2014-2015

SAVOIR & COMPRENDRE
ZOOM SUR...

la recherche dans les DYSTROPHIES MUSCULAIRES D'EMERY-DREIFUSS

DMED autosomique dominante (EMD2)
DMED autosomique récessive (EMD3)
DMED liée à l'X
Atrophie scapulo-ilio-péronière avec cardiopathie
Dystrophie musculaire avec rétractions précoces et cardiomyopathie
Dystrophie musculaire autosomique dominante de Hauptmann-Thannhauser
Emery-Dreifuss muscular dystrophy

Les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss sont des maladies neuromusculaires rares qui se manifestent par des rétractions musculo-tendineuses (raccourcissement et perte d'élasticité des muscles et de leurs tendons) et une cardiomyopathie, qui peut être très sévère en l'absence de traitement. L'anomalie moléculaire en cause se situe au niveau de la membrane des noyaux des cellules musculaires.

Ce document présente une synthèse des connaissances médico-scientifiques dans la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss : mécanismes en cause, études cliniques, pistes thérapeutiques, organisation de la recherche... Destiné aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, il est disponible auprès du Service Régional AFM-Téléthon de votre région et téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations dans les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss : **WEB** www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss.

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR

Table des matières

RÉDACTION
• Myoinfo, Département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM-Téléthon (Évry).

VALIDATION
• Dr. Gisèle Bonne
Institut de Myologie, Bâtiment Babinski, 75013 Paris
• Dr Rabah Ben Yaou,
Institut de Myologie, Bâtiment Babinski, 75013 Paris

Que sont les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss ? 3

À quoi les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss est-elle due? 5
Des anomalies dans le gène *LMNA* 5
Des anomalies dans les gènes *EMD* et *FHL1* 6

Où en est la recherche dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss ? 8
Des bases de données pour mieux connaître les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss. 8
Développer les outils pour la recherche 10
Plusieurs hypothèses de mécanismes pathologiques 10
D'autres protéines impliquées 12
Des gènes modificateurs 14
Une spécificité tissulaire des dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss inexpliquée 14
Des anomalies de fonctionnement des micro-ARN 15
Des outils diagnostiques plus performants 15
Des marqueurs biologiques de l'atteinte cardiaque 16
Des facteurs de risque cardiovasculaire 16
Explorer de nouvelles pistes thérapeutiques 16

Comment est organisée la recherche dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss ? 18
Des rencontres internationales 18
En France 18
Des financements institutionnels et associatifs 19

Comment participer à la recherche clinique ? 20
Don d'ADN (par une prise de sang), de peau, de muscle 20
Grâce à un suivi par le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires. 20

Pour en savoir plus 22
Avancées dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss 22
Zoom sur... les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss 22
Repères Savoir & Comprendre 22
Numéros de téléphone utiles 23
Sites internet 23

Glossaire 24

Que sont les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss ?

Les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss (DMED) sont des *maladies* musculaires *rares*, débutant dans l'enfance ou l'adolescence et qui n'évoluent que lentement.

*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.*

▪ Elles se manifestent par des rétractions musculaires des coudes, des tendons d'Achille et de la nuque, qui peuvent limiter certains mouvements, voire les rendre impossibles : déplier complètement les coudes, marcher les pieds à plat (sans talon) et pencher la tête en avant.
▪ Une certaine faiblesse musculaire au niveau des bras et des jambes peut entraîner des difficultés pour lever les bras en l'air, porter les objets lourds, et une tendance à trébucher sur les reliefs du sol. Par la suite, surviennent des difficultés pour monter les escaliers et pour se relever d'un siège bas.
▪ L'existence d'une atteinte du cœur est très fréquente dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss, même en l'absence de signes d'atteinte musculaire. Des bilans systématiques et réguliers en cardiologie sont indispensables afin de dépister précocement cette atteinte cardiaque, pour laquelle il existe un traitement efficace.
▪ La prise en charge médicale (*kinésithérapie*, appareillage et parfois chirurgie orthopédique, surveillance cardiologique, *pace-maker* et/ou traitement médicamenteux, voire transplantation cardiaque) vise essentiellement à prévenir les complications de l'atteinte musculaire, notamment orthopédiques et cardiaques, et à améliorer le confort et la durée de vie des personnes atteintes de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss.

▪ Les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss sont des *maladies d'origine génétiques*. Selon le mode de transmission génétique de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, on distingue 3 formes de la maladie.
Les deux formes principales sont
- la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss *récessive* liée au *chromosome* X (ou DMED-RLX), qui ne se manifeste que chez les hommes qui ont une anomalie génétique sur leur chromosome X. Les femmes qui ont une anomalie génétique sur un de leurs chromosomes X ne développent aucun signe de la maladie, mais ce chromosome X avec anomalie peut se transmettre à leur descendance ;
- la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss *autosomique dominante* (ou DMED-AD), qui est héritée d'un des parents lui-même atteint et qui peut se manifester chez les hommes et chez les femmes.
Il existe aussi une forme très rare : la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss à transmission *autosomique récessive* (DMED-AR), qui est héritée des deux parents eux-mêmes indemnes de la maladie.

*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.*

L'AFM-Téléthon une association engagée dans le combat contre la maladie neuromusculaire
En France, l'AFM-Téléthon, une association de malades et parents de malades, soutient la recherche dans les maladies neuromusculaires et accompagnent les familles concernées par les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss.

Vous pouvez entrer en contact avec elles pour aider la recherche dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss, rencontrer d'autres personnes concernées par la maladie ou trouver des solutions aux difficultés qu'entraîne les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss (suivi médical, intégration scolaire, acquisition de matériels, demande de financements...).

- **AFM-Téléthon**

WEB www.afm-telethon.fr ou ☏ 01 69 47 11 78

À quoi les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss est-elle due?

Les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss (DMED) sont des *maladies d'origine génétique*. Elles sont dues à des anomalies de l'ADN (*mutations*).
L'anomalie génétique en cause peut toucher l'un ou l'autre de ces trois gènes :
- le **gène *LMNA***, qui code les lamines A/C,
- le **gène *EMD***, qui code l'émerine,
- le **gène *FHL1***, qui code les protéines FHL1.

Ces différentes *protéines* ont des rôles importants dans la construction et le bon fonctionnement des cellules musculaires.
À noter que chez environ 30 à 40% des personnes présentant une dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, l'anomalie génétique en cause reste encore indéterminée.

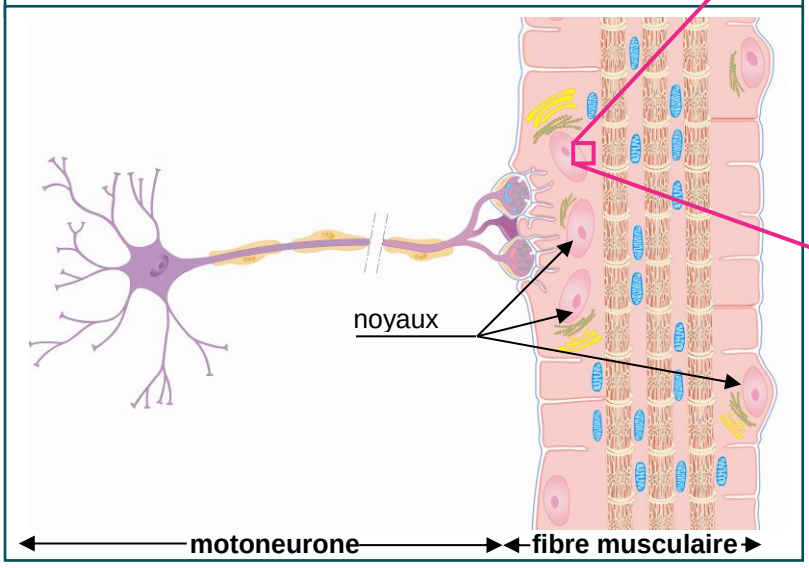
*Les **maladies génétiques** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes, elle nous est transmise par nos parents et nous la transmettons à nos enfants. 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.*

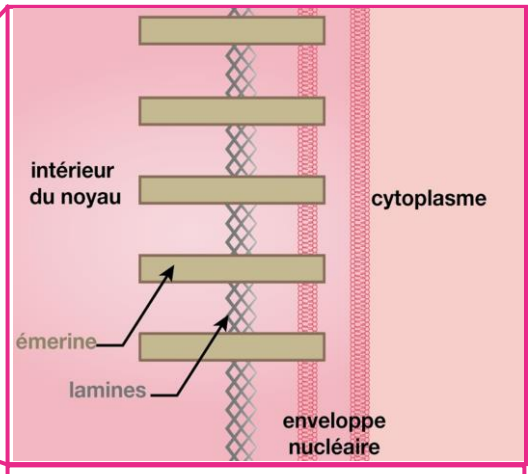
Des anomalies dans le gène *LMNA*

La **DMED autosomique dominante (DMED-AD)** et la **DMED autosomique récessive (DMED-AR)** sont dues à des anomalies dans le gène *LMNA*, localisé sur le chromosome 1. Le gène *LMNA* code deux protéines distinctes : la lamine A et la lamine C.

▪ Les **lamines A et C** (lamines A/C) sont des protéines en forme de filament, (elles appartiennent au groupe dit des "filaments intermédiaires") qui forment un réseau fibreux tapissant la face interne du noyau de la cellule. Ce réseau fibreux est appelé lamina nucléaire ou lame basale du noyau. Comme un squelette souple, la lamina nucléaire sert de maintien et de structure au noyau.
Quand elles ne forment pas la lamina nucléaire, les lamines A/C peuvent être retrouvées plus à l'intérieur du noyau.

*Les **fibres musculaires** contiennent plusieurs noyaux situés sous la membrane de la cellule. Un noyau est un véritable centre de commande de la cellule qui régule toutes les activités cellulaires. Il est entouré d'une enveloppe nucléaire, criblée de pores pour permettre la communication entre le noyau et le cytoplasme.*





*Les **lamines** A/C forment un réseau fibreux tapissant la face interne du noyau de la cellule, appelé lamina nucléaire ou lame basale du noyau. Comme un squelette souple, elle sert de maintien et de structure rigide au noyau. L'**émerine** est une protéine ancrée dans l'enveloppe du noyau de la cellule musculaire.*

▪ Dans la DMED-AD et la DMED-AR, les anomalies génétiques du gène *LMNA* conduisent à la production de lamines A/C anormales et à la déformation de la lamina nucléaire. À travers différents mécanismes, encore hypothétiques, cela provoquerait la *dégénérescence* des cellules *musculaires squelettiques* et/ou cardiaques.

▪ Les DMED-AD et DMED-AR appartiennent au groupe des **laminopathies**, groupe hétérogène de maladies, dues à des anomalies des lamines A/C et qui se manifestent par des symptômes variés. Outre la DMED-AD et la DMED-AR, on y trouve entre autres, une myopathie des ceintures (type 1B), une forme de dystrophie musculaire congénitale, une forme de maladie de Charcot-Marie-Tooth et des syndromes de vieillissement prématuré…

Des anomalies dans les gènes *EMD* et *FHL1*

La **DMED récessive liée au chromosome X** (DMED-RLX) est due à des anomalies dans le gène *EMD* (anciennement appelé *STA*) ou dans le gène *FHL1*, localisés sur le chromosome X.
Le gène *EMD* code la protéine émerine tandis que le gène *FHL1* est un gène qui code trois protéines distinctes : FHL1A, FHL1B et FHL1C.

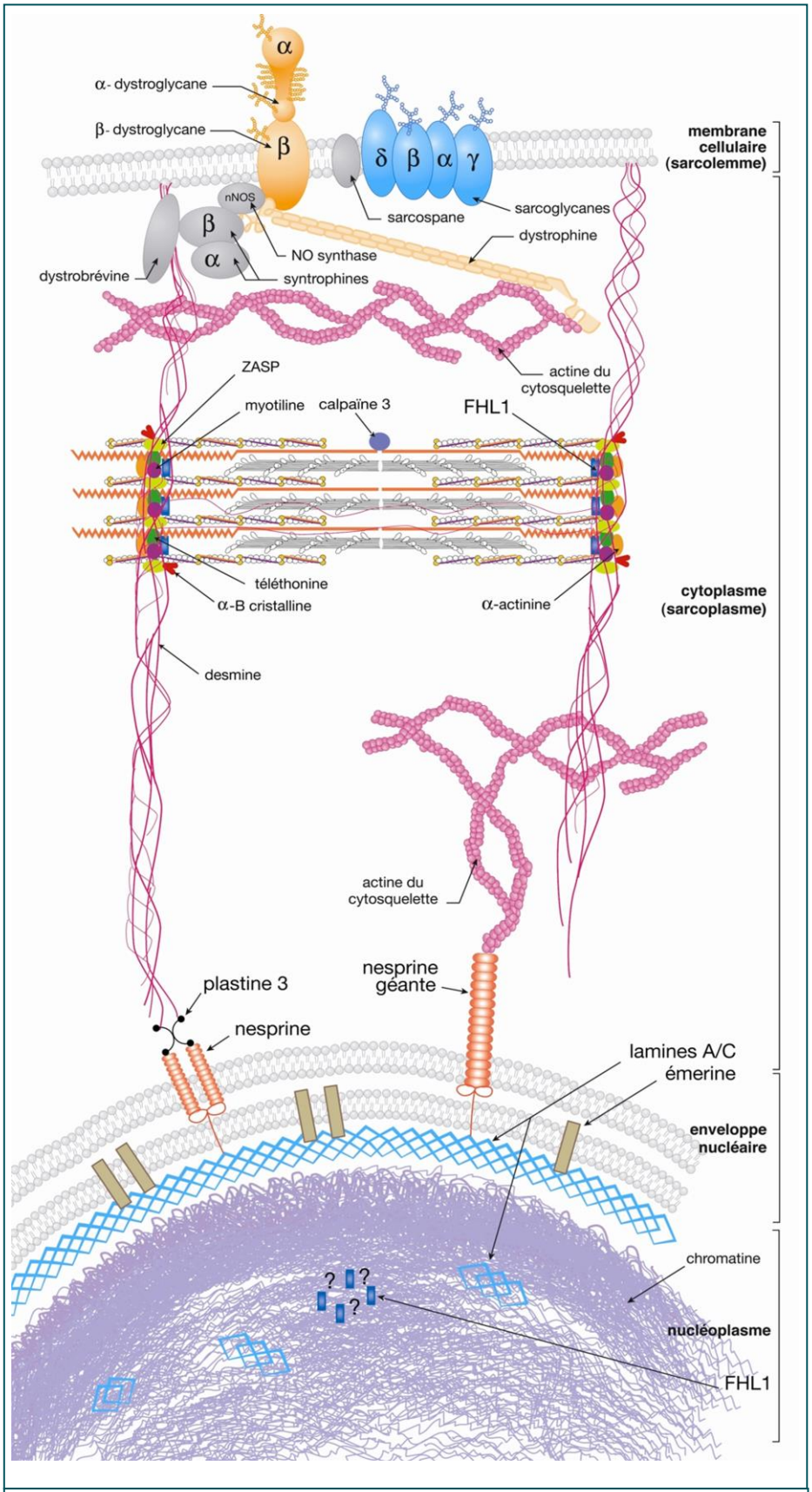
▪ Les anomalies du gène *EMD* entraînent une absence de l'émerine, celles du gène *FHL1* une diminution, voire une absence, des protéines FHL1 et/ou la présence de protéines FHL1 anormales.

▪ L'**émerine** est une protéine ancrée dans l'enveloppe du noyau. Même si on ne comprend pas encore bien le rôle précis de l'émerine dans la cellule, on sait qu'elle interagit avec différentes protéines de l'enveloppe nucléaire notamment les lamines A/C. La lamina nucléaire est rattachée à l'enveloppe du noyau par différentes protéines dont l'émerine.

▪ Les **protéines FHL1 (FHL1 A, B et C)** sont fortement exprimées dans les muscles squelettiques et cardiaques. Ces protéines seraient impliquées dans des fonctions partagées par l'émerine et les lamines A/C et contribueraient également à la stabilité des *sarcomères*.

Les anomalies du gène *FHL1* peuvent également conduire à des formes de myopathies différentes comme les myopathies avec corps réducteurs ou encore les myopathies axiales avec hypertrophie musculaire.
Une étude récente réalisée sur des biopsies musculaires a permis de classer les myopathies liées à *FHL1* en 2 groupes :
- les myopathies avec "corps réducteurs", qui sont caractérisées par la présence anormale dans le cytoplasme des cellules musculaires d'agrégats protéiques (appelés corps réducteurs) contenant la protéine FHL1;
- les myopathies qui ne présentent pas de corps réducteurs et qui sont caractérisées par une absence de protéine FHL1, comme la DMED.

*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 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'émerine *et les* ***lamines A/C*** *font partie d'une chaîne faisant le lien entre l'intérieur du noyau et la membrane de la cellule musculaire en interagissant avec d'autres protéines dont les* ***nesprines****. Les* ***protéines FHL1*** *sont présentes au niveau du sarcomère, du sarcolemme et du noyau, et participeraient également aux liens et à la signalisation entre noyau et membrane de la cellule musculaire.*

Où en est la recherche dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss ?

La recherche dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss (DMED) est à la fois **fondamentale** (physiologie du muscle, identification des causes génétiques et des mécanismes de chacune des formes de DMED), **pré-clinique** (exploration de pistes thérapeutiques dans des modèles cellulaires ou animaux) et **clinique** (*histoire naturelle* de la 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...). C'est un pré-requis important avant la mise en place d'essais cliniques.*

Des bases de données pour mieux connaître les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss.

Le développement de bases de données de patients permet d'effectuer un recensement (exhaustif en cas de registres) des personnes atteintes d'une maladie et de préciser l'histoire naturelle de celle-ci et d'établir des *corrélations génotype/phénotype*. Ceci permet aussi de constituer plus facilement des groupes de personnes volontaires pour les essais cliniques.

Trois bases de données...

Pour mieux connaître la fréquence de la maladie, son histoire naturelle et notamment la fréquence des troubles cardiaques, les chercheurs ont mis en place, en France, trois bases de données pour les DMED. Celles-ci incluent les données génétiques des personnes malades, ce qui permet aux chercheurs d'établir des relations entre les anomalies génétiques (génotype) et les manifestations cliniques de la maladie (phénotype).

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

La **base concernant les "Émerinopathies" (UMD-*EMD*)** recense les individus porteurs d'une anomalie dans le gène *EMD*. La **base concernant les "Laminopathies" (UMD-*LMNA*)** recense les individus porteurs d'une anomalie dans le gène *LMNA*. La **base UMD-*FHL1*** recense les individus porteurs d'une anomalie dans le gène *FHL1*.
Ces bases sont établies d'après les données cliniques et génétiques fournies par les médecins et les laboratoires de génétique, ainsi que par la littérature spécialisée.
Disponibles sur internet, elles permettent aux médecins et aux chercheurs de mieux connaître la maladie et d'identifier entre autres des facteurs prédictifs d'une atteinte musculaire et/ou cardiaque.

WEB www.umd.be/EMD/
WEB www.umd.be/LMNA/

Banque de données "Émerinopathies" (UMD-EMD) Fournir des informations actualisées sur les anomalies du gène *EMD* et recueillir les données moléculaires et cliniques (soutenue par l'AFM-Téléthon)		
Statut	**Pays**	**Date de création**
Recrutement en cours	France, complété par une revue de la littérature médicale internationale	2000
En mai 2014 : recensement des données de 463 hommes ou femmes porteurs d'une mutation dans le gène EMD, *dont 327 atteints de myopathie avec ou sans atteinte cardiaque (essentiellement DMED) et 35 d'atteinte cardiaque isolée ; 136 mutations différentes ont été identifiées.*		

Banque de données "Laminopathies" (UMD-LMNA) Fournir des informations actualisées sur les anomalies du gène *LMNA* et recueillir les données moléculaires et cliniques (soutenue par l'AFM-Téléthon)		
Statut	**Pays**	**Date de création**
Recrutement en cours	France, complété par une revue de la littérature médicale internationale	2000
En mai 2014 : recensement des données de 2 500 individus porteurs d'une mutation dans le gène LMNA *dont 1550 ont au moins une atteinte musculaire et 625 une atteinte cardiaque isolée ; 480 mutations différentes ont été identifiées.*		

Banque de données UMD-FHL1 Fournir des informations actualisées sur les anomalies du gène *FHL1* et recueillir les données moléculaires et cliniques (soutenue par l'AFM-Téléthon)		
Statut	**Pays**	**Date de création**
Recrutement en cours	France, complété par une revue de la littérature médicale internationale	2009
En mai 2014 : recensement des données de 170 hommes ou femmes porteurs d'une mutation dans le gène FHL1 *dont 98 ont au moins une atteinte musculaire et 19 une atteinte cardiaque isolée ; 45 mutations différentes ont été identifiées.*		

… et un observatoire

L'Institut de Myologie (Paris) a mis en place un **"Observatoire des patients atteints de laminopathies et émerinopathies" (OPALE)**. L'objectif est de connaître l'histoire naturelle détaillée de ces maladies, la fréquence et la répartition géographique de l'ensemble des patients atteints de laminopathies ou d'émerinopathie en France, d'établir des *corrélations génotype/phénotype* et d'identifier les patients pour la recherche clinique.

Cet observatoire a commencé à recenser des patients dans les 3 centres pilotes, l'Institut de Myologie (Paris), le service de cardiologie de l'hôpital Cochin (Paris) et le service de neuropédiatrie de l'hôpital R. Poincaré (Garches).
Des premiers contacts ont été établis avec les autres centres de références maladies neuromusculaires français pour qu'ils participent progressivement à cet observatoire.

*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.

Observatoire des patients atteints de laminopathie et émerinopathie (OPALE)

Recenser toutes les personnes atteintes de laminopathie ou d'émerinopathie en France afin de mieux connaître l'histoire naturelle de ces maladies et de faciliter la recherche clinique sur ces maladies.

• Investigateur principal : Bruno Eymard
• Promoteur : Institut de Myologie (Paris)
(soutenue par l'AFM-Téléthon)

Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	France	2013

• En mai 2014, l'observatoire recensait 43 participants dans les 3 centres pilotes (Institut de Myologie, hôpital Cochin et hôpital R. Poincaré)
• Les autres centres français commencent également à inclure progressivement des participants.

Développer les outils pour la recherche

Pour étudier les mécanismes moléculaires en jeu dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss (DMED) et tester de nouvelles pistes thérapeutiques, les chercheurs développent des *modèles cellulaires* ainsi que des *modèles animaux* qui reproduisent les anomalies génétiques et les manifestations de la maladie.

*Un **modèle cellulaire** permet d'étudier les mécanismes biologiques d'une maladie à partir de cellules cultivés en laboratoire qui reproduisent les caractéristiques de cette maladie. Ces cellules peuvent provenir de personnes atteintes par la maladie, ou avoir été créées en laboratoire. Elles peuvent aussi servir à 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 potentiels.*

▪ Plusieurs souris modèles de DMED, reproduisant des anomalies du gène *LMNA* identifiées chez l'Homme ou ne produisant pas de lamines A/C, et présentant des manifestations proches de la maladie humaine (cardiaque ± myopathie) ont été développées par les chercheurs.
En 2011, l'équipe de G. Bonne (Institut de Myologie, Paris) a développé un modèle de souris porteuse d'une anomalie dans le gène *LMNA*. Il présente des défauts de maturation des muscles, du cœur et du tissu adipeux.

▪ Concernant la DMED liée à l'X, il n'existe pas encore de modèle animal reproduisant la maladie humaine de manière satisfaisante. Un modèle sans émerine développé chez le ver *C. Elegans* ne présente que des atteintes minimes. Les souris sans émerine ne développent pas de pathologie musculaire. Par contre, avec l'âge, les souris mâles présentent de discrets troubles cardiaques.
Récemment, un modèle de souris sans protéine FHL1 a été mis au point. Ces souris développent une myopathie qui s'aggrave avec l'âge. Elles présentent au niveau du muscle une désorganisation du réseau myofibrillaire (constitué par les *myofibrilles*) et intermyofibrillaire et ont une durée de vie diminuée.

*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.

Plusieurs hypothèses de mécanismes pathologiques

On sait que des anomalies des lamines A/C ou le déficit en émerine provoquent des altérations de l'enveloppe et de la lamina nucléaires.
Il y a quelques années, les chercheurs pensaient que les lamines A/C et l'émerine étaient seulement des protéines importantes pour la structure du noyau. Aujourd'hui, les découvertes montrent qu'au sein du noyau, les

lamines A/C et l'émerine auraient un rôle plus large, notamment dans la transmission des signaux nécessaires au bon fonctionnement de la cellule.
Trois hypothèses de mécanismes pathologiques sont actuellement émises par les chercheurs, sachant qu'il est très probable que plusieurs processus coexistent.

L'hypothèse mécanique

La fragilisation de l'enveloppe nucléaire entraînerait une déformation de l'architecture des noyaux. Ceux-ci résisteraient moins bien au stress mécanique, très important dans les fibres musculaires et cardiaques, lesquelles se déforment lors de chaque contraction musculaire.
Cette hypothèse mécanique est renforcée par la mise en évidence d'un lien moléculaire entre l'intérieur du noyau et le cytoplasme de la cellule musculaire. Ce lien, créé par les lamines A/C, l'émerine et d'autres protéines (dont les nesprines et LUMA), serait détruit ou altéré dans les DMED.

- Des travaux récents ont mis en évidence *in vitro* des anomalies du noyau qui pourraient être spécifiques des formes musculaires de laminopathies. C'est effectivement uniquement dans ces formes que le noyau devient plus fragile et que les interactions entre le noyau et le cytosquelette sont rompues.
- D'autres travaux ont montré très récemment que la transmission du stress mécanique qui parvient à une cellule musculaire n'est pas forcément limitée à la surface de la cellule mais peut être transmise au noyau. Lorsqu'une force est exercée sur un noyau isolé d'une cellule, les protéines émerine, lamines et nesprine-1 se réorganisent de telle sorte que la paroi du noyau s'épaissit. C'est l'émerine qui déclenche cette réponse mécanique nucléaire.
- Une équipe a récemment proposé un **nouveau mécanisme qui semble être impliqué dans l'atteinte cardiaque** des laminopathies : les lamines A/C et l'émerine régulent l'expression d'un facteur impliqué dans le développement du cœur et la fonction cardiaque, MKL1. Cette régulation de l'expression de MLK1 se fait *via* la modulation du réseau d'actine du noyau et du *cytosquelette* des cellules. Dans les cellules porteuses d'anomalies du gène *LMNA*, cette régulation de MLK1 serait perturbée.

L'hypothèse de dérégulation de gènes

Les lamines A/C et l'émerine interagissent avec la chromatine, forme sous laquelle l'ADN est dans le noyau. La modification de ces interactions provoquerait une dérégulation de l'expression de différents gènes. C'est le cas notamment pour des gènes impliqués dans la multiplication et la différenciation des cellules-souches du muscle, les *cellules satellites*.

- L'étude de cellules prélevées chez des personnes atteintes de DMED a montré que l'organisation des *chromosomes* y est modifiée et que la fréquence de la mort cellulaire programmée (*apoptose*) est aussi plus élevée que dans des cellules normales.

Ce mécanisme contribuerait au développement de la maladie.

L'hypothèse de dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire

Au cours de la formation de la fibre musculaire, le positionnement correct des noyaux au niveau de la *jonction neuromusculaire* est indispensable à la formation et au bon fonctionnement de celle-ci.

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).*

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 ***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.*

La chromatine constitue le matériel génétique de la cellule. Elle comporte à la fois l'ADN et des protéines pour organiser et protéger cet ADN. Lorsque la cellule se divise, la chromatine se condense jusqu'à former de petits bâtonnets : les ***chromosomes****.*

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

La ***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.*

▪ Dans deux modèles de souris ayant des anomalies dans le gène *LMNA* et sur des cellules de personnes atteintes de DMED-AD, les chercheurs ont trouvé une altération de l'innervation musculaire et une architecture de la jonction neuromusculaire anormale.
L'absence de lamine A/C ou la présence de lamine A/C anormales (formes mutées) empêcherait un positionnement correct des noyaux près de la jonction neuromusculaire. D'autres protéines de l'enveloppe nucléaire (comme les nesprines) pourraient être également impliquées dans le bon positionnement des noyaux dans la cellule musculaire.

D'autres protéines impliquées

Des anomalies dans les gènes *LMNA, FHL1* ou *EMD* ne sont retrouvées que chez 30 à 40% des personnes présentant des manifestations caractéristiques de DMED.
D'autres gènes sont donc impliqués dans les DMED. Afin de les identifier, les chercheurs ont étudié des gènes qui codent des protéines interagissant avec les lamines A/C ou l'émerine comme, par exemple, les nesprines, LUMA, SUN1...

Les nesprines

Les nesprines sont de grandes protéines longilignes qui forment un réseau reliant les différents compartiments cellulaires (noyau, reticulum sarcoplasmique, sarcomère, cytosquelette...) entre eux.

▪ Des anomalies dans les deux gènes *SYNE1* et *SYNE2*, codant respectivement les nesprines 1 et 2, ont été identifiées chez des personnes présentant des manifestations musculaires et cardiaques proches de la DMED. En outre, une souris présentant un déficit en nesprine 1 développe une maladie similaire à la DMED.

▪ Il a aussi été montré que les cellules cardiaques de souris modèles avec un déficit en lamine, présentent des altérations de l'expression de la nesprine-1 et de l'actine. Ces altérations contribueraient aux anomalies du noyau et du cytoplasme observées dans les cellules cardiaques de ces souris.

▪ De récents travaux réalisés chez la mouche ont mis en évidence un nouveau rôle de la nesprine 1 dans la régulation du nombre de récepteurs du glutamate au niveau de la jonction neuromusculaire. En l'absence de nesprine, le nombre de récepteurs du glutamate est fortement diminué.
La surexpression des récepteurs du glutamate dans des mouches présentant une anomalie du gène de la nesprine 1 restaure leur locomotion.
Agir sur le nombre de récepteurs du glutamate pourrait donc être une piste thérapeutique pour limiter la perte de la locomotion.

La protéine SUN1

Dans deux souris modèles, l'une qui n'exprime pas le gène *LMNA*, l'autre qui présente une anomalie dans le gène *LMNA*, il existe une accumulation importante anormale, au niveau de la membrane du noyau, d'une protéine qui interagit avec les lamines A/C, la protéine SUN1.

A l'inverse, un déficit en protéine SUN1 diminue les lésions du tissu musculaire de ces souris et allonge leur durée de vie.

▪ Très récemment une analyse des cellules de personnes présentant une anomalie dans le gène codant la protéine SUN1 associée à une anomalie dans les gènes *EMD* ou *LAP2*α montre que les défauts observés sont plus sévères que dans des cellules ne présentent qu'une anomalie dans les gènes *EMD* ou *LAP2*α.

La protéine LUMA

La protéine LUMA est localisée dans l'enveloppe nucléaire et interagit avec les lamines A/C ou l'émerine.

▪ Des anomalies dans le gène *TMEM43* codant la protéine LUMA ont été retrouvées chez des personnes présentant une maladie ressemblant à la DMED.

Il semblerait que la protéine anormale ne soit plus capable de s'assembler avec d'autres protéines LUMA et que cela affaiblit son interaction avec l'émerine.

La protéine LAP2α

LAP2α (pour *lamina-associated polypetide 2α*) est une protéine du noyau qui interagit avec les lamines A/C pour réguler leur localisation et leur fonction.

Lorsque des souris n'expriment pas LAP2α, les lamines A/C sont retrouvées au niveau de la lamina nucléaire, mais plus à l'intérieur du noyau. Il semblerait que LAP2α soit nécessaire et suffisante pour stabiliser les lamines A/C à l'intérieur du noyau.

▪ Dans des souris qui n'expriment pas le gène *LMNA*, la croissance musculaire est altérée et il semblerait que la quantité de LAP2α soit augmentée.

▪ Récemment, des chercheurs ont mis au point un nouveau modèle de souris qui n'exprime ni les lamines A/C, ni LAP2α. Ils ont montré grâce à ce nouveau modèle de souris que la perte de la protéine LAP2α permet de rétablir la croissance musculaire. Ces souris, sans lamine A/C, ni LAP2α, étaient plus grosses que les souris sans lamine, et leur survie était allongée.

La protéine LAP1

LAP1 (pour *lamina-associated polypetide 1*) est aussi une protéine du noyau qui interagit avec les lamines A/C et l'émerine.

▪ Des chercheurs ont montré que l'inhibition de LAP1, exclusivement dans le muscle squelettique de souris, entraine une dystrophie musculaire et une mort prématurée des souris.

Lorsqu'ils inhibent LAP1 uniquement dans les cellules cardiaques, les souris ne présentent pas d'atteinte des muscles squelettiques mais une dysfonction du ventricule gauche du cœur.

▪ Récemment, une autre équipe de chercheurs a identifié, chez une personne qui présentait une cardiomyopathie, une anomalie dans le gène qui code LAP1.
L'ensemble de ces travaux suggèrent que LAP1 est indispensable au fonctionnement normal des cellules cardiaques du ventricule gauche.

Des protéines connues dans d'autres maladies neuromusculaires

La dystrophine, qui est impliquée dans les myopathies de Duchenne et de Becker, et le β-dystroglycane, qui interagit avec la dystrophine et l'α-dystroglycane, sont deux protéines localisées sous la membrane cellulaire de la fibre musculaire. Elles jouent un rôle important dans le maintien et la stabilité des fibres musculaires lors de la contraction.
L'absence de ces protéines rend l'enveloppe des fibres musculaires, la membrane des cellules, plus fragile. Les cellules musculaires ont alors tendance à s'abîmer quand elles se contractent.

▪ Récemment, plusieurs travaux ont montré que la dystrophine d'une part, et que le β-dystroglycane d'autre part, entrent dans le noyau de cellules musculaires où ils interagissent avec l'émerine. Ces interactions participeraient au maintien de l'intégrité de l'architecture du noyau.

Des gènes modificateurs

*Un **gène modificateur** est un gène qui n'est pas à l'origine de la maladie mais qui peut en modifier l'expression et les manifestations.*

Dans la DMED, il existe une variabilité de l'âge d'apparition des symptômes musculaires, même chez les membres d'une même famille, suggérant l'existence de *gène(s) modificateur(s)*.
▪ Des travaux ont montré qu'une région sur le chromosome 2 semble être déterminante sur l'âge d'apparition des symptômes musculaires chez des personnes porteuses d'une anomalie dans le gène codant les lamines A/C.
Cette découverte apporte des premiers éléments de réponse qui nécessitent d'être explorés plus en détail pour mieux comprendre quels gènes sont impliqués dans la modification des signes de la maladie et comment ils interviennent.

Une spécificité tissulaire des dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss inexpliquée

Les lamines A/C et l'émerine sont des protéines exprimées dans toutes les cellules et tous les tissus de l'organisme. Or, dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss (DMED), seuls les *muscles squelettiques* et cardiaques sont affectés. On ne sait pas encore expliquer ce phénomène.

▪ Une première piste pourrait venir des *protéines* interagissant avec l'émerine ou les lamines A/C. Ces protéines sont, elles, spécifiques du muscle et pourraient en l'absence d'émerine ou en présence de lamines A/C anormales, ne pas fonctionner normalement.
▪ En 2013, une étude a montré, chez la souris, l'importance de la lamine A et du récepteur à la lamine B dans l'organisation de la chromatine dans le noyau. En l'absence de ces deux protéines, la chromatine n'est plus attachée à la membrane du noyau et se retrouve au centre du noyau. Ces modifications perturbent l'expression des gènes, le développement musculaire et pourraient être à l'origine d'une insuffisance cardiaque.

Des anomalies de fonctionnement des micro-ARN

Les micro-ARN (miARN) sont des petits ARN produits par la cellule 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 de ces 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.

▪ Une équipe anglaise en collaboration avec l'équipe de G. Bonne (Institut de Myologie, Paris) a étudié l'expression de micro-ARN dans les muscles squelettiques de personnes atteintes de laminopathie.
Leurs résultats, publiés en 2011, ont montré des anomalies de fonctionnement de 16 miARN. Des expériences complémentaires dans des *myoblastes* de souris ont montré que 3 de ces miARN (miR-100, miR-192 et miR-335) participent à la multiplication des cellules et à la différenciation musculaire.

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

▪ En 2013, des travaux de recherche de marqueurs biologiques sur différents modèles de souris présentant une atteinte musculaire ont étudié l'expression des miARN. Une surexpression de miARN a été observée dans les modèles ayant une destruction massive du muscle (comme la souris modèle de myopathie de Duchenne), tandis qu'une sous-expression de miARN a été mise en évidence dans les modèles sans destruction massive des fibres musculaires, tels que la DMED.

Des outils diagnostiques plus performants

De nouvelles techniques de diagnostic moléculaire ont été mises au point pour rechercher de nouveaux gènes ou identifier de nouvelles anomalies génétiques responsables de maladies neuromusculaires. Plus rapides et plus précises, ces techniques de séquençage de nouvelle génération permettent de séquencer simultanément des centaines de gènes, voire le *génome* entier. Elles permettent ainsi d'identifier les anomalies moléculaires en cause chez des personnes présentant des myopathies non étiquetées ou de procéder à des révisions de diagnostic.

▪ Chez les personnes présentant une atteinte cardiaque liée au gène *LMNA*, l'expression dans le cœur de l'ARN messager et de la protéine issus du gène *LMNA* est diminuée. L'analyse de cette diminution d'expression cardiaque pourrait constituer une technique pour mieux identifier des personnes atteintes des DMED liées à des anomalies du gène *LMNA*.

▪ Sur le plan clinique, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) corps entier, en montrant des aspects spécifiques des DMED, permet de mieux orienter le diagnostic moléculaire chez des personnes présentant une myopathie non étiquetée.

▪ Beaucoup de maladies neuromusculaires, comme les DMED liées aux gènes *LMNA* ou *EMD*, s'accompagnent d'un raccourcissement des muscles et des tendons (rétractions musculo-tendineuses). En 2013, une revue publiée par une équipe française de l'hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris)

indique que ces symptômes sont importants pour orienter le diagnostic et que l'imagerie musculaire et la biopsie de peau sont devenues des outils diagnostiques indispensables dans ce contexte clinique particulier.

Des marqueurs biologiques de l'atteinte cardiaque

*Une **cardiomyopathie dilatée** est une atteinte du muscle cardiaque dans laquelle les cavités cardiaques sont dilatées. Le processus de dilatation a lieu pour compenser l'insuffisance du muscle cardiaque à assurer un débit sanguin suffisant.*

L'atteinte cardiaque, caractérisée par une *cardiomyopathie dilatée*, est très fréquente dans les DMED. La sévérité de ses manifestations est variable d'une personne à l'autre, même au sein d'une même famille. Une surveillance précoce et rapprochée permet de mettre en route des traitements adaptés.

- Le peptide natriurétique cérébral NT-proBNP est un marqueur habituel de l'insuffisance cardiaque.

En 2011, des travaux de C. Meune (Hôpital Cochin, APHP) en collaboration avec l'équipe de G. Bonne (Institut de myologie, Paris), ont mis en évidence une augmentation du taux de **peptide natriurétique cérébral** chez les personnes atteintes de laminopathies avec des anomalies précoces de la contraction du cœur.
En 2012, cette même équipe a mis en évidence une diminution du taux de **glutathion** dans le sang de personnes atteintes de laminopathies associée à une diminution de la fonction cardiaque.

- Le taux de **tenascine C** circulante permettrait également de repérer les personnes atteintes de DMED présentant un risque de développer une cardiomyopathie dilatée.

Des facteurs de risque cardiovasculaire

- En 2012, une collaboration européenne a étudié les facteurs de risque prédictifs de troubles du rythme cardiaque graves dans une cohorte européenne comportant 269 personnes porteuses d'une anomalie dans le gène *LMNA*.

Au cours d'un suivi d'un peu plus de deux ans et demi, 18% des personnes ont présenté un premier épisode de trouble du rythme cardiaque grave. Des corrélations ont permis d'identifier des facteurs de risque de survenue de ces troubles et de proposer ainsi aux personnes les présentant des mesures de surveillance et de préventions renforcées.

*La **voie Akt/mTOR** est une voie de signalisation qui joue un rôle clé dans le fonctionnement des cellules (croissance cellulaire, mobilité cellulaire, apoptose...)*

- D'autres travaux en 2012 ont montré que l'anomalie du gène *LMNA* était associée à un risque accru de complications thromboemboliques artérielles ou veineuses, c'est-à-dire à un risque accru de formation de caillots obstruant plus ou moins complètement une artère ou une veine.

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

La survenue éventuelle de ces complications nécessite d'être surveillée, même en l'absence d'atteinte cardiaque sévère, afin de mettre en route sans attendre un traitement efficace.

Explorer de nouvelles pistes thérapeutiques

*La **voie des MAP kinases** est une des voies de signalisation cellulaire les plus importantes dans l'organisme. Elle est impliquée dans de nombreux processus cellulaires comme la différenciation cellulaire, la mort cellulaire par apoptose...*

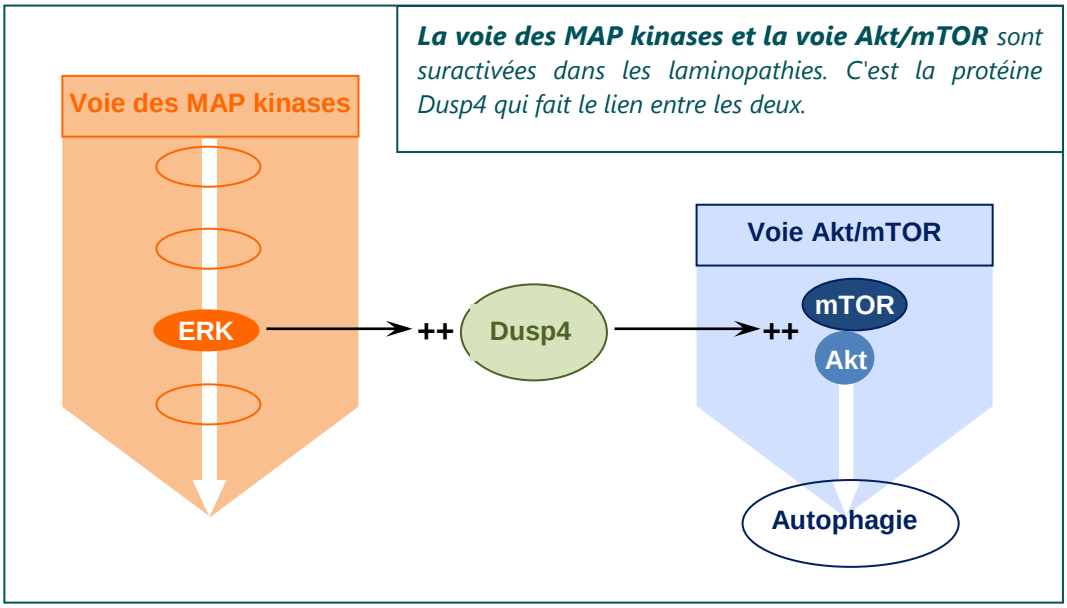
La protéine Dusp4 est fortement exprimée dans le cœur des souris ayant une anomalie dans le gène *LMNA*. Elle active la *voie Akt/mTOR*, qui conduit à un défaut d'*autophagie*. Dusp4 est activée par la protéine ERK, une protéine qui intervient dans la *voie des MAP kinases*.

- Une équipe franco-américaine impliquant l'Institut de Myologie (Paris), a étudié les effets d'inhibiteurs de la voie de signalisation des MAP kinases

chez des souris modèles de DMED liée au gène *LMNA*. Ces souris développent une cardiomyopathie dilatée et une activation anormale des protéines ERK et JUNK (voie des MAP kinases).

▪ Le **selumetinib** est un inhibiteur de la protéine ERK, utilisé dans le traitement de certains cancers.
Les effets du selumetinib sur la fonction cardiaque ont été étudiés dans des souris modèles de DMED liée au gène *LMNA*, âgées de 16 semaines (c'est-à-dire après le développement de l'atteinte cardiaque). Il a amélioré la fonction cardiaque, limité la fibrose du muscle cardiaque et augmenté la durée de vie de ces souris.
Une étude récente a montré que le selumetinib a également un effet bénéfique sur la fonction musculaire. Le traitement de souris modèles de DMED liée au gène *LMNA* par selumetinib pendant 4 semaines (de l'âge de 16 à 20 semaines) entraine une amélioration de leur atteinte musculaire et de leurs capacités motrices..

▪ D'autres travaux ont mis en évidence une sur-activation de la voie de signalisation Akt/mTOR dans les muscles squelettique et cardiaque de souris modèles déficientes en *LMNA*. L'inhibition de cette voie de signalisation par la **rapamycine** améliore les fonctions musculaire et cardiaque et prolonge la durée de vie des souris.



▪ Un autre inhibiteur de la voie de signalisation Akt/mTOR, le **temsirolimus**, utilisé dans le traitement du cancer du rein, prévient la détérioration de la fonction cardiaque. Il réactiverait le processus d'autophagie dans des souris ayant une anomalie dans le gène *LMNA* et présentant une cardiomyopathie.

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 Actualités > Maladies

Comment est organisée la recherche dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss ?

▪ Les efforts de recherche sur la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss sont conduits à travers le monde. Ils rassemblent une communauté importante de chercheurs issus aussi bien du monde médical que de la recherche fondamentale.

Des rencontres internationales

*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

▪ Le Centre Européen pour les maladies neuromusculaires (ENMC pour *European Neuromuscular Centre,* Naarden, Pays-Bas) organise des d'ateliers de travail (*workshops*) spécifiques, qui en réunissant un nombre réduit de participants (une vingtaine en moyenne) permettent des échanges denses et fructueux en termes de projets collaboratifs.
Un atelier de travail ENMC consacré aux myopathies liées au gène *FHL1* et coordonné par G. Bonne (France) et C.G. Bönnemann (États-Unis) a réuni, du 7 au 9 juin 2013, 20 cliniciens et chercheurs venus de 10 pays (Allemagne, Australie, Autriche, Canada, Égypte, États-Unis, France, Italie, Japon et Royaume-Uni).
Les discussions ont porté sur les aspects génétiques, moléculaires, physiopathologiques et cliniques des dystrophies musculaires liées à *FHL1* tant chez l'homme que dans les modèles cellulaires ou animaux. Elles ont notamment permis d'établir une classification des dystrophies musculaires liées à *FHL1* en fonction de la présence ou de l'absence de corps réducteurs dans les biopsies musculaire.
À l'issue de ce séminaire, un consortium international sur les dystrophies musculaires liées à *FHL1* a été mis en place pour partager des outils biologiques et des protocoles de recherche portant en particulier sur l'utilisation d'anticorps anti-FHL1.

▪ La thématique dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss est régulièrement abordée dans les congrès internationaux plus "généralistes" (congrès nationaux ou internationaux de neurologie, de génétique ...). De manière générale, la recherche sur les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss s'intègre dans celle, plus vaste, dédiée aux neurosciences.

En France

▪ Il existe un réseau français "Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss et autres pathologies de l'enveloppe nucléaire" qui réunit tous les ans les experts de ces maladies. La 13ème réunion annuelle de ce réseau, soutenue par l'AFM-Téléthon, s'est déroulée le 15 novembre 2013 à l'Institut de Myologie (Paris).
Près de 70 médecins et chercheurs ont assisté à cette réunion qui a permis de faire le point sur :
- l'Observatoire des patients atteints de laminopathies ou d'émerinopathies,
- les perspectives thérapeutiques dans les lipodystrophies et les syndromes de vieillissement prématuré,
- certains aspects physiopathologiques des laminopathies du muscle strié.
Cette réunion a également été l'occasion de présenter le réseau italien dédié aux laminopathies.

▪ Depuis plus de 30 ans 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 5e édition du congrès international de myologie organisé par l'AFM-Téléthon, aura lieu à Lyon du 14 au 18 mars 2016.
WEB www.myology2016.org/fr/

▪ La Société Française de Myologie (SFM) est une société savante, fondée en juin 2002, qui rassemble des médecins et des scientifiques exerçant leur activité, pour tout ou partie, dans le domaine de la biologie ou de la pathologie des tissus musculaires squelettiques, lisse et cardiaque.
Elle a pour objet de promouvoir la myologie dans tous ces aspects universitaires et académiques, de lui donner une visibilité nationale, d'encourager les collaborations interdisciplinaires, de renforcer son enseignement et d'établir des relations étroites avec les Sociétés homologues en particulier européennes.
Tous les ans, la SFM organise ses Journées annuelles. La 11e édition qui s'est tenue à Montpellier du 27 au 29 novembre 2013 avait pour thème : *« Dystrophies musculaires congénitales - Fibrose musculaire et dystroglycane »*.
Les prochaines Journées annuelles de la SFM sur le thème *« Avancées récentes dans le domaine des maladies métaboliques »* auront lieu à Paris les 20 et 21 novembre 2014.
WEB www.sfmyologie.org/

Des financements institutionnels et associatifs

Les équipes de recherche financent habituellement leurs projets grâce à des subventions et bourses obtenues auprès d'organismes nationaux ou européens (INSERM, CNRS...) mais aussi des associations de malades.

En France, l'appel à projets scientifiques de l'AFM-Téléthon joue un rôle un prépondérant tout comme la *Muscular Dystrophy Association* (MDA) en Amérique du Nord.
WEB http://mda.org/

Comment participer à la recherche clinique ?

Dans l'état actuel des connaissances, les chercheurs ont surtout besoin d'ADN, de cellules et d'échantillons de muscles prélevés chez des personnes atteintes de dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss pour continuer à étudier les différents mécanismes en jeu dans ces maladies. Les fragments de peau 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.

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

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 / 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 futur essai clinique ou lors de la constitution de registres ou de bases de données de patients atteints de dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss.
Ce réseau travaille, souvent sous l'impulsion et avec le soutien de l'AFM, à élaborer des recommandations à la fois pour l'établissement du diagnostic mais aussi pour les bonnes pratiques de suivi, ceci pour assurer le plus de cohérence possible entre les différentes centres.

Où trouver une consultation spécialisée dans les maladies neuromusculaires en pratique

Les coordonnées de la consultation spécialisée dans les maladies neuromusculaires de votre région sont disponibles sur le site internet de l'AFM-Téléthon : WEB www.afm-telethon.fr/services-proximite-aux-malades ou sur celui d'Orphanet : WEB www.orphanet.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.

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

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

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

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

WEB www.orphanet.fr > Recherche essais cliniques

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

Pour participer à une étude, il faut :

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

Parlez-en à votre médecin.

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

Pour en savoir plus

Avancées dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss

Actualisées chaque année, les *Avancées dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss* présentent les actualités de la recherche dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...
Il est consultable et téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon :
WEB www.afm-telethon.fr

Zooms sur... les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss

Les *Zoom sur... la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss autosomique dominante*, *Zoom sur... la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss liée à l'X* et *Zoom sur... la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss autosomique récessive* présentent une information générale sur ce qui peut être fait sur les plans médical, psychologique, social et dans la vie quotidienne lorsque l'on a une dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss.
Ils sont consultables et téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon :
WEB www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss

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** www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

- ADN, cellules, tissus... des banques pour la recherche
- Arthrodèse vertébrale et maladies neuromusculaires
- Bien assis dans son fauteuil roulant
- Bien s'équiper pour bien dormir
- Bilan neuropsychologique et maladies neuromusculaires
- 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
- Emploi et maladies neuromusculaires
- Essais cliniques et maladies neuromusculaires
- Évaluation de la fonction respiratoire dans les maladies neuromusculaires
- Exercice physique et maladies neuromusculaires
- Financement des aides humaines
- Fonction digestive et maladies neuromusculaires,
- Fonction respiratoire et maladies neuromusculaires
- Handicap ou situation de handicap ?
- L'annonce du diagnostic... et après
- Le ballon insufflateur manuel : une ventilation de secours
- Le muscle squelettique
- Le système musculaire squelettique
- Les aides humaines à domicile
- Les essais thérapeutiques en questions
- Lève-personne et maladies neuromusculaires
- 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
- 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'entraine 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.*

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

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

ANTIOXYDANTS
*Les **antioxydants** sont des molécules capables de protéger l'organisme contre les effets toxiques des radicaux libres. Ils ne sont pas fabriqués par l'organisme mais la plupart peuvent être fournies par l'alimentation.*
WEB www.myobase.org > 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 messager naturel (la séquence nucléotidique de l'ARN anti-sens est complémentaire de celle de l'ARN messager). 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 messager** 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 enchainement 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.*

BIODISPONIBILITÉ
*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.*

Capacité 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

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 hématopoïétiques

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

Cellule progénitrice

*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.*

Comités 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 AUTORITÉ DE SANTÉ

*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 GÉNÉTIQUE

*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

CORRÉLATIONS GÉNOTYPE/PHÉNOTYPE

*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.

CRÉATINE

*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 crée 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.*

DÉCALAGE 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.

DÉGÉNÉRESCENCE
*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).*

DÉLÉTION
*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 MOLÉCULAIRE
*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.*

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

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

Enzymes musculaires
Enzymes musculaires voir "dosage des enzymes musculaires"

Enzymothérapie 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.

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

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

Essai contrôlé
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 quise 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

Essai randomisé
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 électrophysiologique
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/

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 gènes
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.*

Gène
*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

Gène 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.*

Génome
*Un **génome** 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.*

Génotype
*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.*

Hétérozygote
*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.*

Hypométhylation
*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 MÉDICALE
*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 positions (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 RÉSONANCE MAGNÉTIQUE 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
IMMUNOHISTOCHIMIE
*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.*

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

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

Les Repères Savoir & Comprendre.
Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.
Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.
WEB www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

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

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

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

INFLAMMATION
*L'**inflammation** est une réaction provoquée par une agression : infection, brûlure, allergie... dont le but est de se débarrasser de "l'agresseur" et de réparer les tissus "agressés".*

INTÉGRINES
*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 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 constitué 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 GÉNÉTIQUE
*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 BIOÉTHIQUE
*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 À 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 trinucléotides). 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 oculo-pharyngée, le syndrome de l'X fragile...

MALADIE GÉNÉTIQUE

*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.*

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

*Les **mécanismes physiopathologiques** sont les évènements qui conduisent au développement d'une maladie.*

MÉDICAMENT 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

MÉGANUCLÉASES

*Les **méganucléases** sont des enzymes capables de reconnaitre 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.

MÉTABOLISME

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

MÉTHYLATION

*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 électronique
*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.*

Modèle 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.*

Modèle 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

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/ > 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.*

Nécrose
*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.*

Néomutation
*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

Nucléotide
*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.*

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

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

Pharmacocinétique
*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.

Phénotype
*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'entrainer de réponse de défense de l'organisme (réaction immunitaire.).*

Poisson-zèbre
*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 à 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 endoplamique.

Prévalence
*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 donnés.*

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).*

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

Protéasome
*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.*

Protéine
*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.*

Protéine 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

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.*

Réaction 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...).*

Récepteur
*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.*

Récessif(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 génique. 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 connaitre l'évolution et la répartition de la maladie et d'en améliorer la prise en charge.*

Réticulum 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.*

Réticulum 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.*

Sarcomère
*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.*

Séquencer
***Séquencer** l'ADN permet de déterminer l'ordre (la séquence) des nucléotides successifs constituants 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.*

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

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

Strie ou disque Z
*La **strie Z** ou disque est une structure de la myofibrille, visible au microscope, qui délimite deux sarcomères. Par définition la portion de myofibrilles située entre deux stries Z s'appelle un sarcomère. Lors de la contraction musculaire, la distance entre les stries Z diminuent (par un raccourcissement des sarcomères).*
➤➤ Le muscle squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Les Repères Savoir & Comprendre.
Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.
Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.
WEB www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

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.*

Symptôme
*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.*

Système 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.*

Systémique (voie systémique, administration systémique)
*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 génétique
*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'examinateur. La mesure est exprimée sur une échelle graduée de 0 (pas de force) à 5 (force musculaire normale).*

Testing musculaire quantifié
*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'examinateur, 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.*

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

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

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

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

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

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

Les Repères Savoir & Comprendre.
Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.
Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.
WEB www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

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

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

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