



la recherche dans les **MYOPATHIES MITOCHONDRIALES**

Les myopathies mitochondriales sont des maladies rares du métabolisme énergétique. Elles se manifestent par une atteinte musculaire (hypotonie, intolérance à l'effort, plus rarement faiblesse musculaire progressive) associée très fréquemment à une atteinte du cerveau, des nerfs périphériques, du foie, des reins ou du cœur. Une faiblesse permanente des muscles des yeux (ophtalmoplégie) et une chute des paupières (ptosis) sont souvent présentes.

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

WEB www.afm-teleton.fr > Concerné par la maladie > Myopathie mitochondriale

Table des matières

RÉDACTION

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

VALIDATION

▪ Dr Anne Lombès
Inserm UMRS 1016, CNRS
UMR 8104, Université Paris
Descartes, Paris

Que sont les myopathies mitochondriales ?3

À quoi les myopathies mitochondriales sont-elles dues ?4

La chaîne respiratoire des mitochondries4

Génétique des maladies mitochondriales5

Mode de transmission des maladies mitochondriales5

Où en est la recherche dans les myopathies mitochondriales ?7

Des causes génétiques de mieux en mieux connues7

Mieux connaître les myopathies mitochondriales8

Développer des modèles cellulaires et animaux de myopathies
mitochondriales8

Fécondation *in vitro* avec remplacement mitochondrial9

Des pistes thérapeutiques à l'étude9

Des molécules à l'essai chez l'homme 10

**Comment est organisée la recherche dans les myopathies
mitochondriales?15**

Des rencontres internationales 15

En France 15

Comment participer à la recherche clinique ?17

Don d'ADN (par une prise de sang), de peau, de muscle 17

Grâce à un suivi par le réseau des consultations spécialisées dans les
maladies neuromusculaires. 17

Pour en savoir plus19

Repères Savoir & Comprendre 19

Numéros de téléphone utiles 19

Sites internet 20

Glossaire21



Que sont les myopathies mitochondriales ?

Les myopathies mitochondriales sont des *maladies rares* liées à un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire des *mitochondries* ou de l'ATP synthase.

Elles constituent un groupe hétérogène de maladies neuromusculaires tant au niveau clinique que génétique. Elles incluent les myopathies avec déficit en thymidine kinase 2 (TK2), le syndrome de Kearns-Sayre, l'encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique, pseudo-accidents vasculaires cérébraux (syndrome du MELAS), l'encéphalopathie myo-neuro-gastrointestinale (MNGIE)...

Ces affections font partie d'un ensemble de pathologies de la mitochondrie regroupées sous le terme de cytopathies mitochondriales (ou mitochondriopathies).

- Les **myopathies mitochondriales** sont des cytopathies mitochondriales dans lesquelles il existe une composante musculaire au premier plan. Cependant, de nombreuses maladies mitochondriales atteignent aussi le système nerveux central (touchant indépendamment le cerveau ou la moelle épinière) ou le nerf périphérique.
- Les manifestations des myopathies mitochondriales sont extrêmement variables en termes de gène et de pronostic, allant d'un simple *ptosis* (chute de la paupière) ou d'une paralysie oculomotrice isolée à un tableau grave mettant en jeu la vie de la personne, parfois très tôt dans l'existence.
- Bien qu'elles soient mieux reconnues et mieux comprises dans leurs mécanismes intimes, les myopathies mitochondriales ne sont pas encore, à quelques exceptions près, accessibles à une thérapeutique efficace. La prise en charge est similaire à celles de nombreuses autres maladies neuromusculaires et le conseil génétique y est, la plupart du temps, délicat.

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

*Les **mitochondries** sont les centrales énergétiques de la cellule puisque, grâce à la chaîne respiratoire, elles assurent la production de l'essentiel de l'énergie directement utilisable par la cellule. Le nombre de mitochondries au sein d'une cellule est variable ; il est fonction des besoins de la cellule en énergie. Une fibre musculaire, très demandeuse en énergie, contient plusieurs milliers de mitochondries.*

Les **maladies génétiques** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous la forme des chromosomes dans le noyau et de l'ADN mitochondrial dans les mitochondries. Nous l'héritons de nos parents et nos enfants héritent de la nôtre. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales : plusieurs membres d'une même famille peuvent être atteints par la maladie

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...).

Présente dans tous les organismes vivants, l'**ATP ou adénosine triphosphate** est la principale source d'énergie immédiatement disponible pour l'activité des cellules.

L'**électron** (e^-) est une particule légère constitutive de la matière. L'électron est chargé négativement. Les propriétés chimiques des atomes et des molécules sont déterminées par les interactions électriques des électrons.

À quoi les myopathies mitochondriales sont-elles dues ?

Les myopathies mitochondriales sont des **maladies** d'origine **génétique**, dans lesquelles des anomalies de l'ADN (mutations) conduisent au déficit ou à la formation anormale d'une protéine ayant une fonction essentielle dans la chaîne respiratoire mitochondriale.

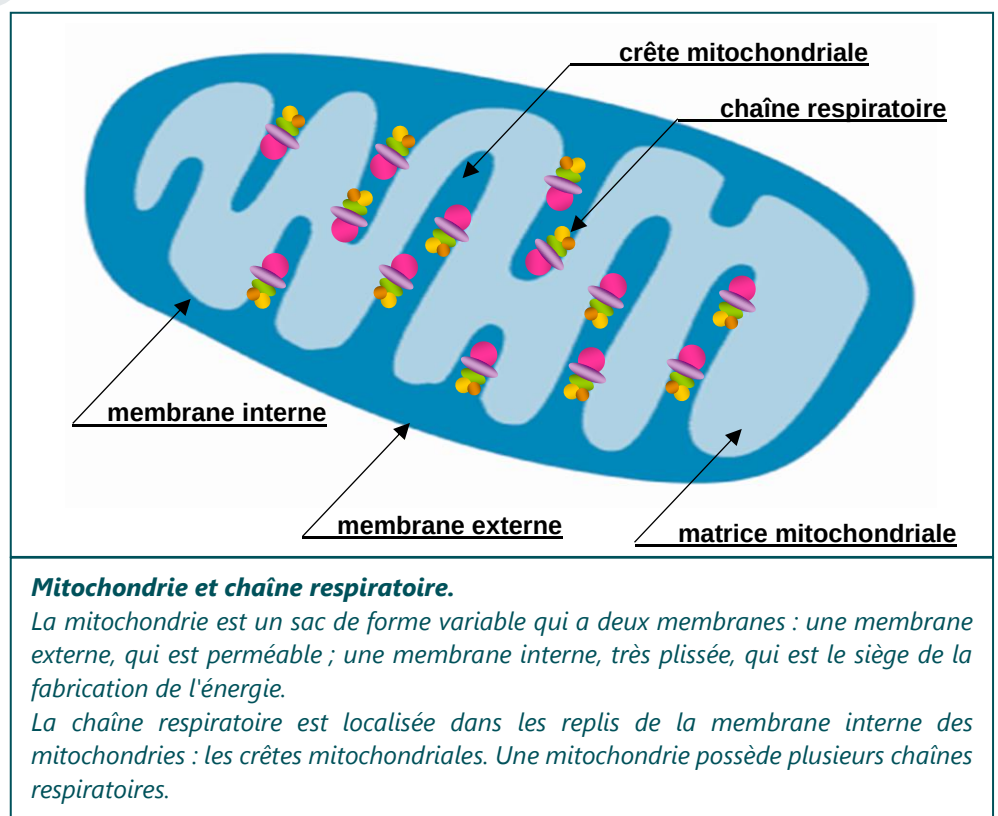
Normalement, une cellule contient en moyenne 2000 mitochondries, et dans chaque mitochondrie, il y a 2 à 4 molécules d'ADN mitochondrial.

La chaîne respiratoire des mitochondries

La chaîne respiratoire et l'**ATP** synthase constituent le système majeur de production d'énergie cellulaire. C'est une chaîne d'**enzymes** qui accélèrent les réactions transformant les nutriments en énergie. En bout de chaîne, l'ATP synthase stabilise l'énergie produite sous une forme chimique : l'**ATP** ou **adénosine triphosphate**, directement utilisable par la cellule.

La chaîne respiratoire est formée de 4 grands complexes enzymatiques ; ils sont identifiés par un numéro, de I à IV. L'ATP synthase est aussi appelée complexe V. Chacun de ces complexes enzymatiques est composé de plusieurs protéines (de 4 à 46).

La chaîne respiratoire fonctionne comme un fil électrique par lequel transitent des **électrons**. Ces électrons proviennent de la transformation des nutriments (glucose et acides gras) par la cellule. Ils sont transmis à différents complexes de la chaîne respiratoire : I, II ou III, puis sont transportés jusqu'au complexe IV où ils sont transmis à l'oxygène et produisent de l'eau. C'est au cours du transit de ces électrons que se constitue l'énergie utilisée pour fabriquer de l'ATP par l'ATP synthase.





Si l'un des complexes est altéré, c'est toute la chaîne respiratoire qui fonctionne mal, entraînant une perte de production d'énergie pour les cellules.

Lorsque la chaîne respiratoire des cellules musculaires ne produit pas assez d'énergie, les cellules musculaires ne peuvent plus se contracter : le muscle se fatigue, voire perd de la force.

Génétique des maladies mitochondriales

- La chaîne respiratoire est constituée de plus d'une centaine de protéines différentes, dont la grande majorité est codée par l'ADN contenu dans les chromosomes à l'intérieur du noyau des cellules (ADN nucléaire).

Treize protéines de la chaîne respiratoire mitochondriale sont codées par l'ADN contenu dans les mitochondries (ADN mitochondrial). Les mitochondries ont, en effet, la particularité de posséder leur propre *génome*. Si l'un de ces gènes (nucléaire ou mitochondrial) porte une anomalie, la chaîne respiratoire ne fonctionnera pas normalement.

- Non seulement tous ces gènes doivent être exprimés normalement, mais, pour les gènes nucléaires codant une protéine constitutive de la chaîne respiratoire, les protéines qu'ils codent doivent aussi être transportées du *cytoplasme* où elles sont fabriquées jusqu'à la membrane interne de la mitochondrie où elles sont assemblées en complexes de la chaîne respiratoire.

Ces processus impliquent de très nombreuses autres protéines, qui régulent l'*expression des gènes* nucléaires ou mitochondriaux, assurent les différentes étapes de cette expression, guident l'importation dans les mitochondries des protéines synthétisées dans le cytoplasme et permettent l'assemblage des différents composants des complexes de la chaîne respiratoire au sein de la membrane interne de la mitochondrie.

- Au total, de très nombreux gènes - ceux qui codent toutes ces protéines - peuvent être en cause dans les myopathies mitochondriales.

Mode de transmission des maladies mitochondriales

- Lorsqu'une anomalie génétique (mutation) touche l'ADN des chromosomes (ADN nucléaire), la maladie se transmet sur un mode "mendélien" (*autosomique récessif* ou *dominant* ou lié à l'X).

- Lorsqu'une anomalie génétique touche l'ADN mitochondrial, la maladie qu'elle entraîne se transmet sur un mode dit "maternel". En effet, lors de la fécondation, seul l'ADN mitochondrial maternel se transmet à l'enfant, l'ADN des mitochondries paternelles ne se transmet pas à l'enfant car les mitochondries des spermatozoïdes ne participent pas à la formation de l'œuf.

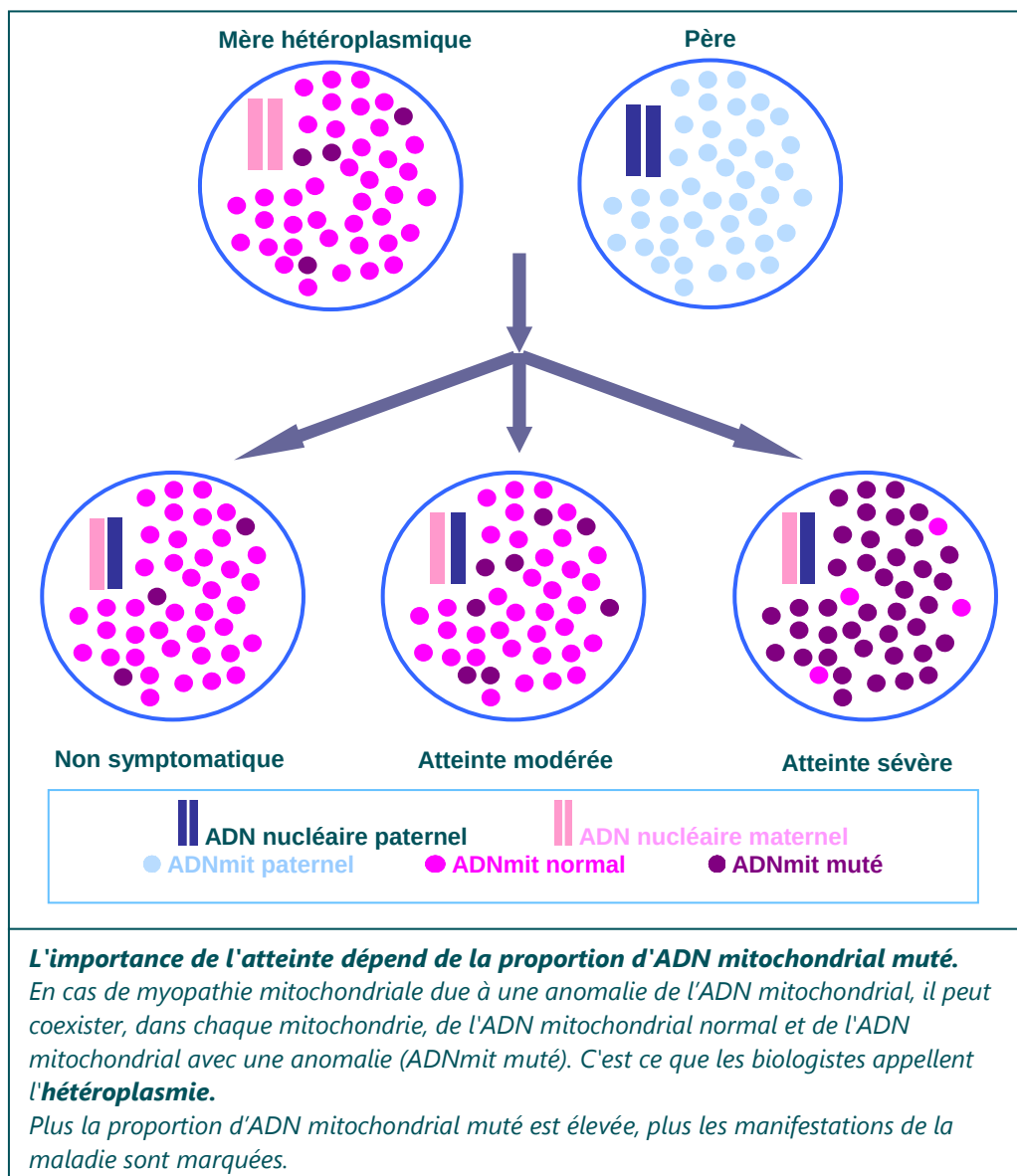
Un **génome** est l'ensemble des gènes d'un même organisme. Il contient toutes les instructions nécessaires à son développement, à son fonctionnement et à sa reproduction.

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...).

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

Dans une maladie transmise sur le **mode récessif**, la personne malade a ses deux copies du gène - celle reçue de son père et celle reçue de sa mère - porteuses de l'anomalie génique.

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





Où en est la recherche dans les myopathies mitochondriales ?

La recherche dans les myopathies mitochondriales est à la fois **fondamentale** (identification des causes génétiques, des mécanismes moléculaires en cause ...), **pré-clinique** explorant des pistes thérapeutiques (induire le développement de mitochondries, thérapie génique...), **clinique** (*histoire naturelle* de la maladie, essais de traitements pharmacologiques ...).

Des causes génétiques de mieux en mieux connues

Avec les progrès de la génétique et des techniques de diagnostic moléculaire, on connaît un peu mieux les bases génétiques de cet ensemble très hétérogène que sont les myopathies mitochondriales. Cependant, le nombre de gènes impliqués est énorme et deux tiers des personnes pour lesquelles un diagnostic de maladie mitochondriale a été posé n'ont pas de confirmation moléculaire.

De nouvelles techniques de séquençage

Ces dernières années, de nouvelles techniques de diagnostic génétique ont été mises au point. Ces *techniques de séquençage* dites de *nouvelle génération* permettent de *séquencer* simultanément des centaines de gènes, voir l'*exome* ou le *génome* entier. Elles sont plus rapides et plus précises que les techniques standard.

- De plus en plus d'anomalies de l'ADN mitochondrial (ADNmit) responsables de maladie mitochondriale sont découvertes.

Des nouvelles anomalies du génome nucléaire sont beaucoup plus rapidement identifiées, mais elles ne concernent encore que très peu de personnes.

- Ces nouvelles stratégies d'analyse génétique permettent régulièrement d'identifier de nouveaux gènes qui n'étaient pas impliqués jusque-là dans les maladies mitochondriales.

Parmi ceux-ci, il y a de nombreux gènes contrôlant la production et la mise en place des protéines au sein de la chaîne respiratoire. L'implication de ces gènes était impossible à rechercher directement (stratégie dites des gènes candidats) du fait de leur grand nombre et de l'absence de spécificité pour chaque gène du déficit mitochondrial induit.

De nouvelles manifestations cliniques

Un deuxième bénéfice de ces nouvelles techniques d'analyse génétique a été d'élargir les cadres cliniques liés à l'altération d'un gène connu (TK2, *NDUFS8*, *PEO1*, *SCO2*...) : les chercheurs ont constaté que des manifestations cliniques jusque-là non décrites dans ces maladies étaient en fait dues à l'altération de ces gènes.

Ces nouvelles descriptions cliniques permettent de mieux envisager l'implication d'un gène dans le fonctionnement global de la cellule. En particulier, l'identification de formes modérées et/ou d'évolution lente met en évidence des possibilités de compensation cellulaire, qui peuvent représenter des pistes thérapeutiques potentielles.

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

Les **techniques de séquençage de nouvelle génération** permettent de rechercher de nouveaux gènes ou d'identifier de nouvelles anomalies génétiques dans des gènes connus. Elles sont plus rapides et plus précises que les techniques standard.

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

L'**exome** est l'ensemble des exons du génome qui codent des protéines.

Le **génome** est l'ensemble des gènes d'un même organisme. Il contient toutes les instructions nécessaires au développement, au fonctionnement et à la reproduction des cellules et de l'organisme qu'elles constituent. Le génome humain comporte environ 25 000 gènes.

Mieux connaître les myopathies mitochondriales

Trois grands types évolutifs de myopathie avec déficit en TK2

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

■ Une étude d'histoire naturelle a été réalisée sur un groupe de 92 personnes atteintes de myopathie avec déficit en TK2 (67 provenant d'une revue de la littérature et 25 nouveaux cas). Elle a permis de distinguer 3 sous-types cliniques de sévérité différente :

- une forme infantile de myopathie avec une réduction très importante du nombre de copies d'ADN mitochondrial musculaire et une évolution rapide de la maladie vers une insuffisance respiratoire avec une mortalité précoce ;
- une forme débutant dans l'enfance, avec une réduction importante du nombre de copies d'ADN mitochondrial musculaire et une évolution plus lente (survie de 13 ans en moyenne après l'apparition des premiers signes de la maladie) ;
- une forme à début tardif, avec une réduction modérée du nombre de copies d'ADN mitochondrial et une évolution lente (survie de 23 ans en moyenne après l'apparition des premiers signes de la maladie).

Une étude d'histoire naturelle en cours aux États-Unis

Étude de l'histoire naturelle des maladies liées à une anomalie de l'ADN mitochondrial Étudier les conséquences neurologiques des anomalies de l'ADN mitochondrial et la synthèse d'énergie (Promoteur : Columbia University)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	300 (plus de 4 ans)	États-Unis	2 à 3 ans	Juillet 2004 – Janvier 2022

Un **marqueur biologique**, aussi appelé biomarqueur, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller l'évolution d'une maladie et l'efficacité de nouveaux traitements, que ces marqueurs soient physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque...) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine...).

Des marqueurs biologiques de la maladie

L'identification de *marqueurs biologiques* permet de suivre l'évolution de la maladie ou d'évaluer l'efficacité d'un traitement potentiel.

- Par exemple, le taux sanguin de FGF-21, une protéine de la famille des facteurs de croissance des *fibroblastes*, a été identifié comme un marqueur biologique fiable de myopathie mitochondriale.
- De même, le GDF-15, un facteur de croissance et de différenciation, voit son taux fortement augmenter dans le muscle et le sang de personnes atteintes de myopathie mitochondriale.

Développer des modèles cellulaires et animaux de myopathies mitochondriales

Des modèles cellulaires

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

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



personnes atteintes par la maladie. Un modèle cellulaire permet aussi de tester les effets d'un traitement potentiel.

- Des lignées de **cellules souches** pluripotentes induites à partir de cellules de personnes atteintes de maladie mitochondriale (par exemple d'encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique, pseudo-épisodes vasculaires cérébraux (MELAS)) ont été mis au point en laboratoire. Elles permettent de développer des cellules différenciées, comme des neurones, qui ne sont pas accessibles chez les patients. Cette approche permet d'analyser les mécanismes de spécificité de l'expression tissulaire de certaines maladies mitochondriales.

Des modèles animaux

La mise au point de **modèles animaux** de souris avec des anomalies mitochondriales permet de mieux cerner les mécanismes impliqués dans les maladies mitochondriales et, en même temps, d'expérimenter différentes approches thérapeutiques comme l'utilisation de traitements anti-oxydants ou de vitamines ou la thérapie génique.

- On peut citer par exemple le modèle de souris présentant un déficit d'une activité de la chaîne respiratoire, comme celle du complexe I (souris avec délétion du gène *NDUFS4*), qui a été utilisé pour montrer l'intérêt thérapeutique des voies de réponse à l'**hypoxie**.

- Un modèle de souris dont le gène de la thymidine phosphorylase a été inhibé a permis de démontrer l'efficacité de la thérapie génique par une seule injection dans le foie d'un **virus adéno-associé (AAV)** porteur de la séquence codant l'enzyme manquante.

Fécondation *in vitro* avec remplacement mitochondrial

Des techniques de fécondation *in vitro* (FIV) avec remplacement mitochondrial ont été mises au point pour prévenir la transmission de la myopathie mitochondriale de la mère à son enfant. Il s'agit de retirer le noyau d'un ovule d'une mère atteinte de myopathie mitochondriale et de le transférer dans un ovule de femme saine dont on a préalablement enlevé le noyau. Ainsi, l'ovule possède le noyau de la mère et les mitochondries saines de la donneuse. Puis la fécondation est réalisée *in vitro* avec le spermatozoïde du père (on parle parfois de FIV à 3 parents ou 3 ADN).

- En 2015, la Grande-Bretagne a été le premier pays à autoriser la technique de fécondation *in vitro* avec remplacement mitochondrial.

Des pistes thérapeutiques à l'étude

Une **revue Cochrane** sur les traitements utilisés dans les maladies mitochondriales parue en mai 2012 a fait une analyse critique de 1335 résumés d'articles scientifiques sur les maladies mitochondriales. Les auteurs concluent qu'aucun traitement n'a prouvé son efficacité dans les maladies mitochondriales. C'est pourquoi des études précliniques sont toujours en cours, à la recherche d'un traitement efficace.

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...).

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.

L'**hypoxie** est une diminution de la quantité d'oxygène distribué par le sang dans les tissus.

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

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.

La vitamine B3

La vitamine B3 est une molécule qui participe au développement des mitochondries.

- Administrée à des souris atteintes d'une forme de myopathie mitochondriale, la vitamine B3 retarde l'évolution de la maladie en induisant le développement de mitochondries dans les muscles et le tissu graisseux. La vitamine B3 jouerait ainsi un rôle protecteur dans les myopathies mitochondriales en réduisant les anomalies de structure des mitochondries.

La ciclosporine A

La ciclosporine A, un immunosuppresseur, agit sur les mitochondries en bloquant l'ouverture d'un canal (appelé pore de transition de perméabilité mitochondriale) qui provoque la mort cellulaire par *apoptose*.

- Dans une souris modèle de myopathie mitochondriale, l'administration de ciclosporine A ralentit le développement de la faiblesse musculaire et allonge sa durée de vie.

La thérapie génique

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

- Dans l'encéphalopathie myo-neuro-gastrointestinale (MNGIE), c'est le gène *TYMP*, qui code la thymidine phosphorylase, qui est altéré. Plusieurs travaux ont montré que l'injection de vecteurs viraux transportant le gène *TYMP* à des souris modèles de MNGIE permet de restaurer l'activité de la thymidine phosphorylase chez ces souris.

Des molécules à l'essai chez l'homme

Agir sur le stress oxydatif

Dans la membrane interne des mitochondries, il y a des électrons qui transitent comme dans un fil électrique ; ce fil électrique n'a pas de "gaine", ce qui revient à dire que s'il y a "trop de courant", des électrons vont s'en échapper. Les électrons isolés de ce type sont très agressifs car ils altèrent tous les composés qu'ils rencontrent : c'est ce qu'on appelle les radicaux libres (en fait, c'est une molécule avec un électron qui se "promène seul"). La mitochondrie, lorsqu'elle fonctionne mal, peut en produire beaucoup. Une des approches thérapeutiques a donc pour but de contrôler la quantité d'électrons qui s'échappent de la chaîne respiratoire défectueuse, par exemple à l'aide de composés dits « antioxydants ».

Le RTA-408

Le RTA-408 est une molécule aux vertus antioxydantes et anti-inflammatoires. Il pourrait améliorer la fonction motrice et le fonctionnement des mitochondries de personnes atteintes de myopathie mitochondriale.

- Un *essai* de *phase I/II* du RTA-408 réalisé chez 36 personnes atteintes d'une myopathie mitochondriale a mis en évidence une augmentation de la distance de marche parcourue en 6 minutes des participants après 5 jours de traitement.

Des essais sur un plus grand nombre de patients et à plus long terme sont toutefois nécessaires pour confirmer ces résultats.

*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.*

*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.*

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

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



Les étapes du développement d'un médicament.

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

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

Recherche fondamentale

Imaginer des thérapies (pharmacologique, génique, cellulaire) ; identifier des candidats médicament ; créer des modèles cellulaires et animaux.



Candidat médicament "phare"

Développement préclinique

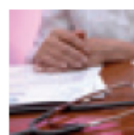
Étudier le candidat médicament "phare", sur des cellules en culture (*in vitro*) et des modèles animaux : propriétés physico-chimiques, comportement dans ces modèles, toxicité...



Autorisations d'essais cliniques (AEC)

Développement clinique

Évaluer, chez l'homme, le candidat médicament, par des essais cliniques successifs. Chaque essai fait l'objet d'une autorisation propre.



Autorisation de mise sur le marché (AMM)*

Essai de Phase I Tolérance

Objectifs : savoir si le produit est bien toléré ; mesurer les paramètres physico-chimiques du produit.

(Volontaires sains)



Essai de Phase II Effet/Dose

Objectifs : définir la dose active et la relation dose/effets thérapeutiques du produit.

(Volontaires atteints de la maladie ciblée)



Essai de Phase III Efficacité

Objectifs : préciser l'effet thérapeutique du produit par rapport à un traitement de référence ou un placebo ; confirmer la tolérance.

(Volontaires atteints de la maladie ciblée)



Essai de Phase IV Pharmacovigilance

Objectifs : évaluer les effets indésirables (attendus ou encore inconnus) du médicament sur la population traitée.

(Personnes recevant le traitement dans la population générale)



Le MTP-131 (ou bendavia)

Le MTP-131 (ou bendavia) est une molécule qui agit sur les mitochondries pour les rendre plus fonctionnelles et diminuer le stress oxydatif.

Essai de phase I/II

Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et l'efficacité de doses croissantes du MTP-131(ou bendavia)

(Promoteur : Stealth BioTherapeutics Inc)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé. Données en cours d'analyse	36 (de 16 à 65 ans)	États-Unis	7 jours	Février 2015 – Mai 2016

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

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

Le KH176

Le KH176 est un composé qui réduit les niveaux élevés de dérivés réactifs de l'oxygène ainsi que le stress oxydatif dans des modèles cellulaires de maladies mitochondriales.

Essai de phase II Évaluer les effets du KH716 dans les maladies mitochondriales (Promoteur : Khondrion BV)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé. Données en cours d'analyse	20 (plus de 18 ans)	Pays-Bas	1 mois	Septembre 2016 – Juillet 2017

L'entraînement aérobie

L'entraînement aérobie (c'est-à-dire à faible puissance pendant une longue durée) augmente les performances musculaires des personnes atteintes de myopathies mitochondriales.

- Des travaux italiens chez 7 personnes atteintes d'une forme de myopathie mitochondriale ont confirmé l'augmentation du stress oxydatif. Ils ont aussi montré que l'entraînement aérobie en diminue les effets.

Le bézafibrate

Le bézafibrate, un agent qui réduit le taux de lipides dans le sang, a montré des résultats encourageants (questionnaire des patients et études *in vitro*) dans le déficit en carnitine palmitoyltransférase II (myopathie mitochondriale liée à CPT2).

Cet effet n'a malheureusement pas été confirmé par des mesures objectives des capacités énergétiques lors de l'effort chez 5 personnes atteintes de myopathie mitochondriale liée à CPT2 et 5 personnes avec un déficit en déshydrogénase de l'acylCoA à très longue chaîne. Le bézafibrate n'a amélioré ni les signes cliniques, ni la fréquence cardiaque des participants de cet essai.

- Une analyse des effets du bézafibrate dans le cerveau de souris atteintes de myopathie mitochondriale a montré qu'il joue un effet neuroprotecteur en augmentant le taux de protéines mitochondriales, en diminuant l'inflammation et en améliorant les signes cliniques des souris.
- Un essai clinique du bézafibrate a été mené chez 6 personnes atteintes de myopathie mitochondriale avec pour objectif de recueillir des données préliminaires afin de voir si le bézafibrate peut améliorer la production d'énergie cellulaire chez des personnes atteintes de myopathie mitochondriale.



Essai de phase II Évaluer les effets du bézafibrate chez des personnes atteintes de myopathie mitochondriale <i>(Promoteur : Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust)</i>				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé, données en cours d'analyse	6 (de 18 à 64 ans)	Royaume-Uni	3 mois	Septembre 2015 – Mars 2017

Une supplémentation en L-carnitine

La carnitine est un transporteur d'acides gras du cytoplasme vers les mitochondries. La L-carnitine peut améliorer le fonctionnement des mitochondries.

- Une supplémentation en L-carnitine pendant 2 mois a amélioré la capacité aérobie et la tolérance à l'exercice chez 12 personnes atteintes de myopathie mitochondriale.

Une supplémentation en nitrate

Une supplémentation en nitrate améliore les performances à l'exercice et réduit la consommation d'oxygène lors de l'exercice chez le sujet sain ou le sportif.

- Une supplémentation en nitrate pendant une semaine n'a cependant pas montré d'effets positifs chez 10 personnes atteintes de myopathie mitochondriale. Ni la consommation d'oxygène lors de l'exercice, ni la fonction mitochondriale n'ont été améliorées.

Des molécules pour pallier le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire

Dans les myopathies mitochondriales, certaines étapes de la chaîne respiratoire peuvent être interrompues par l'absence d'un des composants. C'est le cas, par exemple, dans le déficit en **coenzyme Q10**.

- Un essai nord-américain de **phase III** en double aveugle contre placebo a évalué l'efficacité et l'innocuité d'un traitement oral par coenzyme Q10 chez 26 enfants atteints de myopathie mitochondriale. Des résultats ont montré l'absence de différence significative sur la fonction motrice et sur l'échelle de qualité de vie pédiatrique entre le groupe traité et le groupe ayant reçu le placebo.

Des recherches sont en cours pour trouver d'autres composés qui, comme le coenzyme Q10, permettraient de contourner les étapes de la chaîne respiratoire qui ne fonctionnent pas ou mal.

La déoxycytidine et la déoxythymidine

Dans la myopathie mitochondriale liée au gène **TK2**, l'**enzyme** défaille, la thymidine kinase 2 (TK2) ne transforme pas correctement (phosphorylation) la déoxycytidine et la déoxythymidine ce qui empêche la synthèse de l'ADN mitochondrial.

- L'administration de déoxycytidine et de déoxythymidine à des souris modèles améliore les symptômes des souris et allonge leur durée de vie.

Le **coenzyme Q10** (ou ubiquinone) est un maillon de la chaîne respiratoire, nécessaire à la synthèse de l'énergie dans la mitochondrie. C'est un puissant antioxydant qui protège les membranes et les mitochondries, très exposées au stress oxydatif. Cette molécule est utilisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de certaines myopathies.

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. L'essai de phase III 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

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...).

Des premiers essais ont été faits chez des patients et ont montré des résultats très encourageants qui impliquent la mise en place d'un réel essai clinique.

Une supplémentation en taurine

La taurine est un composé existant à l'état naturel dans l'organisme qui joue un rôle important dans les mitochondries. Elle effectue notamment des modifications de l'ADN mitochondrial permettant l'expression de protéines de la chaîne respiratoire ; c'est grâce à la chaîne respiratoire que les mitochondries assurent la production de l'essentiel de l'énergie directement utilisable par la cellule.

Chez les personnes qui présentent le syndrome de MELAS, la taurine ne peut pas effectuer les modifications de l'ADN mitochondrial normalement observées chez l'homme, laissant supposer qu'une supplémentation en taurine pourrait être bénéfique chez ces personnes.

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

C'est pourquoi un essai de phase III *en ouvert* a été conduit au Japon pour évaluer les effets d'une supplémentation orale en taurine pendant un an chez 10 personnes atteintes du syndrome de MELAS. Les résultats de cet essai publiés en avril 2018 ont mis en évidence une augmentation des modifications de la taurine sur l'ADN mitochondrial. Après un an de traitement, les personnes sous traitement ont présenté moins de pseudo-accidents vasculaires cérébraux.

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

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



Comment est organisée la recherche dans les myopathies mitochondriales?

- Les équipes de recherche impliquées dans les myopathies mitochondriales sont présentes dans tous les pays. On compte des groupes particulièrement actifs aux États-Unis, en France, en Angleterre, au Danemark, au Brésil, en Finlande, en Allemagne et en Italie.

Des rencontres internationales

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

- Un atelier de travail international dédié aux outils d'évaluation et à la préparation aux essais cliniques dans les myopathies mitochondriales chez l'enfant et l'adulte s'est tenu du 16 au 18 novembre 2016 à Rome (Italie). Il a réuni 26 experts cliniciens ou scientifiques de cette maladie venus de France, Allemagne, Canada, Espagne, États-Unis, Italie, Japon, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni.

Les experts ont souligné l'importance des *bases de données* ou registres et des études d'histoire naturelle. Ils ont également identifiés des outils de mesure (tests fonctionnels, performance, données rapportées par le patient...) à utiliser lors de futurs essais cliniques menés dans les myopathies mitochondriales.

En France

Le réseau MeetOchondrie

En France, le réseau "MeetOchondrie", créé en 2006, rassemble tous les acteurs de la recherche fondamentale, clinique ou appliquée dans le domaine de la mitochondrie de façon à améliorer à long terme la prise en charge des patients.

- Il a pour objectifs la promotion des échanges interdisciplinaires autour de trois axes thématiques (Mitochondrie fondamentale, Mitochondrie et physiologie et Mitochondrie et pathologie), la diffusion des connaissances, la formation des jeunes chercheurs et médecins et le renforcement des interactions entre chercheurs, cliniciens, associations de patients et industries pharmaceutiques.

- Ce réseau, soutenu de 2008 à 2016 par le CNRS sous la forme d'un Groupement de Recherche, est maintenant devenu une société savante à but non lucratif intitulée "Réseau MeetOchondrie" dans le cadre créé par la loi de 1901. Ce réseau bénéficie de la participation de différentes associations impliquées dans les maladies mitochondriales : AFM-Téléthon, AMMI (association contre les maladies mitochondriales), AFAF (Association Française sur l'ataxie de Friedreich) et Ouvrir les Yeux.

- Il réunit chaque année environ 150 spécialistes de différents aspects des mitochondries et organise des journées thématiques et des ateliers de formation à l'étude des fonctions mitochondriales.

*Les **bases de données 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 (consentement éclairé ou non opposition) dans le respect du secret médical, par les médecins qui les suivent. Les bases de données permettent de mieux connaître l'évolution de la maladie, d'en améliorer la prise en charge et d'identifier les personnes pouvant participer à un essai.*

- Le dernier colloque du réseau MeetOchondrie s'est déroulé du 27 au 30 mai 2017 à Pornichet.

Myology

L'AFM-Téléthon organise tous les 4 ans un colloque international dédié aux maladies neuromusculaires sur 3 ou 4 jours au cours desquels des experts scientifiques et médicaux du monde entier présentent leur travaux, échangent, nouent des relations de travail, établissent des collaborations...

Myology 2016, la 5^e édition du congrès international de myologie organisé par l'AFM-Téléthon, a eu lieu à Lyon du 14 au 18 mars 2016.

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



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 muscle prélevés chez des personnes atteintes de myopathies mitochondriales pour continuer à étudier les différents mécanismes en jeu dans ces maladies.

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

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 des myopathies mitochondriales ou tester de nouvelles pistes thérapeutiques.

Faire un don de tissu en pratique

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

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

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

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

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

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

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

WEB www.institut-myologie.org/ >

Recherche > Banque de Tissus MYOBANK-AFM de l'Institut de Myologie

La **filière de santé maladies rares neuromusculaires FILNEMUS**

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

WEB www.filnemus.fr

➤➤ Organisation des soins et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

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

Les coordonnées de la consultation spécialisée dans les maladies neuromusculaires de votre région sont disponibles sur le site internet de l'AFM-

Téléthon : **WEB** www.afm-telethon.fr/services-proximite-aux-malades ou sur celui de

Filnemus : **WEB** www.filnemus.fr.

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

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

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

WEB www.afm-telethon.fr/Médecin/Chercheur/Recherche-clinique

- 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

Repères Savoir & Comprendre

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

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• ADN, cellules, tissus... des banques pour la recherche• Arthrodèse vertébrale et maladies neuromusculaires• Bien assis dans son fauteuil roulant• Bien s'équiper pour bien dormir• Bilan neuropsychologique et maladies neuromusculaires• Compensation technique du membre supérieur• Conduite automobile et maladies neuromusculaires• Conseil génétique et maladies neuromusculaires• Diagnostic des maladies neuromusculaires• Domotique et maladies neuromusculaires• Douleur et maladies neuromusculaires• Droit des patients et maladies neuromusculaires• Du bon usage de l'Alpha 300 et autres relaxateurs de pression• Emploi et maladies neuromusculaires• 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 | <ul style="list-style-type: none">• Les aides humaines à domicile• Les essais thérapeutiques en questions• Lève-personne et maladies neuromusculaires• Maladies neuromusculaires : des solutions pour bien dormir• Manutention des personnes• Ordinateur et maladies neuromusculaires• Organisation de la motricité• Organisation des soins et maladies neuromusculaires• Prestation de compensation et maladies neuromusculaires• Prévention et maladies neuromusculaires• Prise en charge cardiologique et maladies neuromusculaires• Prise en charge nutritionnelle des maladies neuromusculaires• Prise en charge orthopédique et maladies neuromusculaires• Prise en charge respiratoire et maladies neuromusculaires• S'autoriser à souffler• Salle de bain et maladies neuromusculaires• Scolarité et maladies neuromusculaires• Soins bucco-dentaires et maladies neuromusculaires• Soutien psychologique et maladies neuromusculaires• Trachéotomie et maladies neuromusculaires• Urgences médicales et maladies neuromusculaires• Vacances et maladies neuromusculaires• Vaccination et maladies neuromusculaires• Ventilation non invasive et maladies neuromusculaires |
|---|---|

Numéros de téléphone utiles

• Accueil Familles AFM-Téléthon

Service de l'Association Française contre les Myopathies qui a pour mission d'accueillir et d'orienter toute personne atteinte d'une maladie

neuromusculaire vers les réseaux et les compétences internes ou externes à l'AFM-Téléthon en fonction de leurs besoins.

 01 69 47 11 78

- **Santé Info Droits : pour toute question juridique ou sociale**

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

- **Droits des malades Info pour toute question sur le droit des malades**

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

- **Maladies Rares Info Service**

 01 56 53 81 36

Sites internet

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

WEB www.afm-telethon.fr

- **Site de l'AMMI, Association contre les Maladies Mitochondriales**

WEB <http://www.association-ammi.org/>

- **Site du réseau MeetOchondrie**

WEB www.meetochondrie.fr/meetochondrie/

- **Site français consacré aux maladies rares et aux médicaments orphelins**

WEB www.orphanet.fr

- **Site de l'association Dystrophie musculaire Canada**

WEB www.muscle.ca

- **Site de la *Muscular Dystrophy Association***

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



Glossaire

AAV (ADENO-ASSOCIATED VIRUS)

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

ACIDES AMINÉS

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

ALLELE

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

AMYOTROPHIE

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

ANTICORPS

Les **anticorps** sont des protéines capables de reconnaître et de se fixer spécifiquement à une molécule. Dans l'organisme, leur synthèse est déclenchée par la présence d'une substance ou d'une molécule considérée comme étrangère (antigène), qu'ils reconnaissent et à laquelle ils se combinent spécifiquement pour en neutraliser l'effet toxique. En laboratoire, 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 enchaînement de nucléotides qui détermine la séquence en acides aminés de la protéine, c'est-à-dire la composition et la structure de cette protéine.

AUTOPHAGIE

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

AUTOPHAGOSOME

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

AUTOSOMIQUE

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

AXONE

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

BIODISPONIBILITE

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



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

BIOPSIE MUSCULAIRE

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

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

CADRE DE LECTURE

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

CALCIUM

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

CANAL IONIQUE

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

CAPACITE VITALE

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

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

CARDIOMYOCYTES

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

CELLULE SATELLITE

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

CELLULE SOUCHE

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

CELLULES HEMATOPOÏÉTIQUES

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

CELLULE PROGENITRICE

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

CHROMATINE

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

CHROMOSOME

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

CODON STOP

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

COHORTE

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

COLLAGÈNE

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

COMITES DE PROTECTION DES PERSONNES

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



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

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

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

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

WEB www.has-sante.fr > Accueil > Professionnels de santé > Actes - Médicaments - Dispositifs > Médicaments > Commission

CONSEIL GENETIQUE

Le **conseil génétique** s'adresse aux personnes confrontées à une maladie d'origine génétique qu'elles soient elles-mêmes atteintes ou qu'un de leur proche soit atteint. Le but est de renseigner la personne sur le risque qu'elle a de développer et/ou de transmettre la maladie dans l'avenir et d'évaluer les possibilités de diagnostic prénatal ou préimplantatoire et de dépistage des individus à risque (diagnostic pré-symptomatique). La consultation du conseil génétique est souvent entreprise avant un projet de procréation. Elle peut l'être aussi sans lien direct avec celui-ci pour

lever une inquiétude sur son propre statut génétique.

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

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

CONTRE PLACEBO (ESSAI CLINIQUE)

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

CORRELATIONS GENOTYPE/PHENOTYPE

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

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

CORTICOÏDES

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

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

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

CREATINE

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

CRÉATINE PHOSPHOKINASE, CPK (OU CRÉATINE KINASE, CK)

La **créatine phosphokinase** (CPK ou créatine kinase, CK) est une enzyme musculaire qui joue un rôle dans la production d'énergie directement utilisable par les cellules. Abondamment présente dans les cellules musculaires, elle est libérée dans la circulation sanguine en cas d'atteinte musculaire. Son dosage dans le sang est utile au diagnostic de certaines myopathies.

CRIBLAGE

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

CULTURE DE CELLULES

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

CURE CMD

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



traitements pour les dystrophies musculaires congénitales.

WEB www.curecmd.org

CYTOPLASME

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

CYTOSQUELETTE

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

DECALAGE DU CADRE DE LECTURE

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

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

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

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

DEGENERESCENCE

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

DELETION

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

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

DIAGNOSTIC CLINIQUE

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

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

DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

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

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

DISQUE OU STRIE Z

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

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

DOMINANT(E)

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

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

DOUBLE AVEUGLE (ESSAI EN)

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

DYSTROPHIE MUSCULAIRE

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

EFFET DE POSITION

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

EFFET FONDATEUR

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

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

ENDOGENE

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



ENVELOPPE NUCLEAIRE

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

ENZYME

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

ENZYMES MUSCULAIRES

Enzymes musculaires voir "dosage des enzymes musculaires"

ENZYMOTHERAPIE DE SUBSTITUTION

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

ÉPIGENETIQUE

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

ÉPISSAGE

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

ESSAI CONTROLE

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

ESSAI EN DOUBLE AVEUGLE

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

ESSAI EN OUVERT

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

ESSAI MULTICENTRIQUE

Un **essai multicentrique** signifie que est un l'essai 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 RANDOMISE

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

ÉTUDE DE LIAISON

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

ÉTUDE ELECTROPHYSIOLOGIQUE

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

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

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

EUROPEAN NEUROMUSCULAR CENTRE

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

WEB www.enmc.org/

EX VIVO

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

EXON

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

EXPRESSION DES GENES

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

**FIBRES MUSCULAIRES**

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

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

FIBRES MUSCULAIRES DE TYPE I

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

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

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

FIBRES MUSCULAIRES DE TYPE II

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

rapides) sont de plus grands diamètres et peu vascularisées (on les appelle aussi fibres blanches). Elles contiennent peu de mitochondries et sont très riches en glycogène. Très puissantes et fatigables, elles sont sollicitées lors d'efforts brefs et très intenses.

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

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

FIBROBLASTES

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

FIBROSE

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

FILAMENTS INTERMÉDIAIRES

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

GENE

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

GENE CANDIDAT

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

GENOME

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

GENOTYPE

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

GREFFE AUTOLOGUE (OU AUTOGREFFE)

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

HETEROZYGOTE

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

HISTOIRE NATURELLE D'UNE MALADIE

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

HISTOLOGIE

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

HOMOLOGIE

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

HORMONES

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

HYPOMETHYLATION

L'**hypométhylation** est une modification épigénétique de l'ADN. La méthylation d'une base nucléotidique de l'ADN (ajout d'un groupement méthyle CH₃ sur la cytosine) influence l'expression des gènes : une faible méthylation (hypométhylation) se traduit le plus souvent par une forte expression du gène alors qu'un haut niveau de méthylation (hyperméthylation) inactive le gène.



IMAGERIE MEDICALE

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

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

IMAGERIE MUSCULAIRE

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

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

IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE OU IRM

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

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

IMMUNOCYTOCHIMIE

IMMUNOHISTOCHEMIE

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

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

IMMUNOGENE

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

IN VITRO

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

WEB www.afm-teleton.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

IN VIVO

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

INCIDENCE

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

INCLUSIONS

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

INFLAMMATION

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

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

INTEGRINES

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

JONCTION NEUROMUSCULAIRE

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

LAME BASALE

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

LAMININES

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

LOCUS GENETIQUE

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

LOIS DE BIOETHIQUE

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



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

►► Conseil génétique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.
WEB www.legifrance.gouv.fr

LYMPHOCYTES B

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

LYMPHOCYTES T

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

LYSOSOME

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

MALADIE A TRIPLETS

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

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

MALADIE GENETIQUE

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

MAP KINASES

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

MATRICE EXTRACELLULAIRE

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

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

MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les mécanismes

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

MEDICAMENT ORPHELIN

Les **médicaments orphelins** sont des médicaments utilisés pour soigner les personnes atteintes de maladies qui touchent, moins d'une personne sur 2 000, les maladies rares. Pour les entreprises pharmaceutiques, le coût de mise sur le marché d'un produit préconisé dans une maladie rare ne serait pas couvert par les ventes attendues sur ce marché "restreint" du fait du peu de personnes concernées. C'est pourquoi, sous la pression des associations de maladies rares, une politique incitative économique a été mise en place pour encourager les entreprises pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments "orphelins" à destination des patients atteints de maladies rares et laissées pour compte.

WEB www.eurordis.org/fr > Médicaments orphelins

MEGANUCLEASES

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

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

METABOLISME

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

METHYLATION

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



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

MICRO-ARN (miARN)

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

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

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

MITOCHONDRIE

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

MODELE ANIMAL

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

MODELE CELLULAIRE

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

MOTONEURONE

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

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

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

MYOLOGIE

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

NECROSE

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

NEOMUTATION

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

NMD-CHIP

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

WEB www.nmd-chip.eu

NUCLEOTIDE

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

OLIGONUCLEOTIDE

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

OLIGONUCLEOTIDE ANTISENS

Un **oligonucléotide antisens** est un fragment d'ARN, généralement synthétisé en laboratoire qui se lie spécifiquement à un ARN 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).

PHARMACOCINETIQUE

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

PHASE I

Au cours d'un essai clinique de **phase I** un médicament dont l'intérêt

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

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

PHASE I/II

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

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

PHASE II

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

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

PHASE II/III

Un essai de **phase II/III** permet de tester l'efficacité d'un traitement potentiel et son dosage en une seule

étape : les phases II (dose et mode d'administration) et III (efficacité) de l'essai clinique sont regroupées en une seule. Au terme de l'essai, si les résultats sont positifs, une autorisation de mise sur le marché (AMM) peut être donnée.

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

PHASE III

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

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

PHENOTYPE

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

PLACEBO

Le **placebo** est un produit dont la présentation est identique à celle d'un médicament, mais qui ne contient pas de principe actif. Dans un essai clinique, un placebo est utilisé pour mesurer l'action réelle du médicament testé, en comparant les effets du médicament testé contenant le principe actif et ceux du placebo.

PLASMIDE

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

POISSON-ZEBRE

Le **poisson-zèbre** est un modèle animal très utilisé en biologie du



développement. Son rythme de vie est adapté au travail de recherche en laboratoire et ses embryons sont totalement transparents, ce qui permet d'observer directement le développement des organes sans recourir à des techniques longues ou sophistiquées.

POLYMORPHISME

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

POMPE A CALCIUM

Les **pompes à calcium** sont des structures des membranes des cellules qui peuvent faire entrer (capter) ou sortir le calcium d'un compartiment cellulaire à un autre.

Les protéines SERCA sont des pompes à calcium spécifiques du réticulum sarcoplasmique ou du réticulum endoplasmique.

PREVALENCE

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

PROTEASE

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

PROTEASOME

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

PROTEINE

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

PROTEINE CHAPERONNE

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

QUEUE POLYA

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

REACTION IMMUNITAIRE

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

RECEPTEUR

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

RECESSIF(VE)

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

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

RECOMBINANT(E)

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

REGISTRE DE PATIENTS

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

RETICULUM ENDOPLASMIQUE

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

RETICULUM SARCOPLASMIQUE

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



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

REVUE COCHRANE

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

SARCOMERE

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

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

SAUT D'EXON

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

SEQUENCER

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

SPLICEOSOME

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

STRESS OXYDATIF

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

STRIE OU DISQUE Z

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

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

SUREXPRIMER

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

SYMPTOMATIQUE

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

SYMPTOME

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

SYSTEME NERVEUX CENTRAL

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

SYSTEMIQUE (VOIE SYSTEMIQUE, ADMINISTRATION SYSTEMIQUE)

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

TEST GENETIQUE

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

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

TESTING MUSCULAIRE MANUEL

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

TESTING MUSCULAIRE QUANTIFIE

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



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

TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES

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

THERAPIE GENIQUE

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

THERAPIE CELLULAIRE

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

TRAFIC MEMBRANAIRE

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

TRANSDUCTION

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

TRANSGENE

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

TRANSLATIONNELLE

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

TRANSLECTURE

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

TREAT-NMD

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

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

WEB www.treat-nmd.eu/

VECTEUR

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

VECTEUR VIRAL

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

VOIE DE SIGNALISATION CELLULAIRE

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

WESTERN BLOT

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