



la recherche dans la MALADIE DE KENNEDY

Amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X
Amyotrophie bulbo-spinale de l'adulte
Syndrome de Kennedy
Maladie de Kennedy-Alter-Sung
Amyotrophie spinale et bulbaire
SBMA
SMA1
ASX1

La maladie de Kennedy est une maladie rare qui entraîne une atteinte des cellules nerveuses qui conduisent l'influx nerveux de la moelle épinière aux muscles, les motoneurons périphériques, et celle de certaines glandes endocrines. Elle est due à une anomalie génétique située dans le gène codant le récepteur des androgènes. Plusieurs équipes de recherche dans le monde travaillent à mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans la maladie de Kennedy et à identifier des stratégies thérapeutiques efficaces.

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

Il ne peut en aucun cas se substituer à l'avis d'un médecin, même s'il peut vous faciliter le dialogue avec votre équipe soignante.

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 en lien avec la maladie de Kennedy :

WEB www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > Maladie de Kennedy

Sommaire

RÉDACTION

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

REMERCIEMENTS

Nous remercions pour leur contribution au document :

- Dr Pierre-François Pradat, Centre de référence sur la sclérose latérale amyotrophique et autres maladies rares du neurone moteur, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
- Dr. J. Andoni Urtizberea, Institut de Myologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Qu'est-ce que la maladie de Kennedy ?	3
À quoi la maladie de Kennedy est-elle due ?	5
Une répétition de triplets anormale dans le gène qui code le récepteur des androgènes	5
Des récepteurs des androgènes anormaux.....	6
Une faiblesse musculaire	8
Une insensibilité partielle aux androgènes.....	8
Où en est la recherche dans la maladie de Kennedy ?	9
Des modèles cellulaires	9
Des modèles animaux.....	9
Des marqueurs biologiques.....	10
Une échelle d'évaluation spécifique pour la maladie de Kennedy	10
Une base de données à mettre en place.....	11
Des études observationnelles	11
Explorer des pistes thérapeutiques	13
À l'essai chez l'homme.....	19
Comment est organisée la recherche dans la maladie de Kennedy ?	24
Des rencontres internationales.....	24
En France.....	25
Comment participer à la recherche ?	27
Don d'ADN (par une prise de sang), de peau, de muscle	27
Grâce à un suivi par le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires.	27
Un peu d'histoire...	29
Du gène.....	29
...au modèle animal et aux essais cliniques.....	29
Pour en savoir plus	30
Avancées dans la maladie de Kennedy.....	30
Zoom sur... la maladie de Kennedy.....	30
Repères Savoir & Comprendre.....	30
Numéros de téléphone utiles	31
Sites internet.....	31
Glossaire	33



Qu'est-ce que la maladie de Kennedy ?

La maladie de Kennedy (ou amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X ou aussi syndrome de Kennedy) se manifeste, le plus souvent à l'âge adulte, chez des hommes qui présentent des signes d'insuffisance androgénique (augmentation du volume de la poitrine, troubles de l'érection...) et une faiblesse musculaire (difficultés à la marche, gêne pour avaler...), d'évolution relativement lente.

- La maladie de Kennedy est une *maladie* d'origine *génétique*. Elle est due à des anomalies génétiques dans le gène *AR* localisé sur le chromosome X et qui code le *récepteur* des *hormones* mâles : les *androgènes*. Seuls les hommes ayant une anomalie sur ce gène sont atteints. Les femmes qui ont un chromosome X porteur d'une anomalie dans le gène *AR* ne présentent en général aucune gêne (sauf exception) mais ce chromosome X porteur de l'anomalie risque de se transmettre à leur descendance. Ces anomalies dans le gène du récepteur des androgènes s'accompagnent d'une dégénérescence des *motoneurones* périphériques du bulbe rachidien (bulbo) et de la moelle épinière (spinale).

Les maladies du motoneurone

Il existe plusieurs maladies du motoneurone. Elles peuvent toucher le deuxième motoneurone (motoneurone périphérique), comme dans la maladie de Kennedy, le premier motoneurone (motoneurone du cortex cérébral), comme dans la sclérose latérale primitive, ou les deux, comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Des associations engagées dans le combat contre la maladie de Kennedy

En France, trois associations de malades soutiennent la recherche dans la maladie de Kennedy et accompagnent les familles concernées par cette maladie :

▪ AFM-Téléthon

WEB www.afm-telethon.fr ou par téléphone ☎ 0800 35 36 37 (appel gratuit).

▪ AMRK, l'Association de soutien à la recherche et aux personnes concernées par la maladie de Kennedy (ARMK)

Par mail : armk@free.fr ou par courrier : 108 Boulevard Suchet 75016 Paris

▪ ARSLA, l'Association pour la recherche sur la sclérose latérale amyotrophique et autres maladies du motoneurone (ARSLA)

WEB www.arsla.org ou par téléphone ☎ 01 43 38 99 89

Vous pouvez entrer en contact avec elles pour aider la recherche, rencontrer d'autres personnes concernées ou trouver des solutions aux difficultés qu'entraîne la maladie de Kennedy (liées au suivi médical, à l'intégration scolaire, à l'acquisition de matériels, à une demande de financements...).

- En l'absence de traitement curatif, la prise en charge de la maladie de Kennedy vise essentiellement à prévenir les complications, en particulier au niveau des muscles et des articulations. Elle améliore le confort de vie des personnes atteintes d'une maladie de Kennedy.

Les **androgènes** sont les hormones mâles, fabriquées et sécrétées par les gonades (testicules chez l'homme et ovaires chez la femme) et les glandes surrénales. Le plus connu des androgènes est la testostérone

Un **motoneurone** est un neurone (cellule nerveuse) qui transmet/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 (second motoneurone). Les motoneurones centraux, situés dans le cerveau, intègrent et acheminent les influx nerveux du cerveau vers la moelle épinière. Les motoneurones périphériques reçoivent l'influx nerveux des motoneurones centraux et les acheminent aux muscles.

Le Zoom sur... la maladie de Kennedy Savoir & Comprendre.

Pour en savoir plus sur la prise en charge dans la maladie de Kennedy, ce document présente une information générale, médicale, psychologique et sociale sur la maladie : Est-elle fréquente ? Comment se manifeste-t-elle ? Comment évolue-t-elle ? Comment se transmet-elle ? Quelle prise en charge médicale ? Où consulter ? Quand ? Quelles démarches administratives ?...

WEB www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/zoom_sur_la_maladie_de_kennedy/files/html5/index.html

Vos contacts à l'AFM-Téléthon

- L'**Accueil Familles AFM-Téléthon** est une permanence téléphonique à votre écoute. Son équipe peut vous orienter vers les interlocuteurs les plus à même de vous répondre ☎ 0 800 35 36 37 (appel gratuit).
- Professionnels des **Services Régionaux**, les Référénts du parcours de santé (RPS) vous aident à trouver et à mettre en œuvre, avec vous, des réponses à vos préoccupations (suivi médical, aide humaine, intégration scolaire, emploi...) et vous accompagnent dans vos démarches (recherche de consultations spécialisées de proximité, constitution de dossiers, recherche d'établissements, acquisition de matériels, demande de financements...).
- Les **Délégations** sont des équipes de bénévoles concernés par une maladie neuromusculaire. Elles représentent l'association au niveau départemental et portent les revendications des malades auprès des instances locales. Elles assurent une grande proximité avec les familles et interviennent dans l'information, la prévention, la lutte contre l'isolement et l'accès au soin.
- Les coordonnées des Services Régionaux et des Délégations sont disponibles sur le site internet de l'AFM-Téléthon :

WEB www.afm-telethon.fr > Maladies > Nos services de proximité

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.

Une maladie rare

- La maladie de Kennedy est une *maladie rare*. Selon le *protocole national de diagnostic et de soins* sur la maladie de Kennedy, elle atteint un homme sur 30 000. En se basant sur cette fréquence, on peut estimer qu'il y aurait plus de 1 100 hommes atteints de maladie de Kennedy en France. Ce chiffre est sans doute sous-estimé car la maladie est assez souvent mal ou tardivement diagnostiquée.
- La maladie de Kennedy a été observée dans toutes les populations, avec vraisemblablement une fréquence plus élevée dans les populations japonaises et scandinaves (notamment sur la côte ouest de la Finlande). Dans les deux cas, un *effet fondateur* a été mis en évidence.

Les **Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS)** sont des recommandations destinées aux professionnels de santé. Pour la Haute Autorité de Santé (HAS), l'objectif d'un PNDS est « d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée », afin « d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire ». Tous les PNDS publiés sont consultables sur le site de l'HAS.

WEB www.has-sante.fr

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.

Existe-t-il plusieurs formes d'amyotrophies bulbo-spinales ?

- Les amyotrophies bulbo-spinales se caractérisent par une dégénérescence des cellules nerveuses situées dans le bulbe rachidien ("bulbo") et dans la moelle épinière ("spinale") qui transmettent l'ordre de contraction aux muscles : les motoneurones.
- Ces maladies neuromusculaires rares se manifestent par une faiblesse des muscles des bras et des jambes, et/ou des muscles de la gorge et du visage et parfois des muscles respiratoires.
- La maladie de Kennedy est une forme d'amyotrophie bulbo-spinale apparaissant à l'âge adulte. Il existe d'autres formes d'amyotrophie bulbo-spinale apparaissant dans l'enfance telles que la maladie de Fazio-Londe ou le syndrome de Brown-Vialetto-Van Laere.

WEB www.afm-telethon.fr/amyotrophies-bulbo-spinales-enfant-1067



À quoi la maladie de Kennedy est-elle due ?

La maladie de Kennedy (ou amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X) n'est pas une maladie due à un microbe (bactéries ou virus) : elle n'est pas contagieuse. C'est une *maladie génétique* : elle est due à une modification de l'ADN dont l'apparition est liée au hasard.

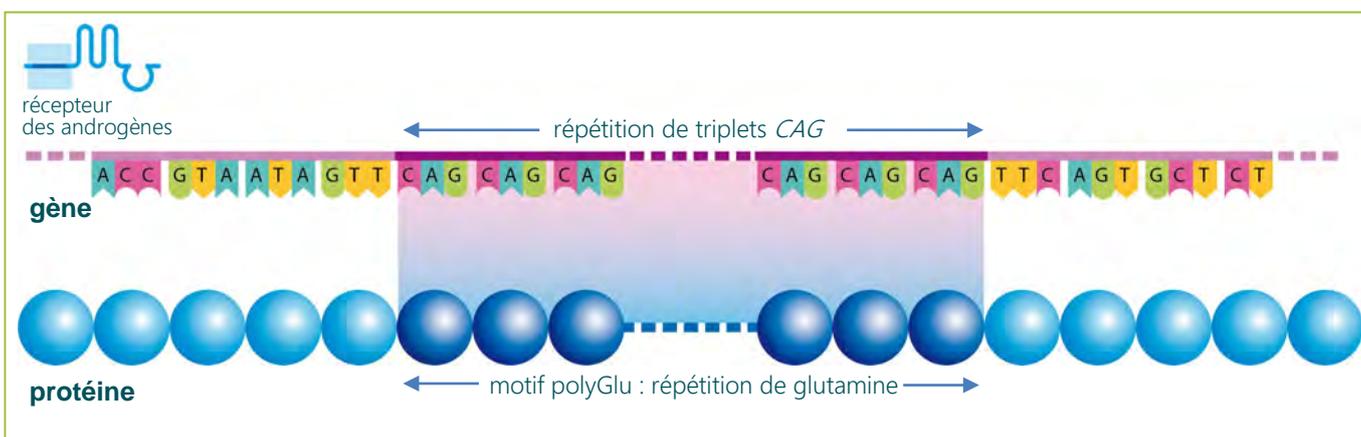
Une répétition de triplets anormale dans le gène qui code le récepteur des androgènes

La maladie de Kennedy est due à une anomalie (mutation) identifiée en 1991 dans le gène *AR* qui code le *récepteur des androgènes* et localisé sur le chromosome X.

▪ Selon les personnes, le gène *AR* contient normalement entre 9 et 36 répétitions d'une petite séquence d'ADN, constituée de trois *nucléotides* : le *triplet CAG*. Le triplet *CAG* code l'*acide aminé* glutamine. La répétition de ce triplet dans le gène *AR* se traduit au niveau du récepteur des androgènes par la présence d'une série de plusieurs acides aminés glutamine, les uns à la suite des autres, appelée motif « polyGlu » ou « polyQ » ou « polyglutamine ».

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.

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



Du gène AR au récepteur des androgènes. Traduction de la répétition de triplet CAG en motif polyGlu.

Le gène *AR* code le récepteur des androgènes. Comme tous les gènes, il se compose d'une succession unique de différents nucléotides : l'adénine (A), la thymine (T), la guanine (G) et la cytosine (C).

À chaque groupe de 3 nucléotides (triplet) du gène *AR* correspond un acide aminé du récepteur des androgènes.

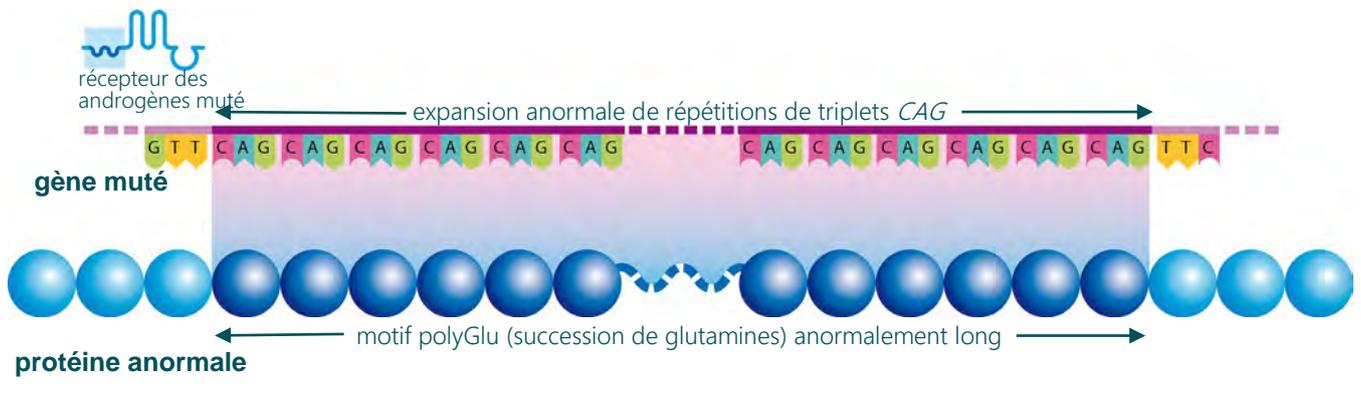
Le triplet *CAG* code l'acide aminé appelé « glutamine ». Le gène *AR* normal (non muté) contient de 9 à 36 répétitions de triplets *CAG*. Le récepteur des androgènes contient donc autant de glutamines.

▪ Dans la maladie de Kennedy, le gène *AR* contient plus de 36 répétitions *CAG* : environ 38 mais le nombre de répétitions peut aller jusqu'à 68. Cette augmentation trop importante de la répétition *CAG* est à l'origine de la maladie.

L'existence de cette répétition anormale de *CAG* sur le gène *AR* aboutit à la présence excessive de résidus « polyglutamine » constitués d'une succession de plusieurs glutamines dans le récepteur des androgènes.

Maladie de Kennedy. L'augmentation du nombre de répétitions de triplets CAG se traduit en motif polyGlu trop long.

Dans la maladie de Kennedy, le gène AR muté contient un nombre anormalement élevé (supérieur ou égal à 38) de répétitions de triplets CAG. Cette répétition excessive aboutit à la synthèse d'un récepteur des androgènes comportant une longue succession de plusieurs glutamines (polyglutamine), ce qui altère son fonctionnement.



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 maladie de Steinert, la dystrophie musculaire oculo-pharyngée, la maladie de Friedreich...

- WEB** [www.orphanet.fr/Maladie de Huntington](http://www.orphanet.fr/Maladie-de-Huntington)
- WEB** www.afm-telathon.fr/maladie-steinert-1175
- WEB** www.afm-telathon.fr/dystrophie-musculaire-oculopharyngée-1920
- WEB** [www.orphanet.fr/Ataxie de Friedreich](http://www.orphanet.fr/Ataxie-de-Friedreich)

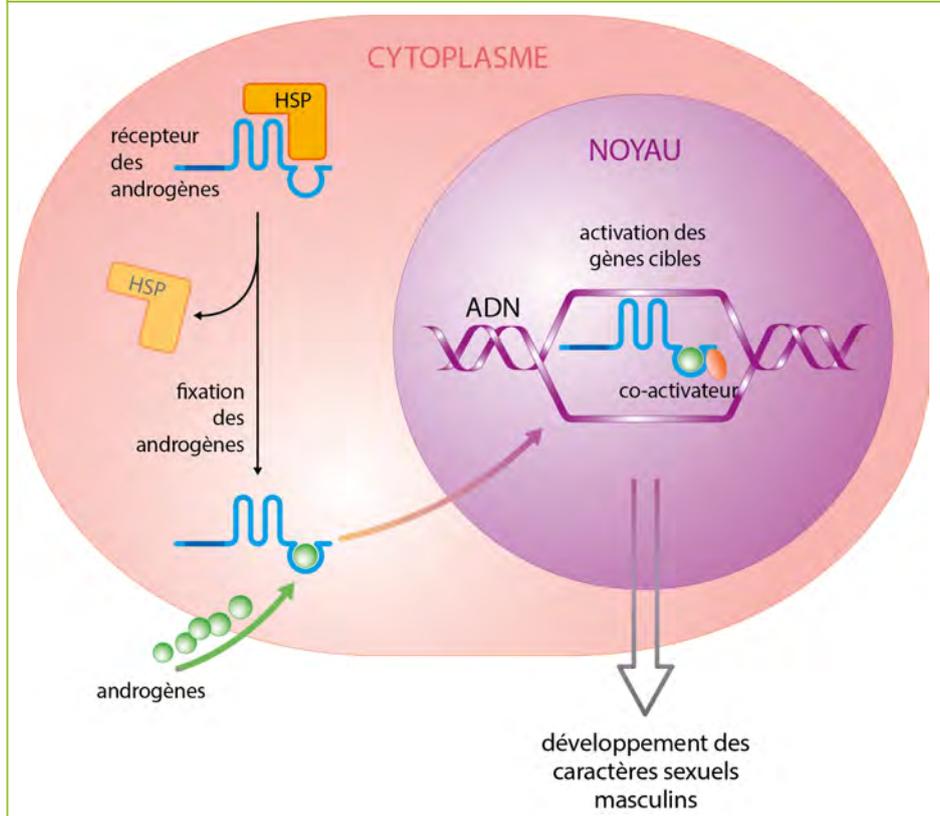
La maladie de Kennedy fait partie des *maladies dites à triplets* comme la chorée de Huntington, la maladie de Steinert, la dystrophie musculaire oculopharyngée ou la maladie de Friedreich... Elle est également apparentée au syndrome d'insensibilité aux androgènes.

Des récepteurs des androgènes anormaux

- Normalement, à l'état inactif, les *récepteurs des androgènes* sont situés dans le cytoplasme de la cellule, sous une forme stabilisée, grâce à des *protéines chaperonnes*, les protéines de choc thermique HSP70 et HSP90.

Mécanisme d'action du récepteur des androgènes

Lorsque les androgènes se fixent sur leurs récepteurs, les gènes impliqués dans le développement des caractères sexuels masculins sont exprimés.





▪ Dans la maladie de Kennedy, les récepteurs des androgènes sont anormaux (« mutés ») et deviennent toxiques lorsqu'ils se lient aux androgènes. Ensemble, les récepteurs anormaux liés aux androgènes migrent dans le noyau et modifient l'expression des gènes : les gènes normalement activés par les androgènes sont inhibés.

▪ Les récepteurs anormaux liés aux androgènes s'accumulent sous forme de petits amas (on parle d'inclusions) dans le noyau de la cellule et, dans une moindre mesure, dans le cytoplasme.

Ces inclusions sont présentes dans les cellules qui produisent le récepteur des androgènes, en particulier les cellules des organes sexuels, des muscles, de la peau, du *tronc cérébral* et de la *moelle épinière* (motoneurones).

▪ Le mécanisme moléculaire pathologique de la maladie de Kennedy n'est toutefois pas encore clairement établi.

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.

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.

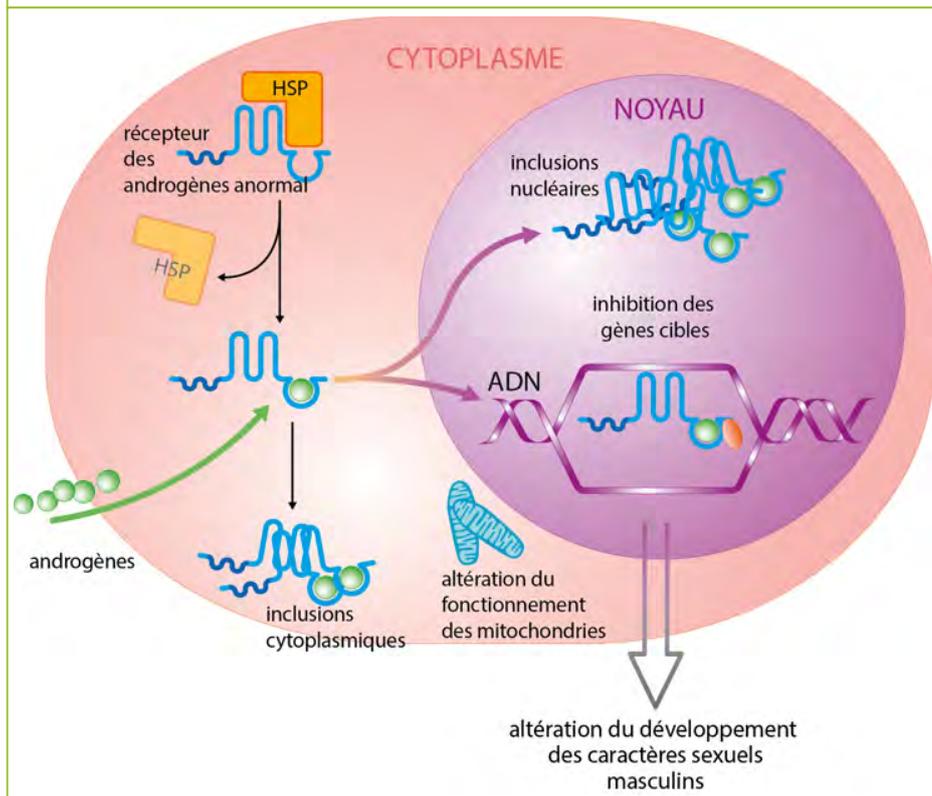
Le **tronc cérébral** est la partie du système nerveux central situé entre le cerveau et la moelle épinière. Il est constitué par le tronc cérébral, la protubérance et le bulbe rachidien.

La **moelle épinière** est la partie du système nerveux central située à l'intérieur de la colonne vertébrale, en dessous du tronc cérébral. Elle est constituée de cellules et de fibres nerveuses (neurones et leurs prolongements) qui traitent et relaient l'information circulant entre le cerveau et les organes (muscles, peau, poumons...).

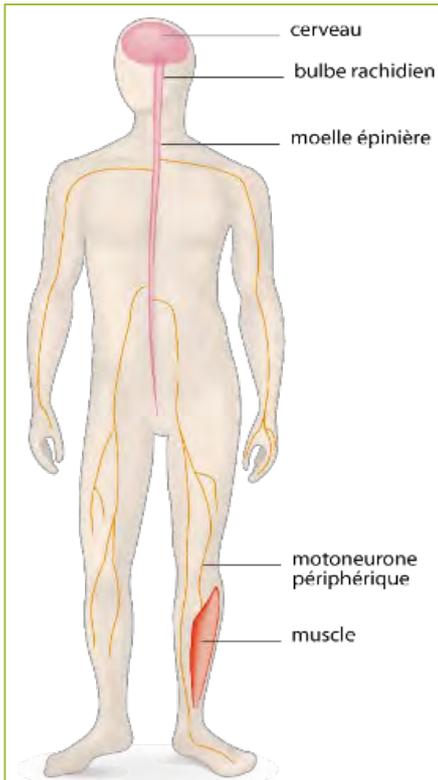
Le récepteur des androgènes dans la maladie de Kennedy

Dans la maladie de Kennedy, les récepteurs des androgènes deviennent toxiques lorsqu'ils interagissent avec les androgènes. Ceci entraîne une dérégulation des gènes contrôlant les caractères sexuels.

Parallèlement, les récepteurs des androgènes anormaux et les androgènes peuvent s'accumuler dans le noyau (inclusions nucléaires) ou dans le cytoplasme (inclusions cytoplasmiques).



Une faiblesse musculaire



Les **motoneurones périphériques** relient le système nerveux central (cerveau, moelle épinière...) aux organes du corps, dont les muscles.

Les *motoneurones* sont des cellules nerveuses qui conduisent le signal de contraction (influx nerveux) du cerveau jusqu'au muscle. On distingue les motoneurones centraux, qui acheminent l'influx nerveux du cerveau à la moelle épinière, des motoneurones périphériques (situés dans la moelle épinière ou dans le bulbe rachidien) qui reçoivent l'influx nerveux des motoneurones centraux et l'acheminent jusqu'aux muscles.

- Dans la maladie de Kennedy, le motoneurone atteint est le motoneurone périphérique. La diminution de l'influx nerveux entraîne une moins bonne stimulation des muscles provoquant une diminution du volume (amyotrophie) et de la force musculaire.

Une insensibilité partielle aux androgènes

- Dans la maladie de Kennedy, les anomalies des récepteurs des androgènes entraînent une diminution de l'expression des gènes habituellement activés par les *androgènes*. Ce dérèglement se manifeste par des symptômes d'insuffisance androgénique (augmentation du volume de la poitrine, troubles de l'érection...).

Quel est le mode d'action des androgènes ?

Les **androgènes** sont des hormones qui contrôlent le développement et le maintien des caractères sexuels masculins : on parle d' « hormones mâles ». Ils sont produits par les hommes, et en faible quantité par les femmes, puis sont sécrétés par les gonades (testicules chez l'homme et ovaires chez la femme) et les glandes surrénales. Ils circulent dans le sang puis entrent dans les cellules où ils interagissent, dans le cytoplasme, avec leur récepteur, le **récepteur des androgènes**.

Le plus connue des androgènes est la **testostérone** ; elle est convertie en **dihydrotestostérone (DHT ou androstanolone)** par une enzyme (appelée la 5 α -réductase). Le récepteur des androgènes est activé par la testostérone ou la dihydrotestostérone, C'est la dihydrotestostérone qui a l'affinité la plus forte pour ce récepteur, c'est pour cela qu'elle est considérée comme le métabolite actif de la testostérone. Les autres androgènes ont moins d'affinité pour ce récepteur.



Où en est la recherche dans la maladie de Kennedy ?

- La **recherche fondamentale** dans la maladie de Kennedy poursuit ses efforts pour mieux comprendre les mécanismes de formation des répétitions excessives des triplets et leur impact sur le fonctionnement cellulaire.
- La **recherche pré-clinique** explore des pistes thérapeutiques dans des *modèles cellulaires* ou *animaux*.
- La **recherche clinique** expérimente des traitements potentiels dont le but est de réduire la production des androgènes ou de redonner de la force musculaire en luttant contre la perte de volume musculaire.

Des modèles cellulaires

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

Dans la maladie de Kennedy, les modèles cellulaires, comme des cellules nerveuses (motoneurons), des cellules musculaires (*myoblastes*)... sont obtenus par la mise en culture de cellules qui proviennent de personnes atteintes de la maladie de Kennedy ou de cellules modifiées en laboratoire pour « mimer » la maladie.

- En France, une équipe de Montpellier a développé un modèle de motoneurons sans récepteurs des androgènes, dans lequel elle a introduit le gène codant le récepteur des androgènes anormal.

Ces motoneurons exprimant des récepteurs des androgènes avec 51 répétitions CAG, ont une croissance et une survie diminuées.

- D'autres équipes de chercheurs ont mis au point des *cellules souches* pluripotentes induites (ou cellules iPS) à partir de *fibroblastes* ou de tissu adipeux de personnes atteintes de maladie de Kennedy.

Les cellules iPS sont des cellules « indifférenciées » qui peuvent s'auto-renouveler indéfiniment en culture et se différencier en n'importe quelles cellules spécialisées de l'organisme. Provenant de personnes atteintes de maladie de Kennedy et différenciées en motoneurons, elles servent de modèles biologiques pour la maladie de Kennedy.

Des modèles animaux

Les *modèles animaux* sont un bon moyen pour comprendre la maladie de Kennedy. Ils permettent aussi de tester de nouvelles approches thérapeutiques. Des modèles animaux, développés en laboratoire, ont été mis au point chez des insectes (drosophile) et des rongeurs (souris).

- Parmi ceux-ci, plusieurs souris modèles de maladie de Kennedy ont été mises au point en y insérant un gène du récepteur des androgènes humain anormal, comportant une centaine de répétitions CAG. Ces souris développent une maladie du motoneurone et des anomalies *endocriniennes* proches de la maladie humaine.

Dans ces souris modèles, les souris femelles, qui physiologiquement ne produisent pas ou peu d'hormones mâles, sont protégées de la dégénérescence des motoneurons. Il en a été de même avec les souris

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, ou avoir été créées en laboratoire. Elles peuvent aussi servir à tester les effets d'un traitement potentiel.

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

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.

Le **système endocrinien** fabrique les hormones qui régulent de nombreuses fonctions de l'organisme (nutrition, croissance, reproduction, ...).

mâles que l'on avait préalablement castrées (qui ne produisent donc pas ou peu d'hormones mâles), suggérant ainsi un effet protecteur de la diminution d'hormones mâles sur la survie des motoneurons.

Des marqueurs biologiques

Pour suivre l'évolution d'une maladie qui progresse lentement, en particulier dans le cadre d'essais cliniques dont la durée est généralement courte, il est nécessaire de disposer de *marqueurs biologiques* de cette évolution.

Si certains paramètres cliniques ou biologiques permettent de caractériser la maladie de Kennedy, ils ne permettent pas toujours de suivre l'évolution de la maladie, soit parce que les anomalies évoluent lentement au cours du temps, soit parce que les techniques d'évaluation ne sont pas toujours assez sensibles pour détecter une évolution lente.

- Parmi les marqueurs biologiques identifiés dans la maladie de Kennedy figure la **créatinine**, un marqueur de la masse musculaire.

Chez les personnes atteintes de maladie de Kennedy, le taux sanguin de créatinine est diminué de façon proportionnelle à la sévérité de l'atteinte motrice dans la maladie.

Une étude longitudinale menée pendant 17 ans en moyenne chez 40 hommes atteints de maladie de Kennedy a montré que le taux de créatinine commence à diminuer plus de 10 ans avant l'apparition des premiers signes de la maladie.

- La **8-OHdG** (pour 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) est une molécule dont la quantité dans les urines augmente avec la progression de la maladie.

Une échelle d'évaluation spécifique pour la maladie de Kennedy

Une des échelles d'évaluation utilisées dans la maladie de Kennedy était l'échelle ALSFR (pour *Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale*), une échelle développée pour la sclérose latérale amyotrophique (SLA), une autre maladie du motoneurone. Or, la maladie de Kennedy présente des atteintes et une évolution différentes de celles de la SLA.

- Inspirée de l'échelle ALSFR, une échelle spécifique pour la maladie de Kennedy, l'échelle KD 1234, a été mise au point. Elle inclut 4 dimensions fonctionnelles : respiratoire, bulbaire, des membres supérieurs et des membres inférieurs. Testée auprès de 81 participants atteints de maladie de Kennedy et de 100 personnes indemnes de la maladie, cette échelle s'est montrée simple, facile d'utilisation, fiable, valide et adaptée pour de futurs essais cliniques.

- Une autre échelle a été récemment mise au point pour mieux évaluer l'atteinte bulbaire de la maladie de Kennedy. Appelée « 6-K-scale » ou « échelle 6-K », elle permet de coter la sensibilité de la peau (perception du toucher de la peau du visage...) et la force d'exécution des gestes (comme sourire, fermer les yeux, les mouvements du voile du palais, la qualité de la voix...) sous la dépendance des nerfs issus du tronc cérébral.

Les scores de cette échelle obtenus chez 60 adultes atteints de maladie de Kennedy, sont fortement corrélés aux résultats d'autres examens fonctionnels habituellement utilisés dans la maladie de Kennedy, comme

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...).



l'échelle d'évaluation fonctionnelle de l'amyotrophie bulbo-spinale (*SBMAFRS* pour *Spinal and Bulbar Muscular Atrophy Functional Rating Scale*), le test de marche de 6 minutes, l'échelle d'évaluation d'une myopathie chez l'adulte (échelle *AMAT* pour *Adult Myopathy Assessment Tool*) ou encore la mesure de la capacité vitale.

Une base de données à mettre en place

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

▪ Jusqu'à présent, il existe peu de bases de données spécifiques de la maladie de Kennedy. C'est pourquoi ce sujet a fait l'objet de discussions lors d'un atelier de travail (*workshop*) organisé par l'*European Neuromuscular Center* (ENMC) en mars 2015 à Naarden (Pays-Bas). À l'issue de cet atelier intitulé « *Vers un consortium européen pour la recherche et la prise en charge des personnes atteintes de maladie de Kennedy* », les participants ont souligné l'importance de créer une base de données européenne ou internationale dans la maladie de Kennedy afin de décrire l'histoire naturelle de la maladie, d'aider à identifier des marqueurs biologiques et à recruter les patients pour les futurs essais cliniques. Ils ont commencé à dresser la liste des données qui pourraient être recueillies dans cette future base de données (données démographiques, génétiques, cliniques...).

Une seconde réunion de travail a eu lieu en février 2019. Les échanges ont porté sur le registre national italien sur la maladie de Kennedy, qui pourrait servir de modèle à un futur registre européen sur cette maladie.

Des études observationnelles

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

Objectiver les anomalies de la voix

Du fait de l'atteinte bulbaire, la majorité des personnes atteintes de maladie de Kennedy présentent des anomalies de la voix (voix nasonnée) voire des difficultés d'élocution (dysarthrie), ainsi que des troubles de déglutition (dysphagie).

▪ Une analyse acoustique de l'élocution (score nasalance) chez 23 personnes atteintes de maladie de Kennedy et chez 19 personnes indemnes de la maladie a permis de détecter la présence d'anomalie du fonctionnement du voile du palais (qui provoque une voix nasonnée) dans la maladie de Kennedy. La mise en place, chez 2 personnes atteintes de maladie de Kennedy, d'une prothèse au niveau du palais a permis d'améliorer leurs troubles de la parole, mais n'a pas été efficace sur leurs difficultés de déglutition.

▪ Une autre étude française à présent terminée avait pour but d'évaluer les difficultés d'élocution (dysarthrie) dans différentes maladies du

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

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

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

motoneurone, dont l'amyotrophie bulbo-spinale. Un outil informatisé a permis, au-delà de l'écoute de l'examineur, d'objectiver et de quantifier les anomalies de la parole. Les données de cette étude sont en cours d'analyse.

Étude de marqueurs de la dysarthrie Identifier des marqueurs de la dysarthrie dans la sclérose latérale amyotrophique : comparaison avec la sclérose latérale primitive, la maladie de Kennedy et des sujets sains [NCT03560661] (Promoteur : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Étude terminée, données en cours d'analyse	71 (plus de 18 ans)	France	1 visite	Juillet 2018- Décembre 2019

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.

Étudier l'atteinte musculaire

- Au Danemark, une étude pour mieux décrire l'atteinte musculaire grâce à des techniques d'*imagerie par résonance magnétique* (IRM) a démarré en septembre 2015. Dans un premier temps, des mesures de force et une IRM musculaires ont été réalisées chez 40 hommes atteints de maladie de Kennedy pour examiner les muscles du dos, des bras et des jambes. Puis, chez 29 participants, ces examens ont été répétés au bout de 18 mois. L'imagerie musculaire par IRM s'est, ainsi, montrée efficace pour décrire l'atteinte musculaire et son évolution au cours du temps.

Elle permet d'observer la présence diffuse de tissu graisseux à l'intérieur des muscles (infiltration graisseuse). Plus la quantité de tissu graisseux dans le muscle est importante, plus les muscles sont affaiblis. Cette quantité augmente au cours du temps avec l'évolution de la maladie.

- Une autre étude de l'IRM musculaire des membres inférieurs et de la région tête-cou a été menée dans la maladie de Kennedy (21 participants) et dans la sclérose latérale amyotrophique (21 participants). Si ces deux régions sont très touchées dans ces maladies, l'IRM musculaire a permis de distinguer les atteintes des deux maladies et ses résultats sont corrélés avec la sévérité de ces maladies.

L'ensemble de ces constats suggère que l'IRM pourrait être un bon outil de diagnostic et un marqueur de sévérité de la maladie de Kennedy.

Étudier la fonction hépatique

Dans la maladie de Kennedy, des doutes existent sur une éventuelle atteinte du foie. C'est pourquoi une étude américaine visant à étudier la fonction hépatique et l'excès de graisse dans le foie a été menée chez 70 personnes atteintes de maladie de Kennedy aux États-Unis. Les données sont en cours d'analyse.



Étude de la fonction hépatique dans la maladie de Kennedy Mieux comprendre la fonction hépatique chez les personnes atteintes de la maladie de Kennedy [NCT02124057] (Promoteur : National Institute of Neurological Disorders and Stroke)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Étude terminée, données en cours d'analyse	70 (plus de 18 ans)	États-Unis	2 ans	Avril 2014 – Novembre 2020

Le point de vue des patients

▪ Une enquête sur les symptômes à fort retentissement sur la qualité de vie a été réalisée auprès de 21 hommes atteints de maladie de Kennedy aux États-Unis. Les symptômes les plus fréquemment cités concernent principalement les problèmes émotionnels et l'impact psychologique. La mise en évidence de ces symptômes moins (re)connus de la maladie, puisqu'il ne s'agit pas de symptômes physiques, est utile pour développer un outil de mesure de la qualité de vie spécifique à la maladie de Kennedy intégrant aussi le ressenti des patients.

Explorer des pistes thérapeutiques

À ce jour, aucun traitement de la maladie de Kennedy n'a fait ses preuves. La prise en charge de la maladie est symptomatique (kinésithérapie, prise en charge orthophonique, surveillance cardiaque...).

La recherche préclinique dans la maladie de Kennedy explore plusieurs pistes thérapeutiques potentielles agissant :

- sur la production des androgènes ;
- sur la production ou la fonction des récepteurs des androgènes anormaux ;
- sur la fixation des androgènes aux récepteurs des androgènes anormaux ;
- sur les gènes cibles du complexe androgènes/récepteurs ;
- ou encore, sur les mitochondries...

En quoi consiste la recherche préclinique ?

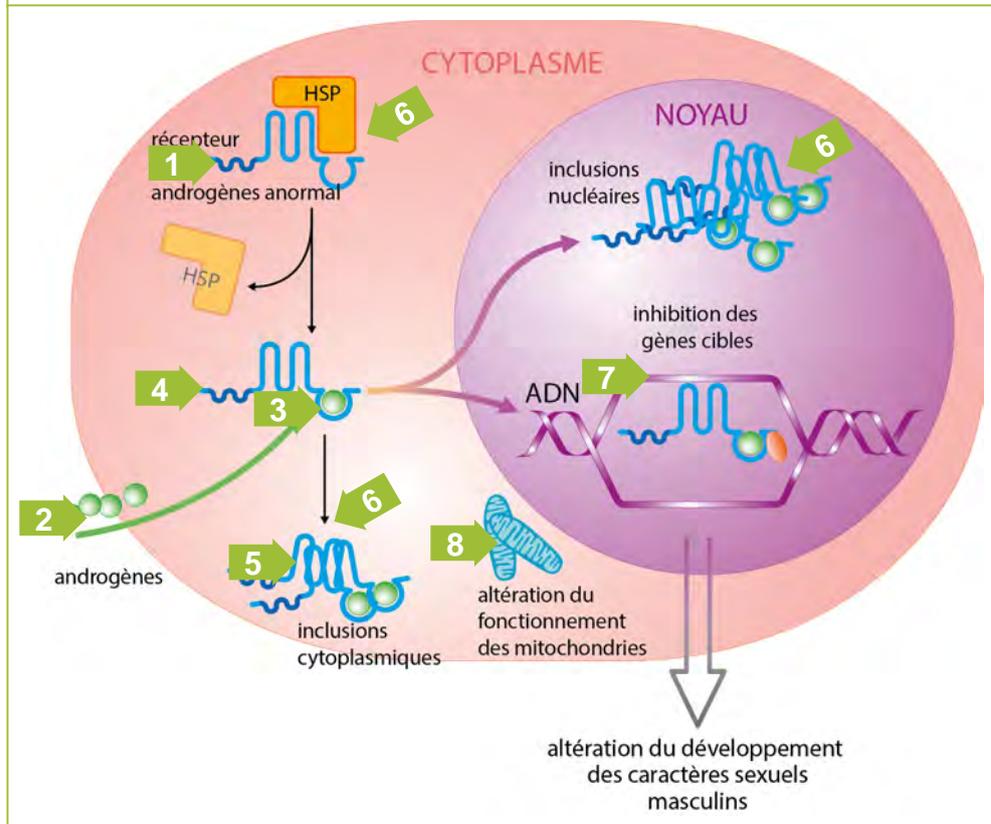
La recherche préclinique étudie le comportement de candidats-médicaments dans des cellules en culture (*in vitro*) et des modèles animaux (*in vivo*). C'est un préalable indispensable à l'administration d'un candidat-médicament chez l'homme.

- Au cours de la phase préclinique du développement d'un candidat-médicament, les chercheurs étudient la **pharmacologie**, la **pharmacocinétique** et la **toxicologie** de la molécule : mécanismes d'actions, propriétés physico-chimiques, devenir du composé dans l'organisme, organes ciblés, toxicité...
- La recherche préclinique permet ainsi **de déterminer une première estimation de la dose**, sans effet toxique, que l'on pourrait administrer chez l'homme.
- Ces données sont indispensables à la constitution du dossier de demande d'autorisation de faire un essai clinique auprès des agences réglementaires.

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...).

Pistes thérapeutiques à l'étude dans la maladie de Kennedy

Plusieurs pistes sont à l'étude dans la maladie de Kennedy, certaines en laboratoire, d'autres chez des personnes atteintes de maladie de Kennedy.



Pistes thérapeutiques	Composés	Recherche préclinique	Recherche clinique
1 → Empêcher la fabrication des récepteurs des androgènes anormaux	Oligonucléotide antisens Micro-ARN	Modèles animaux	
2 → Diminuer la production des androgènes	Leuproréline Dutastéride	Modèles cellulaires Modèles animaux	À l'essai chez l'homme
3 → Empêcher la liaison androgènes/récepteurs	Flutamide Bicalutamide	Modèles cellulaires Modèles animaux	
4 → Agir sur les récepteurs des androgènes anormaux	RTI-016 RTI-051b	Modèles cellulaires	
	IGF-1/BVS857	Modèles cellulaires Modèles animaux	À l'essai chez l'homme
5 → Limiter la formation d'agrégats anormaux	Arimoclomol GGA	Modèles animaux	



Pistes thérapeutiques	Composés	Recherche préclinique	Recherche clinique
6 → Dégrader les récepteurs des androgènes anormaux	Bicalutamide Tréhalose Berbérine	Modèles cellulaires	
	17 AAG 17 DMAG ASC-J9 ASC-JM17 Acide tolfénamique MEPB Paeoniflorine Génistéine Rapamycine	Modèles cellulaires Modèles animaux	
7 → Agir sur les gènes cibles des récepteurs des androgènes anormaux	Butyrate de sodium Naratriptan	Modèles cellulaires Modèles animaux	
8 → Agir sur les mitochondries	Coenzyme Q10 Idébénone	Modèles cellulaires	
	Piogitazone	Modèles cellulaires Modèles animaux	

1 → Empêcher la fabrication des récepteurs des androgènes anormaux

Pour produire les récepteurs des androgènes, la cellule doit d'abord fabriquer dans le noyau, une « copie » du gène *AR* (qui code les récepteurs des androgènes) appelé *ARN messenger*. Puis, cet ARN messenger subit une étape de « maturation » (épissage) avant de sortir du noyau de la cellule pour servir de guide à la fabrication des récepteurs des androgènes.

Plusieurs équipes de scientifiques utilisent des fragments d'ARN, comme des *oligonucléotides antisens* ou des *micro-ARN* (miARN), pour diminuer la fabrication des récepteurs des androgènes anormaux.

- Des souris modèles de maladie de Kennedy traitées par **oligonucléotides antisens** présentent une amélioration de leurs symptômes ainsi qu'un allongement de leur durée de vie.
- Le **miARN-298** diminue l'expression de récepteurs des androgènes anormaux et améliore les signes cliniques de souris modèles de maladie de Kennedy.
- L'administration à des modèles de souris atteintes de maladie de Kennedy du **miARN-196a** améliore les manifestations cliniques des souris.

2 → Diminuer la production des androgènes

Les souris modèles de maladie de Kennedy mâles présentent des taux d'androgènes circulants très élevés. Une diminution de la production d'androgènes améliore les manifestations cliniques de ces souris mâles. À l'inverse, la prise de testostérone par des souris modèles femelles favorise le développement des signes cliniques de la maladie de Kennedy. Ces observations suggèrent un effet protecteur de la diminution du taux d'hormones mâles.

- En réduisant la production de testostérone, **la leuproréline** ou **le dutastéride** ont chacun montré leur efficacité dans des modèles cellulaires et animaux et sont à l'étude chez l'homme.

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

Un oligonucléotide antisens est un fragment d'ARN, généralement synthétisé en laboratoire, qui se lie spécifiquement à un ARN messenger naturel (la séquence de l'oligonucléotide antisens est complémentaire de celle de l'ARN messenger).

Les micro-ARN (miARN) sont des petits ARN produits par la cellule qui ne sont pas traduits en protéine. Leur rôle est de réguler l'expression de gènes en bloquant la traduction de l'ARN messenger de ces derniers en protéine.

3 ➔ Empêcher les androgènes de se lier aux récepteurs anormaux

Une autre stratégie thérapeutique consiste à réduire la liaison des androgènes à leurs récepteurs pour empêcher le transport des récepteurs des androgènes anormaux du cytoplasme au noyau.

- Plusieurs travaux ont été réalisés avec des **anti-androgènes** qui bloquent l'interaction des androgènes à leurs récepteurs, tels que **le flutamide** ou **le bicalutamide**. Ce sont des composés utilisés dans le traitement de cancers de la prostate.

L'administration de flutamide ou de bicalutamide à des souris modèles de maladie de Kennedy améliore leur fonction motrice.

4 ➔ Agir sur les récepteurs des androgènes anormaux

Normalement, quand les androgènes se fixent à leurs récepteurs, ceux-ci changent de conformation pour migrer dans le noyau et moduler l'expression de gènes contrôlant les caractères sexuels.

Dans la maladie de Kennedy, cette liaison des androgènes aux récepteurs anormaux entraînent un changement de conformation des récepteurs anormaux toxiques.

- Des composés empêchant ce changement, comme les modulateurs sélectifs des récepteurs des androgènes **RTI-016** et **RTI-051b**, réduisent l'accumulation nucléaire et la toxicité de ces récepteurs dans des modèles cellulaires de maladie de Kennedy.

- En phosphorylant les récepteurs des androgènes anormaux, le **facteur de croissance IGF-1** (pour *insulin like growth factor 1*) les empêche de fonctionner normalement. Comme il est présent en quantité moindre dans le sang des personnes atteintes de maladie de Kennedy, les chercheurs ont démontré que la surexpression dans des modèles de souris d'IGF-1 - comme avec le BVS857 qui mime l'action de l'IGF-1 - exerce un effet protecteur. Le BVS857 est à l'étude chez l'homme.

5 ➔ Limiter la formation des agrégats anormaux

Dans la maladie de Kennedy, les récepteurs des androgènes sont anormaux. Suite à leur liaison avec les androgènes, ils peuvent s'accumuler sous forme de petits amas (*inclusions*) dans le cytoplasme et dans le noyau des cellules. Les chercheurs étudient des pistes thérapeutiques visant à empêcher la formation des récepteurs des androgènes anormaux.

- L'arimoclomol** et le **GGA** (géranyl-géranyl-acétone) sont des composés qui augmentent l'expression de protéines HSP, des protéines chaperones qui aident au bon repliement des récepteurs des androgènes anormaux et les empêchent de former des agrégats. L'administration de chacun de ces composés à des souris modèles de maladie de Kennedy améliore leurs manifestations cliniques.

6 ➔ Dégrader les récepteurs des androgènes anormaux

Normalement, à l'état inactif, les récepteurs des androgènes sont liés dans le cytoplasme à des *protéines chaperones*, les protéines de choc thermique HSP70 et HSP90, qui les stabilisent.

En présence des androgènes, les récepteurs des androgènes se dissocient des protéines chaperones et migrent avec les androgènes dans le noyau où ils recrutent **des co-régulateurs** qui les stabilisent. Ensemble, ils se fixent sur l'ADN pour faire exprimer des gènes en réponse aux androgènes.

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 chaperones 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 chaperones est de prévenir les dommages potentiellement causés par la chaleur



Des approches thérapeutiques visant à favoriser la dégradation des récepteurs des androgènes anormaux sont à l'étude en laboratoire.

Empêcher la stabilisation des récepteurs des androgènes anormaux

- **Le 17-AAG** (pour 17-(ally-lamino)-17-demethoxygeldanamycin) et **le 17-DMAG** (pour 17-(diméthylaminoéthylamino)-17-demethoxygeldanamycin) sont des inhibiteurs de la protéine HSP90, l'une des protéines chaperonnes qui se lie aux récepteurs des androgènes. Administrés à des souris modèles de maladie de Kennedy, ils libèrent les récepteurs des androgènes anormaux de leur association à la protéine HSP90 lesquels sont alors dégradés.

- Deux composés dérivés de la curcumine, **l'ASC-J9** et **l'ASC-JM17**, et une molécule provenant du soja, **la génistéine**, sont capables de rompre la liaison des récepteurs des androgènes anormaux avec leurs co-régulateurs. Administrées à des modèles cellulaires ou animaux de maladie de Kennedy, ces molécules entraînent une déstabilisation des récepteurs des androgènes anormaux, qui permet leur dégradation.

Augmenter l'élimination des récepteurs des androgènes anormaux

- En agissant sur un des domaines du récepteur des androgènes, le domaine AF2 qui est impliqué dans la pathogénèse de la maladie, deux molécules, **l'acide tolfénamique** et **le MEPB**, améliorent les signes cliniques de mouches modèles de maladie de Kennedy. Dans des souris modèles, le MEPB améliore la prise de poids, l'activité motrice, la force de préhension ainsi que la perte neuronale et l'atrophie testiculaire.

- L'administration de **paeoniflorine**, un composé issu d'une plante et utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise, à des modèles de souris atteintes de maladie de Kennedy augmente la dégradation des récepteurs des androgènes anormaux dans les muscles et dans les motoneurons.

- **Le tréhalose**, un activateur de *l'autophagie*, associé ou non au **bicalutamide**, un anti-androgène, entraîne la dégradation des agrégats de récepteurs des androgènes anormaux dans des modèles cellulaires de maladie de Kennedy.

- **La rapamycine**, qui est un activateur de l'autophagie, exerce des effets neuroprotecteurs dans des souris modèles de maladie de Kennedy.

- La **berbérine**, une molécule dérivée de plantes médicinales, favorise la dégradation des récepteurs des androgènes anormaux en activant le *protéasome* dans des cultures de cellules atteintes de maladie de Kennedy.

7 Agir sur les gènes cibles des récepteurs des androgènes anormaux

Dans la maladie de Kennedy, les récepteurs des androgènes anormaux, une fois liés aux androgènes, vont dans le noyau et y modifient *l'expression* de certains *gènes*.

- Des travaux ont montré que cette dérégulation de gènes pouvait être due à une altération de l'acétylation des histones, des petites protéines qui s'associent à l'ADN et qui jouent un rôle dans son repliement. C'est lorsque les histones sont « acétylées » que les gènes peuvent s'exprimer.

Le **butyrate de sodium** est un inhibiteur d'histone déacétylase, une enzyme qui empêche l'acétylation des histones et donc l'expression de certains gènes.

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

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.

Son administration à des souris modèles de maladie de Kennedy a permis d'augmenter leur force musculaire, leur poids, leur capacité de mouvement et d'allonger leur durée de vie.

- Parmi les gènes dérégulés par les récepteurs des androgènes anormaux figure le gène *CGRP1* (pour *calcitonin gene related peptide α*) dont l'expression est augmentée. Cette surexpression est toxique pour les cellules nerveuses dans la maladie de Kennedy.

La diminution de l'expression du gène *CGRP1* par le **naratriptan**, un antimigraineux, améliore les manifestations cliniques de souris modèles de maladie de Kennedy.

8 ➔ Agir sur les mitochondries

Les *mitochondries* sont les centrales énergétiques de la cellule qui assurent la production de l'essentiel de l'énergie directement utilisable par la cellule.

Les récepteurs des androgènes anormaux induisent, entre autres, un dysfonctionnement des mitochondries : diminution du nombre et de la masse de mitochondries...

Une des conséquences de ce dysfonctionnement est la génération de *stress oxydatif*, c'est-à-dire une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de molécules toxiques que sont les radicaux libres. Ces radicaux libres, issus principalement de la respiration cellulaire mitochondriale, ont une composition chimique qui endommage les cellules et l'ADN. C'est pourquoi il existe à l'état normal des processus de neutralisation des radicaux libres ainsi que des processus de réparation de l'ADN. Le stress oxydatif apparaît lorsque ces deux processus (neutralisation et réparation) ne compensent plus la production de radicaux libres.

Plusieurs molécules sont testées en laboratoire pour corriger le dysfonctionnement des mitochondries.

- Deux molécules, le **coenzyme Q10** et l'**idébénone**, agissent sur les conséquences du dysfonctionnement des mitochondries en diminuant la quantité de radicaux libres toxiques dans des modèles cellulaires de maladie de Kennedy. Ce sont ce qu'on appelle les « *anti-oxydants* ».
- La quantité de PPAR γ , une molécule impliquée dans le développement des mitochondries, est diminuée dans des modèles cellulaires et des modèles animaux de maladie de Kennedy.

Un traitement par un activateur de PPAR γ , la **pioglitazone**, restaure la fonction des mitochondries et améliore les manifestations cliniques de souris atteintes de maladie de Kennedy.

Les **mitochondries** sont les centrales énergétiques de la cellule. Grâce à leur 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.

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.



À l'essai chez l'homme

Les essais cliniques consistent à tester un traitement potentiel (un candidat-médicament, un dispositif médical...) chez l'homme, dans le but de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans la maladie.

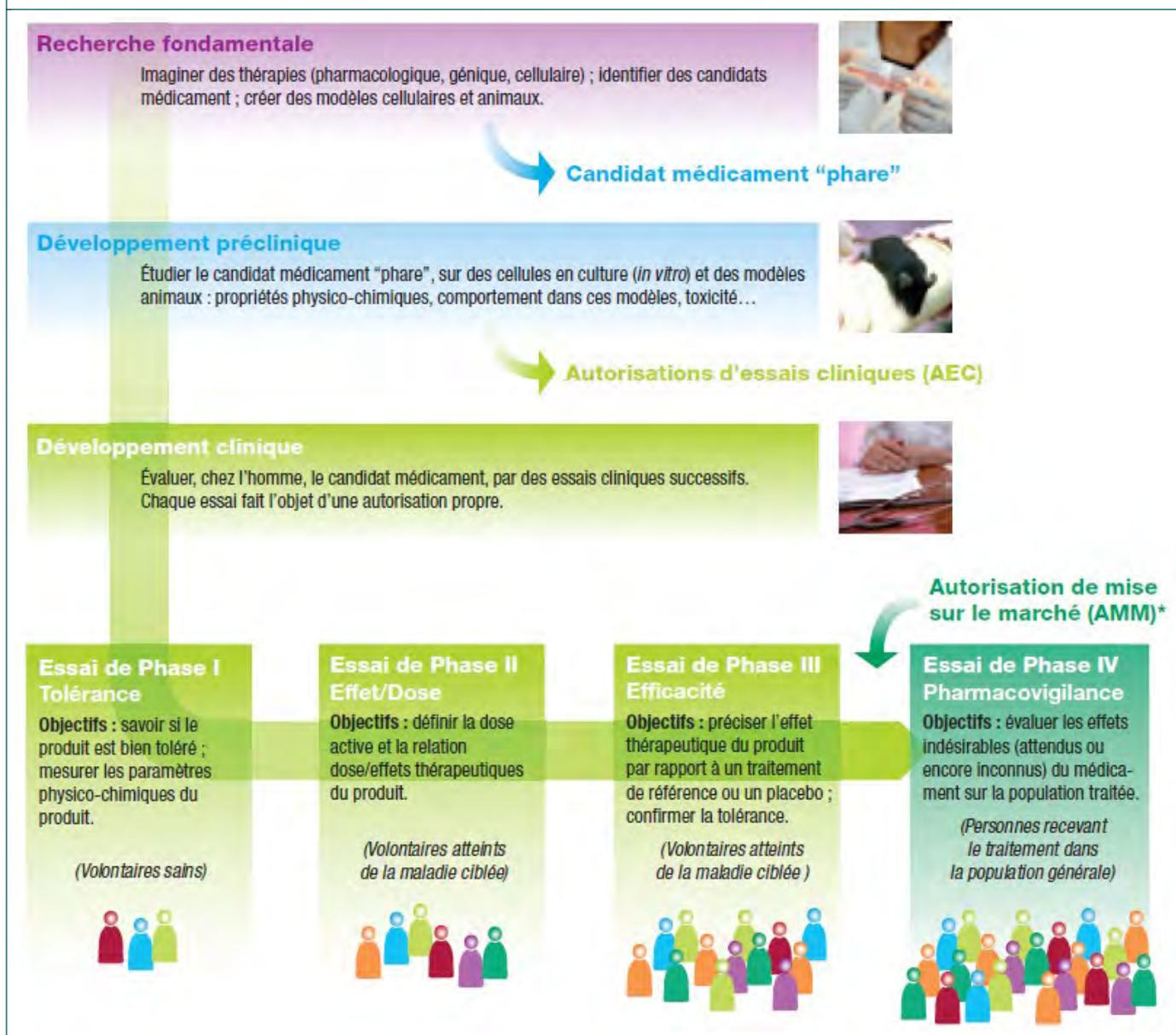
Dans la maladie de Kennedy, les deux objectifs principaux des essais réalisés chez l'homme, sont, jusqu'à présent, d'agir sur le taux des androgènes, d'une part ou d'augmenter le volume ou d'améliorer la fonction des muscles d'autre part.

La mise en place d'essais cliniques s'avère toutefois difficile pour cette maladie qui évolue lentement.

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 aux malades.

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



Agir sur les androgènes

Avant que les mécanismes moléculaires impliqués dans la maladie de Kennedy soient mieux connus, et qu'une toxicité « androgènes-dépendante » soit mise en évidence, on pensait que les anomalies du récepteur des androgènes aboutissaient à une perte de fonction du récepteur des androgènes et, ainsi, que la prise de testostérone pourrait avoir un effet bénéfique.

Le rôle pathologique de la testostérone a ensuite été démontré. Les cliniciens se sont alors concentrés sur un objectif visant à réduire la production d'androgènes.

La testostérone n'est pas un traitement de la maladie de Kennedy

- Plusieurs travaux dans des modèles animaux de maladie de Kennedy ont montré que l'administration de testostérone pouvait aggraver les symptômes. De fortes doses de testostérone favorisent l'accumulation des récepteurs des androgènes et accélèrent la dégénérescence des motoneurones.
- Chez les personnes atteintes de maladie de Kennedy, la prise de testostérone n'est pas efficace, voire montre des effets néfastes. Depuis, ce traitement a été écarté.

La leuproréline

La leuproréline (ou acétate de leuproréline) est un traitement utilisé dans le traitement du cancer de la prostate qui réduit la production d'androgènes par les testicules.

- Administrée à des modèles de souris atteintes de maladie de Kennedy, la leuproréline améliore leur fonction motrice.
- Plusieurs essais cliniques de la leuproréline ont été menés dans la maladie de Kennedy.

- Le premier, réalisé contre *placebo* chez 34 participants pendant 3 ans, n'a pas montré d'effet sur le critère principal de l'essai mesurant la fonction musculaire. Par contre, cela a entraîné une amélioration de la déglutition.

- Ces résultats n'ont pas été confirmés dans des essais à plus grande échelle comme avec l'étude JASMITT-06DB d'une durée d'un an qui a concerné 199 participants (100 sous leuproréline et 99 sous placebo), ou à plus long terme (3,5 ans). Une des hypothèses est qu'il est difficile de démontrer un effet statistiquement significatif dans une maladie évoluant aussi lentement que la maladie de Kennedy avec des groupes inférieurs à 100 participants.

- Une étude plus récente à plus long terme (jusqu'à 7 ans de traitement) chez 65 participants a toutefois mis en évidence une tendance de la leuproréline à retarder le déclin fonctionnel et à diminuer la fréquence de pneumonie.

- Un autre essai en double aveugle, appelé JASMITT-11DB, a été réalisé chez 84 participants : 42 sous leuproréline et 42 sous placebo pendant un an. L'analyse des données recueillies dans les études JASMITT-06DB et JASMITT-11DB a permis d'augmenter la taille de l'échantillon à un total de 142 participants sous leuproréline et 141 sous placebo. Les résultats ont cependant mis en évidence le même constat, à savoir une bonne tolérance de la leuproréline, sans amélioration significative de la déglutition, le critère principal de jugement dans ces essais.

- La leuproréline a été autorisée par les autorités de santé japonaises dans l'indication de maladie de Kennedy. Elle est commercialisée sous le nom de

*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.*



Leuplin® par les laboratoires Takeda (première entreprise du médicament au Japon et 20^{ème} laboratoire pharmaceutique au niveau mondial), mais n'est pas utilisée ailleurs.

Elle fait l'objet au Japon d'une étude de suivi à long terme (jusqu'à 8 ans) des personnes atteintes de SBMA traitées par leuproréline.

Suivi à long terme des personnes sous leuproréline Évaluer à long terme la tolérance et l'efficacité de 11,25mg d'acétate de leuproréline sous-cutanée toutes les 12 semaines [NCT03555578] (Promoteur : Takeda)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	300 (tous âges)	Japon	8 ans maximum	Novembre 2017 – Août 2025

Le dutastéride

Le dutastéride est un anti-androgène spécifique des motoneurones. Il bloque la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone ; il y a donc moins d'androgènes actifs ce qui diminue l'activité des récepteurs des androgènes.

- Les résultats d'un essai du dutastéride testé pendant 2 ans chez 50 hommes atteints de maladie de Kennedy (25 traités par dutastéride et 25 par placebo) n'ont pas montré de différence significative sur la force musculaire (critère principal de l'étude) entre le groupe traité et le groupe sous placebo. Cependant, la qualité de vie des participants sous dutastéride s'est avérée meilleure que celle des participants sous placebo.

Des études à plus grande échelle et à plus long terme sont nécessaires pour évaluer les effets du dutastéride dans la maladie de Kennedy.

Compenser la baisse de créatine

Présente principalement dans les muscles, le cœur et le cerveau, la créatine joue un rôle dans la mise en réserve dans la cellule musculaire l'énergie nécessaire à la contraction musculaire. Elle pénètre dans le muscle grâce à un transporteur de la créatine SLC6A8.

- La créatinine est un produit de dégradation de la créatine et sa quantité dans le sang dépend notamment de la masse musculaire.

Chez les personnes atteintes de maladie de Kennedy, il y a une diminution du taux sanguin de la créatinine. Cela serait dû à une diminution de la quantité de créatine présente dans le muscle du fait d'une diminution de la quantité de SLC6A8, le transporteur de créatine dans la cellule musculaire.

- Dans le cadre d'un essai clinique, une équipe japonaise a proposé une supplémentation en créatine pendant 8 semaines à 45 hommes atteints d'amyotrophie bulbo-spinale âgés de 20 à 80 ans. Le critère principal d'évaluation de cet essai en *double aveugle* contre *placebo* de 2 doses de monohydrate de créatine était l'évolution de la force de préhension après 8 semaines de traitement.

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.

Essai de phase II d'une supplémentation en créatine				
Évaluer la tolérance et l'efficacité de 2 doses de monohydrate de créatine pendant 8 semaines sur la force de préhension [UMIN000012503] (Promoteur : Nagoya University Graduate School of Medicine)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé, données en cours d'analyse.	45 (20 à 80 ans)	Japon	9 semaines	Juin 2014- Juillet 2015

Diminuer l'aggravation des symptômes musculaires avec la mexilétine

La même équipe japonaise a mené un essai de la mexilétine dans le but de diminuer l'aggravation des symptômes musculaires au froid chez 20 personnes atteintes d'amyotrophie bulbo-spinale.

Essai MEXPRESS				
Évaluer la tolérance et l'efficacité de la mexilétine sur l'augmentation de la latence distale du nerf cubital au froid [UMIN000026150] (Promoteur : Nagoya University Graduate School of Medicine)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé, données en cours d'analyse.	20 (20 à 80 ans)	Japon	9 semaines	Avril 2017- Avril 2019

Augmenter le volume musculaire

Le clenbutérol

Le clenbutérol est une molécule utilisée dans le traitement de l'asthme, qui augmente le volume des muscles.

- Une étude pilote en ouvert d'un an dans la maladie de Kennedy a montré une amélioration de la fonction motrice des 16 participants sans effet secondaire. Un essai de phase II est envisagé.
- D'autres travaux ont montré que le clenbutérol est efficace dans des modèles cellulaires et dans des souris atteintes de maladie de Kennedy. Le clenbutérol augmente la masse musculaire des souris, améliore leur fonction motrice et allonge leur durée de vie.

Le BVS857

Le BVS857 est un antidiabétique qui, lui aussi, augmente le volume des muscles, en mimant l'action du facteur de croissance IGF-1 (pour *insulin-like growth factor 1*).

Dans la maladie de Kennedy, le taux sanguin d'IGF-1 est diminué par rapport à la population générale.

- Des travaux ont montré que la surexpression d'IGF-1 exerce un effet protecteur dans des souris modèles de maladie de Kennedy en améliorant leurs signes cliniques.



- Un essai clinique de *phase II, randomisé, en double aveugle*, contre *placebo*, du BVS857 pendant 3 mois a été conduit en Allemagne, au Danemark, aux États-Unis et en Italie, chez 31 personnes atteintes de maladie de Kennedy présentant de faible taux sanguin en IGF-1.

A l'issue des 3 mois, le BVS857 a été bien toléré. Le volume musculaire des cuisses (critère principal de l'essai) reste stable chez les participants sous BVS857 alors qu'il diminue significativement chez les participants sous placebo. Cette différence de volume musculaire de la cuisse n'est pas accompagnée d'une différence significative de force musculaire entre le groupe traité et celui sous placebo. Cela pourrait s'expliquer un effet sur le volume musculaire encore modeste.

- La maladie de Kennedy étant une maladie d'évolution lente, d'autres essais d'une durée plus longue sont nécessaires pour évaluer l'efficacité du BVS857.

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

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

L'entraînement physique

L'exercice physique à domicile

- De juillet 2011 à janvier 2014, les effets d'un entraînement physique à domicile pendant 3 mois ont été évalués chez 50 participants atteints de maladie de Kennedy: 24 participants ont suivi un programme d'entraînement physique et 26 participants ont suivi un programme de stretching (groupe contrôle).

Si le programme d'entraînement physique a été bien toléré, il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 programmes (entraînement physique et stretching) sur la force musculaire. Cependant, les participants avec un score fonctionnel initial bas semblaient être améliorés par le programme d'entraînement.

L'entraînement fractionné à haute intensité

L'exercice physique de faible ou de moyenne intensité est en général mal toléré par les personnes atteintes de maladie de Kennedy (fatigue, abandon de ce type d'entraînement...); peu de données ont été publiées sur l'exercice physique de haute intensité.

- Une étude pilote conduite au Danemark chez 8 participants atteints d'amyotrophie bulbo-spinale (âgés en moyenne de 50 ans) réalisant un programme d'entraînement fractionné à haute intensité sur bicyclette ergométrique pendant 8 semaines a mis en évidence la bonne tolérance de ce programme (pas de fatigue, pas d'élévation des CPK). Les participants ont amélioré leur condition physique (augmentation de la VO2 max et de la charge de travail) et la plupart ont souhaité poursuivre cet entraînement au-delà de la période de l'essai.

Comment est organisée la recherche dans la maladie de Kennedy ?

La recherche dans la maladie de Kennedy (ou amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X) s'articule autour de plusieurs thématiques, du fait que cette maladie :

- touche le motoneurone
- est due à une expansion de *triplets* CAG
- affecte le *récepteur* des *androgènes*.

À ce titre, sont notamment impliqués :

- des chercheurs étudiant les mécanismes de dégénérescence des motoneurones
- des équipes de recherche travaillant sur les *maladies* neurodégénératives dites à *triplets* (chorée de Huntington, ataxies cérébelleuses...)
- des spécialistes du cancer de la prostate.

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 *trinuécléotides*). 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 trentaine de maladies génétiques à triplets identifiées, dont la chorée de Huntington, la dystrophie myotonique de Steinert, la dystrophie musculaire oculo-pharyngée, le syndrome de l'X fragile...

Les équipes de recherche impliquées dans la maladie de Kennedy sont concentrées dans les pays développés, notamment aux **États-Unis** avec les équipes d'Albert La Spada (Université de San Diego) et de Kenneth Fischbeck (*National Institutes of Health*, équivalent américain de l'Inserm) et au **Japon** (équipe de Gen Sobue à l'Université de Nagoya).

En France, une équipe de Montpellier (Norbert Bakalara, Inserm), dans le cadre de ses recherches sur la moelle épinière, a mis au point un modèle de motoneurones de rongeurs ne présentant pas de récepteur des androgènes. Elle étudie sur ce modèle l'influence de l'introduction de récepteurs des androgènes anormaux.

Des rencontres internationales

Les chercheurs et cliniciens impliqués dans la maladie de Kennedy se réunissent lors d'atelier de travail (*workshops*) spécifiques organisés par l'*European Neuromuscular Center* (ENMC).

Ces ateliers qui réunissent un nombre réduit de participants (une vingtaine en moyenne) permettent des échanges denses et fructueux en termes de projets collaboratifs.

- En 2015 s'est tenu un atelier intitulé « *Vers un consortium européen pour la recherche et la prise en charge des personnes atteintes de maladie de Kennedy* ». Les thèmes qui y ont été abordés ont concerné les anomalies du récepteur des androgènes, les mécanismes pathologiques, les avantages et les inconvénients des modèles cellulaires et animaux existants, le besoin d'identifier des marqueurs de l'évolution de la maladie, les manifestations cliniques de la maladie...

À l'issue de cet atelier de travail, les participants ont convenu de former un **consortium international de la maladie de Kennedy** afin de favoriser les collaborations en vue d'études précliniques et cliniques supplémentaires.

- Ce consortium s'est réuni à nouveau à Hoofddorp (Pays-Bas) du 15 au 17 février 2019. Organisé par Dr M. Pennuto (Italie), Pr. L. Greensmith (Royaume-Uni), Dr G. Sorarù (Italie) et Dr P.F. Pradat (France), cet atelier a rassemblé 24 chercheurs en provenance de huit pays différents (Allemagne, Danemark, Espagne, États-Unis, France, Israël, Italie, Royaume-Uni) et travaillant dans des universités, des hôpitaux et l'industrie, ainsi que trois représentants de patients (dont un représentant de la *Kennedy's Disease*

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/



Association). Il avait pour objectifs de faire le point sur les avancées des recherches actuelles et déterminer les prochaines étapes dans l'optique des essais à venir : identifier sur quels organes et sur quelles molécules agir pour avoir de meilleurs résultats, développer un registre international sur le modèle du registre italien, trouver les critères les plus pertinents pour les essais cliniques...

WEB www.enmc.org: Towards a European Unifying lab for Kennedy's disease (site en anglais).

▪ La *Kennedy's Disease Association (KDA)*, basée aux États-Unis, est une association de patients très active. Elle organise presque tous les ans une rencontre entre patients et chercheurs.

En raison de l'épidémie de Covid-19, la dernière conférence de la KDA s'est déroulée sous forme de vidéo-conférences, les 14 et 15 novembre 2020. Elle a été l'occasion de présenter les dernières avancées concernant la recherche sur les mécanismes moléculaires de la maladie, les traitements, les symptômes...

WEB www.kennedysdisease.org (site en anglais).

▪ La thématique de la maladie de Kennedy est régulièrement abordée dans les congrès internationaux consacrés aux maladies neuromusculaires ou aux *maladies* neurodégénératives *à triplets*.

La recherche médico-scientifique dans la maladie de Kennedy fait plus rarement l'objet de communication dans des congrès internationaux "généralistes" (congrès nationaux ou internationaux de neurologie, de génétique, notamment en Amérique du Nord ...). De manière générale, la recherche sur la maladie de Kennedy s'intègre dans celle, plus vaste, dédiée aux neurosciences.

En France

▪ L'AFM-Téléthon organise tous les 3 ou 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 2019, la 6^e édition du congrès international de myologie organisé par l'AFM-Téléthon, a eu lieu du 25 au 28 mars à Bordeaux. Cet événement a réuni près de 1000 experts de la myologie (chercheurs, médecins-cliniciens) pour faire le point sur la recherche fondamentale et sur les thérapies innovantes développées ces dernières années (thérapie génique, thérapie cellulaire, saut d'exon, pharmacogénétique...) dans les maladies neuromusculaires, y compris dans la maladie de Kennedy.

WEB www.myology2019.org/

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

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

*La **Kennedy's Disease Association (KDA)** est une association américaine de malades, à but non lucratif, dont la mission principale est d'accélérer le développement d'un traitement de la maladie de Kennedy. Elle finance et dirige des programmes de recherche scientifique, finance des études ou des essais cliniques, informe et soutient les familles...*

WEB www.kennedysdisease.org/

homologues en particulier européennes. Tous les ans, la SFM organise ses Journées annuelles.

WEB www.sfmyologie.org/

Des financements institutionnels et associatifs

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

- En France, l'appel à projets scientifiques de l'AFM-Téléthon joue un rôle un prépondérant tout comme la *Muscular Dystrophy Association* (MDA) et la *Kennedy's Disease Association* en Amérique du Nord.

WEB <http://mda.org/> (site en anglais)

WEB www.kennedysdisease.org (site en anglais).



Comment participer à la recherche ?

Dans l'état actuel des connaissances, les chercheurs ont surtout besoin d'ADN, de cellules et d'échantillons de muscles ou de nerfs prélevés chez des personnes atteintes de maladie de Kennedy pour continuer à étudier les différents mécanismes en jeu dans cette maladie.

Une autre façon de participer à la recherche est de participer à des études ou à d'éventuels 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 sur le plan médical,
- satisfaire aux critères d'inclusion de l'étude ou de l'essai
- donner son consentement éclairé.

Parlez-en à votre médecin.

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

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

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

Faire un don de tissu en pratique

A l'occasion d'une intervention chirurgicale dont vous avez besoin ou lors d'une biopsie, vous pouvez, si vous le souhaitez profiter de cette occasion pour faire don de tissu à Myobank AFM / 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, dans la sclérose latérale amyotrophique et les maladies du neurone moteur, vous pourrez alors être facilement identifié si vous souhaitez être candidat à un éventuel essai clinique dans la maladie de Kennedy.

▪ En France, le réseau des *consultations spécialisées* dans les maladies neuromusculaires est tout à fait à même de répondre à cette exigence de multidisciplinarité. Il est structuré en une *filière de santé des maladies rares neuromusculaires* : la filière FILNEMUS.

Trouver une consultation spécialisée dans les maladies neuromusculaires en pratique

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

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](http://www.institut-myologie.org/)

La complexité du diagnostic et la spécificité de la prise en charge des maladies neuromusculaires nécessitent le recours à des **consultations spécialisées** composées d'équipes pluridisciplinaires réunissant toutes les spécialités impliquées dans la prise en charge des maladies neuromusculaires. À l'intérieur du réseau des consultations spécialisées, on distingue les **Centres de compétences** et les **Centres de référence**.

Les **Centres de référence** sont plus fortement impliqués dans la recherche et participent aussi à l'amélioration des connaissances et des pratiques des professionnels de santé.

➤➤ [Organisation des soins et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon
[\[WEB\] http://sante.gouv.fr/les-maladies-rares.html](http://sante.gouv.fr/les-maladies-rares.html)

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

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

Vous pouvez les obtenir aussi en téléphonant à l'Accueil Familles AFM-Téléthon ☎ 0 800 35 36 37 (appel gratuit) ou auprès de votre Service Régional de l'AFM-Téléthon.

- La filière de santé sclérose latérale amyotrophique et maladies du neurone moteur (FILSLAN) rassemble pour sa part les consultations spécialisées et les centres de référence et de compétences consacrés à la sclérose latérale amyotrophique et aux maladies du motoneurone.

Trouver une consultation spécialisée dans les maladies du neurone moteur en pratique

Les coordonnées de la consultation spécialisée la plus proche de chez vous figurent sur le site internet d'Orphanet :

WEB www.orphanet.fr

et sur le site internet de la filière FILSLAN :

WEB <http://portail-sla.fr>

- Ces deux réseaux travaillent à élaborer des recommandations de bonnes pratiques pour le diagnostic, le traitement et le suivi, afin d'assurer le plus de cohérence possible entre les différents centres.

WEB www.has-sante.fr > Évaluation & Recommandation > Bonne pratique professionnelle > Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins

- De plus, un outil commun est mis à disposition des équipes médicales pour recenser toutes les personnes concernées par la maladie de Kennedy sur l'ensemble du territoire national : l'application de saisie BaMaRa (base maladies rares). Cet outil permet de recueillir les données du suivi des personnes présentant une maladie rare prises en charge par un Centre de référence. Ces données sont ensuite compilées, de façon non nominatives, dans la banque nationale de données maladies rares (BNDMR).

Les **Protocoles nationaux de diagnostic et de soins** (PNDS) sont des recommandations destinées aux professionnels de santé. Pour la Haute Autorité de Santé (HAS), l'objectif d'un PNDS est « d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée », afin « d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire ». Tous les PNDS publiés sont consultables sur le site de la HAS.

WEB www.has-sante.fr

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 ou dans les maladies du neurone moteur, 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.

WEB www.orphanet.fr > Recherche essais cliniques



Un peu d'histoire...

La maladie de Kennedy a été décrite pour la première fois par des auteurs japonais en 1897 sous l'appellation « paralysie bulbaire progressive ». Ce n'est qu'en 1968 qu'elle prend son nom actuel en référence au médecin américain William R. Kennedy, qui décrit alors deux familles, l'une du Minnesota et l'autre de l'Iowa.

Certains membres de ces deux familles présentent une paralysie des *muscles proximaux* et des muscles *bulbaires*, sans syndrome pyramidal, avec une transmission héréditaire à l'évidence *récessive* liée au chromosome X.

Du gène...

En 1991, l'équipe de Kenneth Fischbeck (Philadelphie, États-Unis) découvre, après un travail minutieux de cartographie du chromosome X, des mutations d'un genre inhabituel dans un gène codant le *récepteur* des *androgènes*.

Cette découverte a suscité beaucoup d'intérêt car il s'agissait à l'époque de la première tentative réussie pour identifier un gène responsable d'une amyotrophie spinale. Qui plus est, l'anomalie génétique trouvée constituait une première pour une maladie neurodégénérative puisqu'il s'agissait d'une expansion de petites portions d'ADN (trinuécléotides de type CAG) à l'intérieur d'un gène.

Une anomalie du même type est retrouvée, la même année, dans le syndrome de l'X-fragile, puis trois ans plus tard dans une autre maladie neurodégénérative, la chorée de Huntington (*maladies à triplets*).

...au modèle animal et aux essais cliniques

- En 1995, Kenneth Fischbeck met au point le premier modèle animal pertinent qui reproduit les manifestations cliniques de la maladie de Kennedy humaine, en transférant un gène humain malade chez une souris.

- Depuis la fin des années 1990, de nombreuses pistes thérapeutiques ont émergé en laboratoire grâce à une meilleure connaissance des mécanismes pathologiques impliqués dans la maladie de Kennedy. Certaines ont d'ailleurs été testées dans le cadre d'essais cliniques : essais de pharmacologie (leuproréline, dutastéride, clenbutérole, BVS857), essais de l'exercice...

Les résultats des essais cliniques n'ont pas été concluants jusqu'à présent. Il reste encore à mieux comprendre les mécanismes en cause dans le développement de la maladie afin d'identifier des molécules pouvant les contrecarrer.

La meilleure connaissance de *l'histoire naturelle* de la maladie et des marqueurs de son évolution permettra de définir des protocoles plus efficaces pour les futurs essais cliniques (critères d'évaluation, durée de l'essai, profil des participants...).

Pour en savoir plus

Avancées dans la maladie de Kennedy

Actualisées chaque année, les *Avancées dans les amyotrophies bulbo-spinales* présentent les actualités de la recherche dans les amyotrophies bulbo-spinales incluant la maladie de Kennedy : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales... Ce document est consultable et téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon :

WEB [www.afm-telethon.fr > Maladies > Maladie de Kennedy](http://www.afm-telethon.fr/Maladies/Maladie_de_Kennedy)

Zoom sur... la maladie de Kennedy

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

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

WEB [www.afm-telethon.fr > Maladies > Maladie de Kennedy](http://www.afm-telethon.fr/Maladies/Maladie_de_Kennedy)

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 • Chikungunya et maladies neuromusculaires • Conduite automobile et maladies neuromusculaires • Conseil génétique et maladies neuromusculaires • Dengue et maladies neuromusculaires • Devenir parents avec une maladie neuromusculaire • 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 | <ul style="list-style-type: none"> • 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 • L'avenir financier d'un proche handicapé • La compensation technique des membres supérieurs • Le ballon insufflateur manuel : une ventilation de secours • Le muscle squelettique • Le système musculaire squelettique • Les aides humaines à domicile • Les essais thérapeutiques en questions • Lève-personne et maladies neuromusculaires • Maladies neuromusculaires : des solutions pour bien dormir • Maladie de Steinert • Manutention des personnes • Myasthénie auto-immune • 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
- Suivi gynécologique et maladies neuromusculaires : toutes concernées !
- Trachéotomie et maladies neuromusculaires
- Urgences médicales et maladies neuromusculaires
- Vacances et maladies neuromusculaires
- Vaccination et maladies neuromusculaires
- Ventilation non invasive et maladies neuromusculaires

Myobase

Myobase est un portail documentaire publié par l'AFM-Téléthon. Cette base de données bibliographique recense plus de 53 000 références de documents publiés dans le domaine des maladies neuromusculaires.

Chaque document enregistré dans *Myobase* est décrit par des concepts-clés (descripteurs) qui peuvent être utilisés pour interroger la base. Pour certains d'entre eux, un résumé permet de se faire une idée de leur contenu. D'autres publications, libres de droit, sont accessibles en texte intégral.

WEB www.myobase.org/

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 internet de l'ARSLA, l'Association pour la recherche sur la sclérose latérale amyotrophique et autres maladies du motoneurone

WEB www.arsla.org

- **Site internet de la Kennedy's Disease Association (KDA)**

Basée aux États-Unis, cette association de patients édite une *newsletter* et fait une analyse commentée de la littérature scientifique publiée dans le domaine.

WEB www.kennedysdisease.org (site en anglais).

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

CELLULE SATELLITE

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

CELLULE SOUCHE

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

CELLULES HEMATOPOÏÉTIQUES

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

CELLULE PROGENITRICE

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

CHROMATINE

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

CHROMOSOME

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

CODON STOP

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

COHORTE

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

COLLAGÈNE

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

COMITES DE PROTECTION DES PERSONNES

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



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

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

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

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

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

CONSEIL GENETIQUE

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

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

lever une inquiétude sur son propre statut génétique.

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

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

CONTRE PLACEBO (ESSAI CLINIQUE)

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

CORRELATIONS GENOTYPE/PHENOTYPE

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

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

CORTICOÏDES

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

Les corticoïdes de synthèse sont utilisés comme médicament,

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

CREATINE

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

CREATINE PHOSPHOKINASE, CPK (OU CREATINE KINASE, CK)

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

CRIBLAGE

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

CULTURE DE CELLULES

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

CURE CMD

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

recherches, des soins et des traitements pour les dystrophies musculaires congénitales.

WEB www.curecmd.org

CYTOPLASME

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

CYTOSQUELETTE

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

DECALAGE DU CADRE DE LECTURE

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

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

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

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

DEGENERESCENCE

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

DELETION

Une **délétion** est un type d'anomalie génétique correspondant à la perte d'un fragment d'ADN plus ou moins grand (de quelques nucléotides à un gène entier, voire plus).

DIAGNOSTIC CLINIQUE

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

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

DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

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

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

DISQUE OU STRIE Z

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

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

DOMINANT(E)

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

manifeste même si l'autre copie du gène n'est pas altérée.

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

DOUBLE AVEUGLE (ESSAI EN)

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

DYSTROPHIE MUSCULAIRE

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

EFFET DE POSITION

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

EFFET FONDATEUR

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

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

ENDOGENE

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



ENVELOPPE NUCLEAIRE

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

ENZYME

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

ENZYMES MUSCULAIRES

Enzymes musculaires voir "dosage des enzymes musculaires"

ENZYMOTHERAPIE DE SUBSTITUTION

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

ÉPIGENETIQUE

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

ÉPISSAGE

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

ESSAI CONTROLE

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

ESSAI EN DOUBLE AVEUGLE

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

ESSAI EN OUVERT

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

ESSAI MULTICENTRIQUE

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

ESSAI RANDOMISE

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

ÉTUDE DE LIAISON

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

ÉTUDE ELECTROPHYSIOLOGIQUE

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

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

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

EUROPEAN NEUROMUSCULAR CENTRE

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

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

EX VIVO

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

EXON

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

EXPRESSION DES GENES

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

**FIBRES MUSCULAIRES**

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

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

FIBRES MUSCULAIRES DE TYPE I

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

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

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

FIBRES MUSCULAIRES DE TYPE II

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

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

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

FIBROBLASTES

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

FIBROSE

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

FILAMENTS INTERMÉDIAIRES

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

GENE

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

GENE CANDIDAT

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

GENOME

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

GENOTYPE

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

GREFFE AUTOLOGUE (OU AUTOGREFFE)

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

HETEROZYGOTE

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

HISTOIRE NATURELLE D'UNE MALADIE

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

HISTOLOGIE

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

HOMOLOGIE

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

HORMONES

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

HYPOMETHYLATION

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



IMAGERIE MEDICALE

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

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

IMAGERIE MUSCULAIRE

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

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

IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE OU IRM

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

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

IMMUNOCYTOCHIMIE

IMMUNOHISTOCHEMIE

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

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

IMMUNOGENE

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

IN VITRO

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

IN VIVO

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

INCIDENCE

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

INCLUSIONS

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

INFLAMMATION

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

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

INTEGRINES

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

JONCTION NEUROMUSCULAIRE

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

LAME BASALE

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

LAMININES

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

LOCUS GENETIQUE

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

LOIS DE BIOETHIQUE

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



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

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

LYMPHOCYTES B

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

LYMPHOCYTES T

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

LYSOSOME

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

MALADIE A TRIPLETS

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

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

MALADIE GENETIQUE

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

MAP KINASES

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

MATRICE EXTRACELLULAIRE

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

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

MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les **mécanismes physiopathologiques** sont les évènements 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 **méganucleases** 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 motoneurons centraux des motoneurons périphériques. Les motoneurons 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 motoneurons périphériques reçoivent l'influx nerveux des motoneurons centraux et le transmettent aux muscles.

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

MUSCLES SQUELETTIQUES

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

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

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

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

MUTATION

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

MUTATION NON-SENS

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

MYOBANK-AFM / INSTITUT DE MYOLOGIE

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

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

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

MYOBLASTES

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

MYOFIBRILLE

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

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

MYOLOGIE

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

NECROSE

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

NEOMUTATION

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

NMD-CHIP

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

WEB www.nmd-chip.eu

NUCLEOTIDE

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

OLIGONUCLEOTIDE

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

OLIGONUCLEOTIDE ANTISENS

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

PHARMACOCINETIQUE

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

PHASE I

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

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

PHASE I/II

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

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

PHASE II

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

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

PHASE II/III

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

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

PHASE III

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

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

PHENOTYPE

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

PLACEBO

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

PLASMIDE

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



POISSON-ZEBRE

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

POLYMORPHISME

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

POMPE A CALCIUM

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

PREVALENCE

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

PROCESSUS DYSTROPHIQUE

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

PROTEASE

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

PROTEASOME

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

PROTEINE

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

PROTEINE CHAPERONNE

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

Les Repères Savoir & Comprendre.

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

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

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

STRIE OU DISQUE Z

La **strie Z** ou **disque Z** 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.

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.