avec la pathologie), **pré-clinique** (exploration de traitements potentiels sur des modèles biologiques), **clinique** (amélioration des procédures de diagnostic et de prise en charge).

- La multiplication des études cliniques a permis de mieux connaître les symptômes caractéristiques de chaque forme de myopathie myofibrillaire. Ces éléments cliniques associés aux données de la biopsie musculaire et de l'imagerie médicale (scanner, imagerie par résonance magnétique ou IRM) guident les médecins dans leur démarche diagnostique, les incitant à proposer en premier l'analyse d'un gène plutôt que d'un autre et à trouver ainsi plus rapidement le diagnostic génétique des personnes atteintes de myopathies myofibrillaires.
- Cette meilleure connaissance des manifestations en lien avec l'altération de tel ou tel gène permet de mieux cibler la prise en charge, par exemple en surveillant systématiquement dans les desminopathies la survenue d'une éventuelle atteinte cardiaque, pour la traiter le cas échéant. Cependant, les mécanismes cellulaires et moléculaires qui conduisent à ces maladies sont encore mal connus.

D'autres causes génétiques à découvrir

Malgré la découverte d'anomalies dans 6 gènes en cause dans les myopathies myofibrillaires, la moitié des personnes qui présentent des manifestations de myopathie myofibrillaire (d'après l'examen clinique et la biopsie musculaire) n'ont pas de diagnostic génétique. D'autres gènes impliqués dans ces maladies restent donc à identifier.

- En 2014, un consortium belgo-allemand fait état d'une étude génétique par séquençage à haut débit dans une population de 43 adultes atteints de myopathie myofibrillaire. L'anomalie génétique en cause a été identifiée dans seulement 37% des cas. Les anomalies de la desmine restaient la cause la plus fréquente.

D'autres facteurs à identifier

Des chercheurs étudient les facteurs qui interagissent avec les protéines en cause dans les myopathies myofibrillaires ou qui régulent leur fonction et qui pourraient être également impliqués dans le processus pathologique.

Rôle de l'environnement

Des chercheurs ont étudié l'effet de différents types de stress (oxydatif, thermique, mécanique) sur des modèles de cellules musculaires présentant différentes anomalies de la desmine. Ils ont montré que selon l'anomalie génétique en cause, il se forme des agrégats protéiques dans la cellule musculaire de taille plus ou moins importante, en réaction aux différents



types de stress. Un traitement préalable de ces cellules par la N-acétylcystéine, un antioxydant, limiterait fortement la formation d'agrégats.

Développer des outils de recherche

Des *modèles cellulaires* et *animaux* présentant un déficit dans chacune des protéines impliquées dans les myopathies myofibrillaires, ont été développés pour étudier les mécanismes moléculaires sous-jacents à ces pathologies.

- Des cellules cardiaques ou musculaires humaines ont été mises au point en laboratoire à partir des *cellules souches* de personnes atteintes de myopathie myofibrillaire. Ces modèles cellulaires sont particulièrement utiles pour identifier de nouveaux médicaments ou pour étudier les mécanismes impliqués dans ces pathologies.
- C'est grâce à aux souris modèles que l'on connaît mieux la fonction de chacune des protéines (desmine, α B-cristalline, myotiline, ZASP et filamine C...) dans le muscle et plus particulièrement leur rôle dans la structure et la stabilisation de disque Z.

- Des modèles de *poissons zèbres* dans les différentes formes de myopathie myofibrillaire ont été mis au point. Pour ce faire, les chercheurs ont utilisé des *oligonucléotides antisens* pour inactiver l'un des 6 gènes connus dans les myopathies myofibrillaires (les gènes *DES*, *CRYAB*, *BAG3*, *ZASP*, *MYOT* et *FLNC*). Chaque modèle ainsi développé reproduisait des caractéristiques cliniques de la myopathie myofibrillaire humaine : myopathie avec une altération sévère de la mobilité et une dégénérescence myofibrillaire et, pour certaines formes, une atteinte cardiaque.

Ces modèles représentent un bon outil pour étudier les anomalies de développement dans les différentes formes de myopathie myofibrillaire et identifier de molécules susceptibles de corriger ces anomalies.

Dans les α B-cristallinopathies

- Un modèle de myopathie myofibrillaire avec déficit en α B-cristalline chez une mouche drosophile présente des perturbations musculaires de type désorganisation des sarcomères et insertion musculaire anormale.
- Une souris modèle de myopathie myofibrillaire avec déficit en α B-cristalline reproduit quasiment à l'identique les signes de la maladie humaine, avec notamment une atteinte musculaire et une cataracte.

Dans la myopathie myofibrillaire liée à la filamine C

Un modèle cellulaire de myopathie myofibrillaire liée à la filamine C a été mis au point pour mieux comprendre le mécanisme impliqué dans le développement de cette maladie.

Dans les desminopathies

Des travaux sur un modèle cellulaire de desminopathie ont permis de mettre en évidence une altération des mécanismes de maturation du tissu musculaire (différenciation musculaire).

- Des modèles de souris ont été mis au point pour étudier les manifestations de la desminopathie et comprendre pourquoi elles sont plus ou moins marquées en fonction de l'anomalie du gène *DES* en cause.

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.

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.

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...).

WEB www.inserm.fr > Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie > Dossiers d'information > Cellules souches embryonnaires humaines

Le **poisson-zèbre** est un modèle animal couramment utilisé en laboratoire pour mieux comprendre la biologie du développement, la génétique, la formation des organes et le développement de maladies. Il présente de nombreux avantages tels qu'une petite taille, une reproduction très facile, un développement rapide et une peau translucide qui laisse voir les organes dans leurs moindres détails.

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 à un endroit précis l'ARN messenger (saut ou incorporation d'exon(s) en intervenant à l'étape de sa maturation (l'épissage).

L'anomalie R406W du gène de la desmine entraîne, dans les muscles des souris, une régénération musculaire plus importante que celle observée avec l'anomalie E413K. Cette régénération musculaire plus importante semble entraîner un essoufflement plus rapide de la machinerie musculaire. Ces résultats apportent un début d'explication au fait que les personnes atteintes de desminopathie ont des manifestations de la maladie plus ou moins sévères selon l'anomalie du gène de la desmine.

- De la même façon, des souris modèles de différentes formes de myopathies myofibrillaires vont être développées en ciblant plus spécifiquement les différentes anomalies dans un même gène, fournissant ainsi aux chercheurs des modèles plus pertinents pour les différentes formes de myopathies myofibrillaires.
- Pour mieux comprendre les problèmes cardiaques des desminopathies, des modèles de souris ont été réalisés en injectant dans le cœur des souris, différents gènes anormaux de la desmine. Les résultats obtenus confirment l'altération de la fonction cardiaque, consécutive à des anomalies dans le gène de la desmine. Actuellement, différentes pistes thérapeutiques ciblant majoritairement l'activité mitochondriale sont en cours d'évaluation.

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

- L'étude de *myoblastes* exprimant une desmine normale ou une desmine mutée a permis de montrer que le réseau de desmine dans la cellule est important pour sa rigidité et sa viscoélasticité. Quand le réseau de desmine est altéré par la formation d'agrégats induite par l'expression de desmine anormale, les myoblastes sont moins rigides (et plus « mous »).

Rôle des protéines dans le mécanisme de survenue des myopathies myofibrillaires

Si les principales fonctions des protéines en cause dans les myopathies myofibrillaires sont connues dans les cellules musculaires, leur rôle dans le mécanisme pathologique reste encore à découvrir.

- La **protéine ZASP** jouerait un rôle essentiel dans l'organisation des filaments d'actine : quand elle est anormale, les muscles de souris présentent une désorganisation des filaments d'actine et une rupture des disques Z, caractéristique de la myopathie myofibrillaire.
- La protéine ZASP forme également un triple complexe avec une protéine sensible à l'étirement musculaire, la protéine Ankrd2, et une protéine suppressive de tumeur, la protéine p53. Ce complexe régule l'expression de gènes et la différenciation musculaire. Certaines formes anormales de ZASP ne sont plus capables d'interagir avec Ankrd2, altérant la fonction de ce complexe régulateur.

- La **desmine** joue un rôle dans le bon fonctionnement des *mitochondries*, les centrales énergétiques de la cellule. Ses anomalies entraînent une perturbation des filaments intermédiaires qui serait à l'origine des altérations de nombre, de taille, de distribution et de fonction des mitochondries, observées dans des muscles de souris modèles de desminopathie .

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.

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.

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.



- La desmine participerait également à l'organisation et l'orientation du réseau de fibrilles (myofibrilles). Elle agirait également sur le nombre et la forme des noyaux, la rigidité des fibres musculaires...

Préciser le rôle pathologique des agrégats

L'accumulation de nombreuses protéines à l'intérieur de la cellule musculaire est l'une des principales caractéristiques des myopathies myofibrillaires. L'étude de modèles cellulaires et animaux a montré que cette accumulation de protéines se fait sous forme d'agrégats insolubles. La présence de ces agrégats semble jouer un rôle important dans la survenue de la maladie.

Ces agrégats renferment non seulement des protéines directement impliquées dans les myopathies myofibrillaires (desmine, α B-cristalline...), mais aussi d'autres protéines très diverses : protéines du *cytosquelette* et des myofibrilles, protéines du noyau, protéines chaperonnes, protéines du stress oxydatif, protéines du système de dégradation *protéasome-ubiquitine*...

La découverte des différentes protéines piégées dans les agrégats fournit de nombreuses pistes de travail aux chercheurs.

- Dans la myopathie myofibrillaire liée à la desmine, la présence d'agrégats protéiques dépend de l'anomalie génétique dans le gène *DES*. C'est pourquoi les chercheurs ont mis au point des modèles cellulaires et de souris présentant différentes anomalies de la desmine afin de voir les conséquences sur la formation des agrégats.

Rôle des protéines chaperonnes et de l'autophagie dans myopathie myofibrillaire avec un déficit en filamine C

Une modification de l'expression de *protéines chaperonnes* et de molécules intervenant dans le processus d'*autophagie* a été mise en évidence dans des muscles de personnes atteintes de myopathie myofibrillaire liée à la filamine C uniquement dans les fibres musculaires anormales contenant des agrégats de protéines mais pas dans les fibres musculaires voisines sans agrégat protéique.

- Une piste thérapeutique pourrait consister à corriger la modification d'expression des protéines chaperonnes dans le but d'empêcher la formation des agrégats protéiques, afin de ralentir l'évolution de la maladie.

- Dans des modèles de poissons zèbres atteints de myopathie myofibrillaire liée à la filamine C, l'autophagie est altérée sans que l'on connaisse le rôle exact de la filamine C dans le phénomène d'autophagie.

Rôle de l'autophagie dans myopathie myofibrillaire liée à BAG3

Une analyse a été réalisée chez un patient atteint de myopathie myofibrillaire liée à BAG3 (anomalie BAG3-Pro209Leu) sévère et présentant une cardiomyopathie ayant donné lieu à une transplantation cardiaque. Cette étude a mis en évidence sur le tissu cardiaque explanté une altération de l'autophagie. Les auteurs soulignent le rôle pathologique dans la

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.

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).

La structure des protéines est 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.

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

cardiomyopathie de cette altération de l'autophagie qui pourrait avoir des implications dans la mise en place de futurs essais cliniques.

Une piste thérapeutique dans la desminopathie

Dans le but de restaurer l'expression de la desmine, une piste thérapeutique consiste à apporter, par thérapie génique, le gène codant la desmine à l'aide d'un virus adéno-associé.

Cette approche a été étudiée dans un modèle de souris atteinte de desminopathie. Les résultats ont montré qu'en plus de restaurer, de façon partielle, l'expression de la desmine, cette approche permet d'améliorer l'atteinte cardiaque des souris.

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.

▪ En 2015, une équipe a mis en évidence dans des modèles cellulaires de desminopathie les effets bénéfiques de 3 traitements correspondant à un *antioxydant*, à un inhibiteur d'une voie de signalisation (la voie de Rac1, impliquée dans plusieurs processus cellulaires) et à un stimulant de l'autophagie. Chacun de ces traitements réduit les agrégats de protéine. L'association de deux ou trois de ces traitements s'avère encore plus efficace.

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

WEB www.afm-telethon.fr > Voir toutes les Actus > Maladies



Comment est organisée la recherche dans les myopathies myofibrillaires ?

Les myopathies myofibrillaires suscitent un intérêt grandissant parmi les médecins et chercheurs impliqués dans les maladies neuromusculaires de l'adulte, alors même qu'il y a une vingtaine d'années, on ne connaissait pratiquement rien à leur sujet (elles n'étaient d'ailleurs pas individualisées comme telles mais classées avec d'autres maladies).

L'étude des mécanismes biologiques en cause dans ces maladies permet notamment de mieux comprendre le fonctionnement de la cellule musculaire, en particulier celui des *filaments intermédiaires* et leurs interactions avec l'appareil contractile (*sarcomère*) des myofibrilles.

- Ce travail bénéficie aussi des avancées faites dans les autres pathologies, pas nécessairement musculaires, où l'on observe aussi une accumulation d'agrégats protéiques anormaux et un dysfonctionnement des filaments intermédiaires. Ceci concerne notamment certaines formes de maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, ou bien encore la maladie d'Alexander et certaines myosites à inclusions.
- A ce jour, les équipes les plus impliquées dans les myopathies myofibrillaires sont en France (A.Béhin, N.Romero, K.Wahbi... à l'Institut de Myologie de Paris, P.Vicart et O.Agbulut à Paris et E.Campana-Salort à Marseille), en Allemagne (H. Goebel, R. Schröder, M.Walter), en Espagne (M. Olivé), en Finlande (B. Udd, O. Carpen), en Suisse (D.Fischer) et aux États-Unis (L. Goldfarb, A. Engel) pour ne citer que les principaux.

Des rencontres internationales

- La thématique des myopathies myofibrillaires est régulièrement abordée dans les congrès internationaux plus « généralistes » (congrès nationaux ou internationaux de génétique ou dans les maladies neuromusculaires, congrès scientifiques AFM-Téléthon...).
- Le *European Neuromuscular Center (ENMC)* a joué ces dernières années un rôle incitateur majeur en accueillant à intervalles réguliers les séminaires de travail du consortium international animé par H. Goebel et M. Fardeau autour des myopathies avec surcharge en desmine.

Un atelier de travail ENMC consacré aux myopathies distales et dirigé par B. Udd, s'est également intéressé aux myopathies myofibrillaires dès lors que certaines de ces pathologies étaient liées à des gènes impliqués aussi dans les myopathies distales.

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. La prochaine édition de *Myology* se déroulera en 2019 à Bordeaux.

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.

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

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



Des financements institutionnels et associatifs

▪ Plusieurs projets de recherche sont financés dans le domaine des myopathies myofibrillaires que ce soit par des agences nationales de la recherche (Agence Nationale de la Recherche en France, *Medical Research Council* au Royaume-Uni ou *National Institutes of Health* aux États-Unis) ou par des associations (AFM-Téléthon, *Muscular Dystrophy Association*...).

WEB <http://mda.org/>

WEB <http://www.cmtausa.org/>



Comment participer à la recherche clinique ?

Dans l'état actuel des connaissances, les chercheurs ont surtout besoin d'ADN, de cellules et d'échantillons de muscles prélevés chez des personnes atteintes de myopathie myofibrillaire pour continuer à étudier les différents mécanismes en jeu dans ces maladies. Les fragments de peau, voire de cristallin (à la suite d'une opération chirurgicale de la cataracte), peuvent également s'avérer utiles.

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

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

Faire un don de tissu en pratique

A l'occasion d'une intervention chirurgicale dont vous avez besoin ou lors d'une biopsie, vous pouvez, si vous le souhaitez profiter de cette occasion pour faire don de tissu à Myobank AFM-Téléthon / Institut de Myologie. Pour ce faire, parlez-en à votre chirurgien, et celui-ci, ou vous-même, informe Myobank par téléphone au 01 42 17 74 63 / 01 42 17 75 06 ou par e-mail à l'adresse myobank-afm@institut-myologie.org. 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 la base de données de patients atteints de myopathie myofibrillaire.

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/ >
[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
>> [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](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



Un peu d'histoire

L'introduction du concept de myopathie myofibrillaire est le fruit de la conjonction de deux faits marquants en pathologie neuromusculaire : le développement de la microscopie électronique et des techniques d'observation et d'analyse des échantillons musculaires d'une part, et les progrès, parfois fulgurants, effectués dans l'identification des gènes des maladies neuromusculaires d'autre part.

Pour autant, une grande confusion et des différences d'appréciation entre experts ont longtemps marqué ce groupe de pathologies.

- Les spécialistes de pathologie neuromusculaire ont, dès les années 1970, décrit des myopathies, sans grande spécificité clinique et souvent étiquetées "myopathies congénitales", mais présentant des anomalies importantes au niveau du réseau de myofibrilles de la fibre musculaire. Selon le type de lésion, leur forme et leur topographie, on a vu ainsi apparaître des articles décrivant de nouvelles maladies (articles princeps) : myopathie à corps cytoplasmique, myopathie à corps sphéroïdes, myopathie granulo-filamentaire... Certaines d'entre elles avaient un caractère familial, le plus souvent sur un mode autosomique dominant.

- M. Fardeau a décrit en 1978 une grande famille dans l'Orne où existait clairement un excès de desmine au niveau des fibres musculaires. Des descriptions similaires ont rapidement suivi dans la littérature.

- Un certain nombre des myopathies décrites initialement comme congénitales ou distales présentaient, elles aussi, un excès de desmine et la question s'est rapidement posée de savoir si tout ceci pouvait rentrer dans le même *cadre nosologique*.

- Les manifestations de ces maladies étant parfois fort éloignées les unes des autres, on a préféré utiliser le terme, plus descriptif mais aussi globalisant de myopathie avec surcharge en desmine ou **desminopathie**.

- Le terme de **myopathie myofibrillaire** a été forgé dans les années 1990 par A. Engel et ses élèves à la Mayo Clinic de Rochester, Minnesota (États-Unis). La publication en 1996 d'un article de Nakano, appartenant à la même équipe, marque l'avènement "officiel" du concept.

- C'est finalement la découverte de gènes responsables de myopathies de ce groupe qui a fait évoluer la classification et la terminologie.

La recherche a longtemps buté sur la rareté de ces affections et sur la grande diversité des manifestations de ces maladies d'une personne à une autre.

En 1998, le premier gène de myopathie myofibrillaire a été identifié par une équipe française (P. Vicart et D. Paulin) dans la grande famille décrite par M. Fardeau et ses collaborateurs. Il s'agit alors d'une technique classique de clonage positionnel.

Suit, à quelques mois d'intervalle, et grâce à une approche de type gène candidat, la découverte des premières anomalies dans le gène codant la desmine (1998).

Les autres gènes de myopathie myofibrillaire mettront un peu plus de temps à être identifiés et feront aussi appel à des techniques de gènes

Un **cadre nosologique** permet de définir un ensemble de maladies présentant des caractéristiques communes.

La **nosologie** est une branche de la médecine qui classe les maladies en fonction de leurs caractéristiques.

candidats : celui de la myotiline en 2004 ; celui de ZASP et celui de la filamine C (tous deux en 2005), celui de la protéine BAG 3 en 2008.

- Il est intéressant de noter qu'avec la possibilité de tester ces nouveaux gènes de maladies neuromusculaires, d'autres myopathies ont pu être reclassées. Ainsi le syndrome de Stark-Kaeser, longtemps considéré comme une variante d'amyotrophie spinale de l'adulte à transmission autosomique dominante, peut être dû à une anomalie du gène codant la desmine.
 - Une autre myopathie, distale cette fois-ci, la myopathie dite de Markesbery-Griggs, a été élucidée au niveau moléculaire puisqu'une anomalie du gène *ZASP* a été identifiée dans la famille décrite au début des années 70 par Markesbery et Griggs.
 - Une autre forme de myopathie, appartenant aux syndromes scapulo-péroniers, a, aussi, été mise en rapport avec ce même gène *ZASP*.
- Ce travail d'inventaire et de reclassement ne fait sans doute que commencer.



Pour en savoir plus

Zooms sur... les myopathies myofibrillaires

▪ Le *Zoom sur... le diagnostic des myopathies myofibrillaires* présente les différentes étapes qui permettent d'aboutir au diagnostic de myopathie myofibrillaire. Il aborde aussi les aspects psychologiques et émotionnels liés à l'annonce d'un diagnostic de myopathie myofibrillaire.

Il est consultable et téléchargeable à partir de Myobase, le portail documentaire dédié aux maladies neuromusculaires, édité par l'AFM-Téléthon :

WEB www.myobase.org > Publications AFM-Téléthon > Myopathie myofibrillaire

▪ Le *Zoom sur... la prise en charge des myopathies myofibrillaires* 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 myopathie myofibrillaire.

Il est consultable et téléchargeable à partir de Myobase, le portail documentaire dédié aux maladies neuromusculaires, édité par l'AFM-Téléthon :

WEB www.myobase.org > Publications AFM-Téléthon > Myopathie myofibrillaire

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>


- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• 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 | <ul style="list-style-type: none">• 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, et du fait de leur spécificité moléculaire, les anticorps sont utilisés pour détecter la présence ou l'absence de certaines protéines sur des échantillons de tissu.

ANTIGÈNE

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

ANTIOXYDANTS

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

WEB www.myobase.org > 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.

CRÉATINE PHOSPHOKINASE, CPK (OU CRÉATINE KINASE, CK)

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

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

CRIBLAGE

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

CULTURE DE CELLULES

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

CURE CMD

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

traitements pour les dystrophies musculaires congénitales.

WEB www.curecmd.org

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, répllication 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 messenger (un peu comme une photocopie de la région d'ADN qui porte le gène). Dans la seconde étape, l'épissage, l'ARN messenger est "épissé" : certaines parties sont coupées et les morceaux restants sont réunis en un seul brin d'ARN messenger 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](http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118)

IN VIVO

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

INCIDENCE

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

INCLUSIONS

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

INFLAMMATION

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

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

INTEGRINES

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

JONCTION NEUROMUSCULAIRE

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

LAME BASALE

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

LAMININES

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

LOCUS GENETIQUE

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

LOIS DE BIOETHIQUE

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



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

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

WEB www.legifrance.gouv.fr

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, coulissent les uns par rapport aux autres et la cellule se raccourcit.

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

MYOLOGIE

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

NECROSE

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

NEOMUTATION

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

NMD-CHIP

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

WEB www.nmd-chip.eu

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 diminue (par un raccourcissement des sarcomères).
 >> Le muscle squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

SUREXPRIMER

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

SYMPTOMATIQUE

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

SYMPTOME

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

SYSTEME NERVEUX CENTRAL

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

SYSTEMIQUE (VOIE SYSTEMIQUE, ADMINISTRATION SYSTEMIQUE)

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

TEST GENETIQUE

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

TESTING MUSCULAIRE MANUEL

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

TESTING MUSCULAIRE QUANTIFIE

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



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

TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES

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

THERAPIE GENIQUE

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

THERAPIE CELLULAIRE

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

TRAFIC MEMBRANAIRE

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

TRANSDUCTION

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

TRANSGENE

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

TRANSLATIONNELLE

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

TRANSLECTURE

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

TREAT-NMD

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

pratiques de soins des personnes atteintes de maladie neuromusculaire dans le monde.

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

VECTEUR

Un **vecteur** est un système permettant le transfert de gènes 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 ...).

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.