

**FICHE TECHNIQUE**

# Avancées médico-scientifiques neuromusculaires

L'élan donné à la génétique par l'Association Française contre les Myopathies et la mise au point des cartes du génome par Généthon ont permis aux équipes du monde entier de localiser et d'identifier plus facilement et plus rapidement les gènes de nombreuses maladies génétiques dont ceux des maladies neuromusculaires.

Ces résultats font régulièrement évoluer la classification des maladies neuromusculaires en y intégrant de nouveaux critères moléculaires.

Le diagnostic et le conseil génétique s'en trouvent ainsi améliorés, tant au niveau de leur précision que de leur fiabilité. Ceci ouvre également la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques et contribue à une meilleure définition du suivi médical et du projet de vie des personnes concernées par ces maladies. Cette Fiche Technique présente dans un grand tableau, en fonction des avancées de la recherche, le(s) gène(s) et les protéines en cause, ainsi que les modèles animaux et les éventuels essais thérapeutiques pour chaque maladie. Un index des maladies et des protéines figure à la fin du document.

**JUIN 2009**



## Sommaire

|   |    |
|---|----|
| De la génétique aux thérapeutiques .....  | 2  |
| Dystrophinopathies .....  | 4  |
| Dystrophies musculaires des ceintures autosomiques récessives (LGMD2) .....   | 4  |
| Dystrophies musculaires des ceintures autosomiques dominantes (LGMD1) .....   | 6  |
| Autres dystrophies musculaires progressives .....   | 6  |
| Dystrophies musculaires congénitales .....  | 8  |
| Myopathies distales .....   | 10 |
| Myopathies myofibrillaires .....  | 10 |
| Autres myopathies avec surcharge de filaments ou inclusions .....   | 12 |
| Myosinopathies .....  | 12 |
| Myopathies congénitales .....   | 14 |
| Syndromes myotoniques .....   | 16 |
| Myotonies congénitales .....  | 16 |
| Canalopathies .....   | 16 |
| Myopathies métaboliques .....   | 18 |
| Maladies inflammatoires du muscle .....   | 20 |
| Fibrodysplasie ossifiante progressive .....   | 20 |
| Maladies de la jonction neuromusculaire .....   | 20 |
| Maladies du motoneurone .....   | 24 |
| Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices Maladies de Charcot-Marie-Tooth démyélinisantes autosomiques dominantes (CMT1) ..... | 26 |
| Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices Maladies de Charcot-Marie-Tooth démyélinisantes autosomiques récessives (CMT4) ..... | 28 |
| Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices Maladies de Charcot-Marie-Tooth axonales (CMT2) .....                                | 28 |
| Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices Maladies de Charcot-Marie-Tooth intermédiaires .....                                 | 30 |
| Index .....   | 33 |

## De la génétique aux thérapeutiques

**Les avancées de la biologie moléculaire permettent d'affiner et de faire évoluer la classification des maladies neuromusculaires, d'optimiser les outils diagnostiques, et d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques.**

### Un éventail de pathologies de plus en plus large

C'est en 1868 que Guillaume Duchenne décrit pour la première fois une "paralysie pseudo-hypertrophique" ou "myopathie atrophique progressive" touchant exclusivement de jeunes garçons. En 1884, l'allemand Erb décrit une autre forme d'atteinte musculaire caractérisée par une atteinte des ceintures scapulaire (épaules) et pelvienne (bassin), touchant aussi bien des garçons que des filles. C'est lui qui introduit le terme de «dystrophie musculaire».

De nombreux auteurs suivront et viendront enrichir l'éventail des maladies neuromusculaires à partir de l'âge de début de la maladie, selon la localisation de la faiblesse musculaire et son évolution, et selon le mode de transmission. Il faudra attendre près de 100 ans et la découverte de beaucoup d'autres myopathies pour commencer à percer leurs mécanismes physiopathologiques.

### De nombreux gènes identifiés

Depuis le début des années 1980, les techniques de biologie moléculaire ont révolutionné la connaissance des maladies neuromusculaires et permettent d'assigner une maladie à un gène en particulier.

Ce concept "un gène, une maladie" est toutefois régulièrement remis en cause. Pour une maladie donnée, par exemple, deux ou plusieurs gènes différents sont parfois mis en cause: les myopathies congénitales à némaline sont ainsi en rapport avec six gènes différents codant respectivement les tropomyosines 2 et 3, la troponine T1, la nébuline, l' $\alpha$  actine et la cofiline-2. À l'inverse, les modifications de certains gènes entraînent parfois plusieurs tableaux cliniques différents. Les lamines A/C nucléaires sont ainsi responsables de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss autosomique dominante, de la dystrophie musculaire des ceintures LGMD1B autosomique dominante, de la maladie de Charcot-Marie-Tooth axonale de type 2B1, d'une forme de cardiomyopathie dilatée associée à des troubles de conduction cardiaque, d'une forme de lipodystrophie ainsi que des syndromes de vieillissement prématuré (progeria, dysplasie mandibuloacrale, syndrome

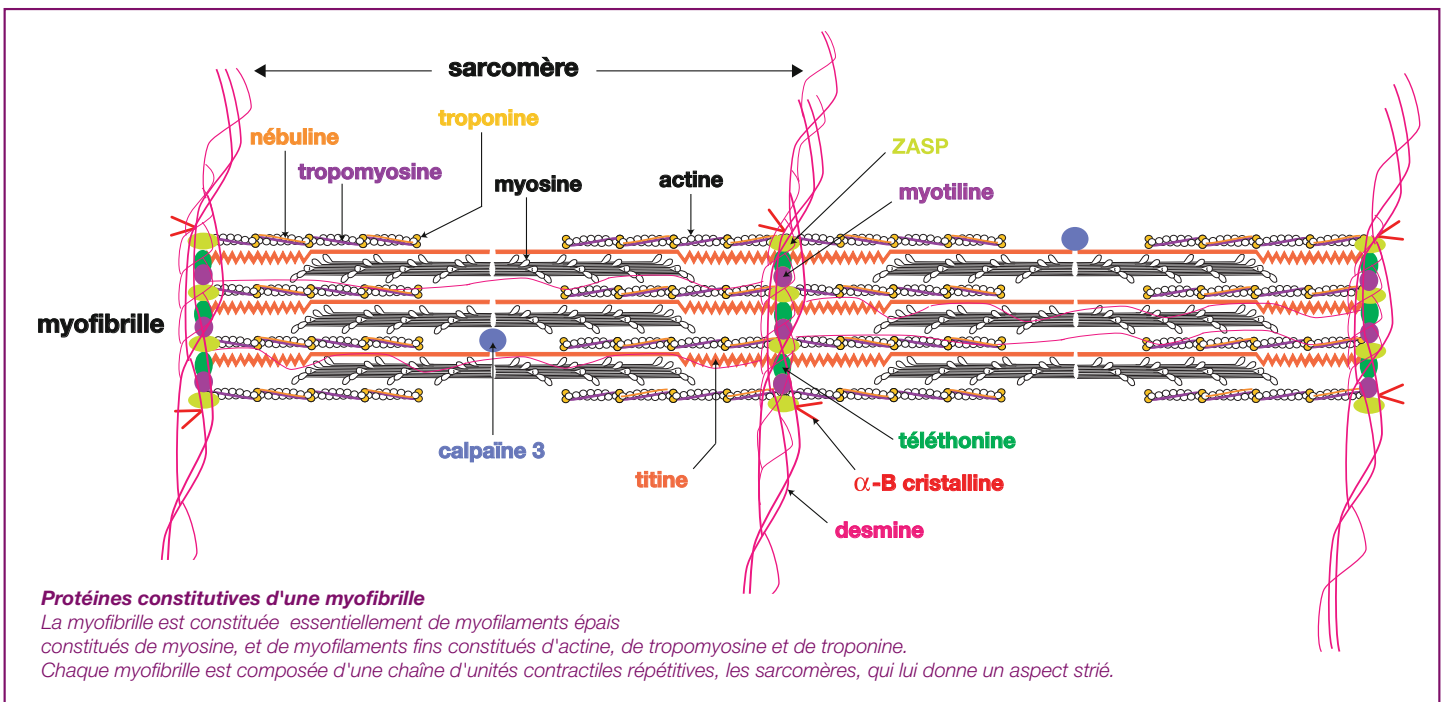
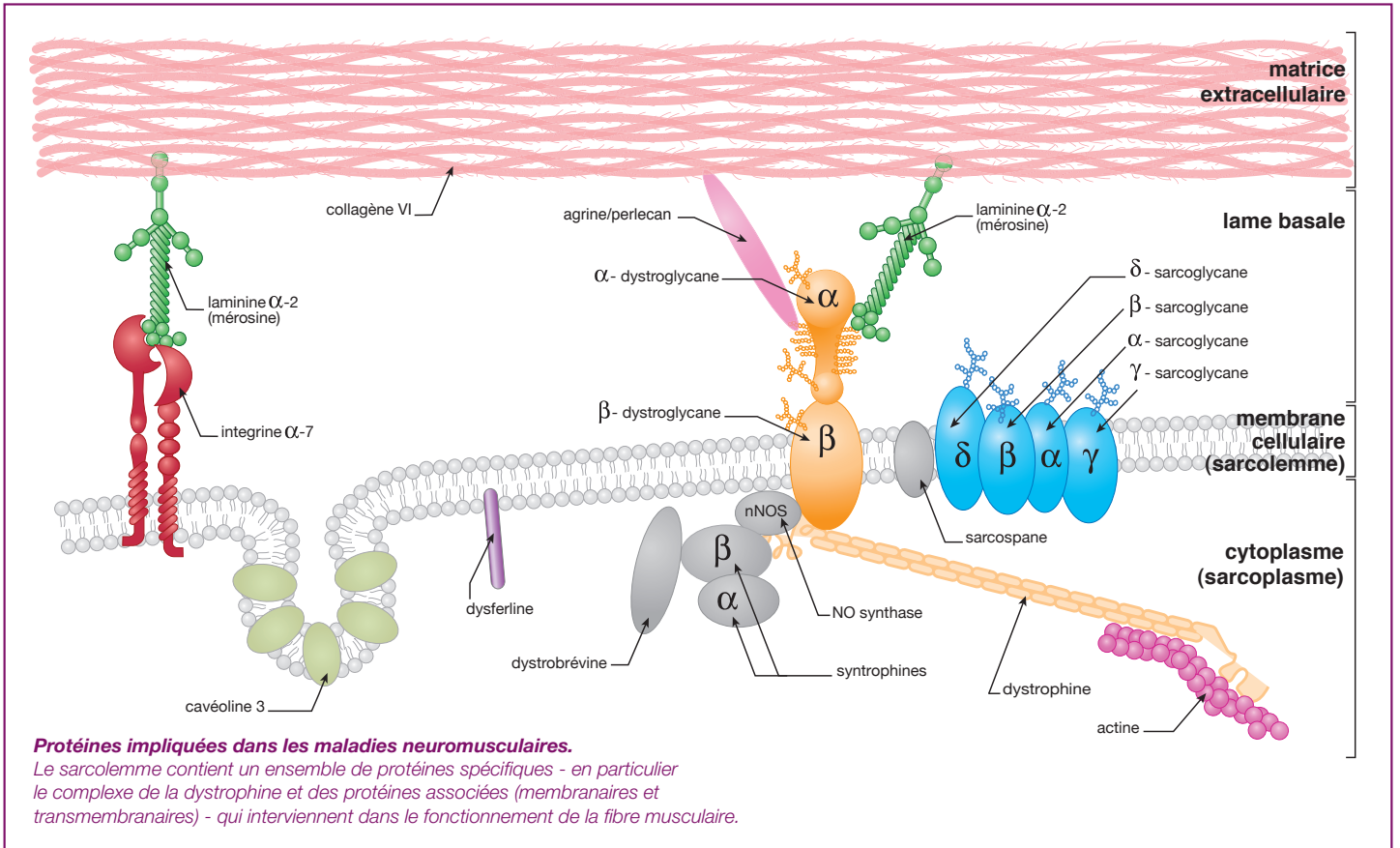
de Werner atypique, dermatopathie restrictive). Des modifications de la sélénoprotéine de type 1 sont quant à elles retrouvées dans les myopathies congénitales à multiminicores, dans la dystrophie musculaire congénitale avec raid de la colonne et dans une des formes de myopathie myofibrillaire.

### Des mutations mieux identifiées et un diagnostic plus précis

L'identification des gènes et la connaissance de plus en plus précise des mutations à l'origine des différentes pathologies permettent aujourd'hui de mieux cibler les outils diagnostiques. Au cours des dernières années, des réseaux nationaux et internationaux regroupant des spécialistes des différentes maladies neuromusculaires se sont mis en place. Ils visent à mettre en commun les connaissances issues de la génétique et du suivi clinique dans le but d'élaborer des projets thérapeutiques et d'améliorer le diagnostic, le suivi et la prise en charge (réseaux des maladies à canaux ioniques, syndromes myasthéniques, dystrophies musculaires congénitales, maladies mitochondriales, CMT...).

### Des mécanismes physiopathologiques mieux connus

En aval de la génétique, les mécanismes des maladies se précisent. Par exemple, l'ajout d'un sucre (glucose, mannose, ou groupement sialique) sur certaines molécules de la membrane de la fibre musculaire (dystroglycane, sarcoglycane) est essentiel à leur fonctionnement ; son absence se retrouve dans plusieurs formes de dystrophies musculaires congénitales. Plusieurs gènes codant des protéines chargées d'effectuer cette transformation sont impliqués (*POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKRP*). La découverte des mécanismes en cause dans la dystrophie myotonique de Steinert, impliquant l'accumulation d'ARNs messagers dans le noyau permet également d'envisager des traitements adaptés. Enfin, on comprend mieux les mécanismes de la dégénérescence musculaire; le rôle des cellules satellites présentes à la périphérie des fibres musculaires adultes et des facteurs intervenant dans la mort cellulaire (apoptose) sont très étudiés.



### Des stratégies thérapeutiques variées et porteuses d'espoir

Pour une maladie donnée, la localisation du gène responsable, son identification, l'étude de la protéine en cause et des voies moléculaires en jeu, la mise au point de modèles animaux constituent les étapes préalables à la mise au point de thérapies à visée curative (thérapies génique, cellulaire génique ou pharmacologique).

La connaissance des maladies neuromusculaires s'appuie aussi sur les progrès de recherche réalisés pour des maladies génétiques rares non neuromusculaires. Il s'agit alors d'établir des preuves de concept qui vont servir de support à de nouvelles voies d'investigations dans la recherche de traitements des maladies neuromusculaires. Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, un essai préliminaire de thérapie génique avec de l'ADN nu et des essais plus classiques de greffes

de myoblastes ont permis d'obtenir une ré-expression transitoire et localisée de dystrophine chez l'homme. La technique du saut d'exon par transfert d'oligonucléotides antisens U7 et U1 grâce à un vecteur AAV a donné des résultats très prometteurs sur la souris *mdx* et chez le chien myopathe GRMD.

Le passage de cette technique à l'homme est en cours en Hollande et en Angleterre...

.../... p. 32



|   | Nom de la maladie (mode de transmission)*   | Première description de la maladie | Localisation chromosomique de l'anomalie génétique | Identification du gène en lien avec la maladie |
|---|---|------------------------------------|--|--|
| <b>Dystrophinopathies</b>   | Dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne (RLX)   | 1860                               | Xp21 (1982)  | DMD (1986)                                     |
|   | Dystrophie musculaire de Becker (RLX)   | 1956                               | Xp21 (1982)  | DMD (1986)                                     |
|   | Formes mineures de dystrophinopathies (RLX)   | 1987                               | Xp21 (1982)  | DMD (1986)                                     |
| <b>Dystrophies musculaires des ceintures (formes autosomiques récessives LGMD2)</b> | Dystrophie musculaire des ceintures type "Erb" ou calpainopathie (LGMD2A) (AR)  | 1882                               | 15q15.1-q15.3(1991)                                | CAPN3 (1995)                                   |
|   | Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2B (AR) ou dysferlinopathie voir aussi myopathie distale de Miyoshi   | 1991                               | 2p12-14 (1996)                                     | DYSF (1998)                                    |
|   | γ-sarcoglycanopathie (LGMD2C) (AR)  | 1980                               | 13q12 (1992)                                       | SGCG (1995)                                    |
|   | α-sarcoglycanopathie (LGMD2D) (AR)  | 1980                               | 17q21 (1994)                                       | SGCA (1994)                                    |
|   | β-sarcoglycanopathie (LGMD2E) (AR)  | 1984                               | 4q12 (1994)  | SGCB (1995)                                    |
|   | δ-sarcoglycanopathie (LGMD2F) (AR)  | 1994                               | 5q33-q34 (1996)                                    | SGCD (1996)                                    |
|   | Dystrophie musculaire des ceintures : LGMD2G (AR)   | 1997                               | 17q11-q12 (1997)                                   | TCAP (2000)                                    |
|   | Dystrophie musculaire des ceintures type "Hutterite" : LGMD2H (AR)  | 1976                               | 9q31-34.1 (1998)                                   | TRIM 32 (2001)                                 |
|   | Dystrophie musculaire des ceintures : LGMD2I (AR) voir aussi dystrophie musculaire congénitale MDC1C  | 2000                               | 19q13.3 (2000)                                     | FKRP (2001)                                    |
|   | Dystrophie musculaire des ceintures : LGMD2J (AR) voir aussi myopathie distale de type Udd et myopathie proximale avec atteinte respiratoire précoce d'Edsström | 2003                               | 2q24.3(2002)                                       | TTN (2002)                                     |
|   | Dystrophie musculaire des ceintures : LGMD2K (AR) voir aussi dystrophie musculaire congénitale syndrome de Walker-Warburg                                       | 2003                               | 9q34.1 (2005)                                      | POMT1 (2005)                                   |

\* AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

RLX : Récessif Lié à l'X

DLX : dominant lié à l'X

| Identification de la protéine  | Existence de modèles animaux   | Essais thérapeutiques en cours ou en préparation chez l'homme  |   |
|--|--|--|---|
|  |  | Biothérapies (tolérance et faisabilité)  | Pharmacothérapie ou études observationnelles  |
| dystrophine (1987), protéine de structure des fibres musculaires   | chien <i>GRMD</i> , chat <i>hfrmd</i> , souris <i>mdx</i> , <i>mdx(cv)</i> , souris transgéniques <i>mdx</i> , nématode <i>C. elegans</i> , drosophile, chien Beagles, poisson zèbre | Oligonucléotides anti-sens (UK, Japon, Pays-Bas, France) - Transfert de cellules souches (Italie) - Greffe de myoblastes (Canada) - Cellules souches CD133+ autologues (Italie) - saut d'exon 51 AVI-4658 (UK) - Oligonucléotides EudraCT (UK) - Oligonucléotides PRO051 (Pays-Bas) - Oligonucléotides AVI-4658 (UK) | Gentamycine (USA) - Perindopril (France, Japon) - Carvedilol et ramipril (Italie, Japon) - Étude observationnelle sur 5 ans (USA) - Argentine - Australie - Canada - Inde - Israël - Italie - Suède 2005-2014) - Coenzyme Q10 et prednisone (USA, Porto Rico, Australie 2006 - 2010) - PTC 124 (USA, Canada, Australie, France, Belgique, Allemagne, Italie, Espagne, Suède, Royaume-Uni, Israël) |
| dystrophine (1987), protéine de structure des fibres musculaires   | chien <i>GRMD</i> , chat <i>hfrmd</i> , souris <i>mdx</i> , souris transgéniques <i>mdx</i> , nématode <i>C. elegans</i> , drosophile  | Transfert de cellules souches (Italie) - Greffe de myoblastes (Canada)   | PTC 124 (USA, Canada, Australie, France, Belgique, Allemagne, Italie, Espagne, Suède, Royaume-Uni, Israël)  |
| dystrophine (1987), protéine de structure des fibres musculaires   | souris <i>mdx</i> , chien <i>GRMD</i> , chat <i>hfrmd</i> , nématode <i>C. elegans</i> , drosophile  |  |   |
| calpaïne 3 (1995), enzyme protéolytique du muscle squelettique   | souris <i>KO</i>   |  | Étude observationnelle (France)   |
| dysferline (1998), protéine de la membrane cellulaire  | souris <i>SJL</i>  |  |   |
| $\gamma$ -sarcoglycane (1995), glycoprotéine associée à la dystrophine   | souris <i>gsg -/-</i> , souris <i>KO</i>   | Transfert de gène d'un AAV1- $\gamma$ sarcoglycane (2007 - France)   |   |
| $\alpha$ -sarcoglycane (adhaline) (1994), glycoprotéine associée à la dystrophine  | souris transgénique <i>Sgca</i> , souris <i>KO</i>   | Thérapie génique rAAV1 (USA 2008)  |   |
| $\beta$ -sarcoglycane (1995), glycoprotéine associée à la dystrophine  | souris <i>bsg -/-</i> , chat   |  |   |
| $\delta$ -sarcoglycane (1996), glycoprotéine associée à la dystrophine   | hamster syrien <i>BIO 14.6</i> , souris <i>dsg -/-</i>   |  |   |
| téléthonine (2000), protéine sarcomérique du muscle strié et du muscle cardiaque   |  |  |   |
| protéine à motif tripartite 32 (TRIM 32) (2001), enzyme de type E3-ubiquitine ligase, qui reconnaît les protéines altérées |  |  |   |
| protéine de la famille de la fukutine (FKR) (2001), enzyme impliquée dans la glycosylation des protéines membranaires      |  |  |   |
| titine (2001) protéine de structure du sarcomère   |  |  |   |
| O-mannosyl transférase 1 (2002), enzyme impliquée dans la glycosylation de certaines protéines membranaires                |  |  |   |



|   | Nom de la maladie (mode de transmission)*  | Première description de la maladie | Localisation chromosomique de l'anomalie génétique | Identification du gène en lien avec la maladie |
|---|--|------------------------------------|--|--|
| <b>Dystrophies musculaires des ceintures (formes autosomiques récessives LGMD2)</b> | Dystrophie musculaire des ceintures : LGMD2L (AR)  | 2007                               | 11p13-p12 (2007)                                   |  |
|   | Dystrophie musculaire des ceintures : LGMD2M (AR), voir aussi maladie de Fukuyama  | 2006                               | 9q31(2006)   | <i>FKTN</i> (1998)                             |
|   | Dystrophie musculaire des ceintures : LGMD2N (AR), voir aussi dystrophie musculaire congénitale syndrome de Walker-Warburg   | 2007                               | 14q24.3 (2002)                                     | <i>POMT2</i>                                   |
| <b>Dystrophies musculaires des ceintures (formes autosomiques dominantes LGMD1)</b> | Dystrophie musculaire des ceintures dominante : "LGMD1A" ou myotilinopathie (AD), voir aussi myopathie distale avec déficit en myotiline   | 1980                               | 5q31-q33 (1992)                                    | <i>MYOT</i> (2000)                             |
|   | Dystrophie musculaire des ceintures dominante avec troubles de conduction auriculo-ventriculaire : LGMD1B (AD), voir aussi dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss autosomique dominante, maladie de Charcot-Marie-Tooth <i>CMT2B1</i> et dystrophie musculaire congénitale | 1996                               | 1q11-q21 (1997)                                    | <i>LMNA</i> (2000)                             |
|   | Dystrophie musculaire des ceintures dominante : LGMD1C (AD), voir aussi myopathie distale avec déficit en cavéoline 3 et rippling muscle disease   | 1994                               | 3p25 (1998)  | <i>CAV3</i> (1998)                             |
|   | Dystrophie musculaire des ceintures dominante : LGMD1D (AD)  | 1997                               | 7q (1999)  |  |
|   | Dystrophie musculaire des ceintures dominante : LGMD1E (AD)  | 1999                               | 6q23 (1997)  |  |
|   | Dystrophie musculaire des ceintures dominante : LGMD1F (AD)  | 2001                               | 7q32.1-32.3 (2003)                                 |  |
|   | Dystrophie musculaire des ceintures dominante : LGMD1G (AD)  | 2004                               | 4p21 (2004)  |  |
| <b>Autres dystrophies musculaires progressives</b>                                  | Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH) ou maladie de Landouzy et Dejerine (AD)   | 1885                               | 4q35 (1990)  |  |
|   | Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss liée à l'X (RLX)  | 1966                               | Xq28 (1986)  | <i>EMD</i> (1994)                              |
|   | Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss autosomique dominante (AD) (EMD2), voir aussi dystrophie musculaire des ceintures dominante LGMD1B, maladie de Charcot-Marie-Tooth <i>CMT 2B1</i> et dystrophie musculaire congénitale  | 1981                               | 1q11-q23 (1998)                                    | <i>LMNA</i> (1999)                             |
|   | Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss autosomique récessive (AR) (EMD3), voir aussi dystrophie musculaire des ceintures dominante LGMD1B, maladie de Charcot-Marie-Tooth <i>CMT2B1</i> et dystrophie musculaire congénitale   | 1982                               | 1q21.2 (2000)                                      | <i>LMNA</i> (2000)                             |
|   | Dystrophie musculaire avec atteinte cardiaque et anomalies de la nesprine1 (AD), voir aussi dystrophie musculaire congénitale avec déficit en nesprine 1   | 2007                               | 6q25 (2001)  | <i>SYNE1</i> (2000)                            |
|   | Dystrophie musculaire avec anomalies de la nesprine 2 (AD)   | 2007                               | 14q23 (2001)                                       | <i>SYNE2</i> (2000)                            |

\* AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

RLX : Récessif Lié à l'X

DLX : dominant lié à l'X





|  | Nom de la maladie<br>(mode de transmission)*   | Première<br>description<br>de la<br>maladie | Localisation<br>chromosomique<br>de l'anomalie<br>génétique | Identification<br>du gène<br>en lien avec<br>la maladie |
|--|--|---|---|---|
| <b>Autres dystrophies musculaires progressives</b> | Myopathie de Bethlem (AD), voir aussi dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich  | 1976  | 21q22.3 (1995)  | COL 6 A1, COL 6 A2 (1996)                               |
|  |  | 1996  | 2q37 (1996)   | COL 6 A3 (1997)   |
|  | Dystrophie musculaire associée à une épidermolyse bulleuse (AR)  | 1972  | q24.13-qter (1996)  | MD-EBS (1996)   |
|  | Myopathie avec autophagie excessive (RLX)  | 1988  | Xq28 (1988)   | VMA21 (2009)  |
| <b>Dystrophies musculaires congénitales</b>        | Dystrophie musculaire congénitale avec déficit primitif en mérosine : MDC1A (AR)   | 1980  | 6q22-23 (1994)<br>4p16.3 (2005)                             | LAMA2 (1994)  |
|  | Dystrophie musculaire congénitale forme hypertrophique non-progressive : MDC1B (AR)  | 2000  | 1q42 (2000)   |   |
|  | Dystrophie musculaire congénitale forme hypertrophique progressive : MDC1C (AR), voir aussi dystrophie musculaire des ceintures LGMD2I                                   | 2002  | 19q13.3 (2002)  | FKRP (2002)   |
|  | Dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich, (AR), voir aussi myopathie de Bethlem   | 1930  | 21q22.3 (2001)<br>2q37 (2002)                               | COL6A1/A2 (2001),<br>COL6A3 (2002)                      |
|  | Dystrophie musculaire congénitale avec hyperlaxité articulaire (AR)  | 2006  | 3p23-21   |   |
|  | Syndrome de la colonne raide (Rigid Spine Syndrome, RSMD1) (AR), voir aussi myopathie congénitale à multi-minicores et myopathie liée à la desmine avec corps de Mallory | 1973  | 1p35-36 (1998)  | SEPN1 (2001)  |
|  | Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en intégrine 7 (AR)   | 1997  | 12q13 (1998)  | ITGA7 (1998)  |
|  | Maladie de Fukuyama (AR), voir aussi dystrophie musculaire des ceintures LGMD2M  | 1982  | 9q31-q33 (1993)   | FCMD (1998)   |
|  | Syndrome muscle-œil-cerveau ou MEB (Muscle-Eye-Brain) (AR)   | 1980  | 1p34-p32 (1999)   | POMGNT1 (2001)  |
|  | Syndrome de Walker-Warburg (AR), voir aussi dystrophie musculaire des ceintures LGMD2K   | 1976  | 9q34.1 (2002)<br>9q31.q33 (2006)                            | POMT1 (1999)<br>FCMD (1998)                             |
|  | Syndrome de Walker-Warburg (AR), voir aussi dystrophie musculaire des ceintures LGMD2N   | 1976  | 14q24.3 (2005)  | POMT2 (2002)  |
|  | Dystrophie musculaire congénitale forme hypertrophique progressive avec kystes cérébelleux (MDC1C plus) (AR)   | 2003  | 19q13.3 (2003)  | FKRP (2003)   |
|  | Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en LARGE (MDC1D) (AR)   | 2003  | 22q12.3-q13.1   | LARGE (2003)  |

\* AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

RLX : Récessif Lié à l'X

DLX : dominant lié à l'X



| Identification de la protéine   | Existence de modèles animaux  | Essais thérapeutiques en cours ou en préparation chez l'homme |   |
|---|---|---|---|
|   |   | Biothérapies (tolérance et faisabilité)                       | Pharmacothérapie ou études observationnelles          |
| sous-unités alpha-1 et alpha-2 du collagène VI (1996), protéine permettant l'attache des cellules à la matrice extra-cellulaire                               | souris <i>col 6A1</i> -/-   |   | Ciclosporine (Italie)                                 |
| sous-unité alpha-3 du collagène VI (1997), protéine permettant l'attache des cellules à la matrice extra-cellulaire   |   |   |   |
| plectine (1996), protéine membranaire d'ancrage du cytosquelette  |   |   |   |
| Vma21p, protéine chaperon essentielle dans l'interaction avec la pompe H <sup>+</sup> -ATPase type V (vésiculaire)  |   |   |   |
| mérosine ou laminine alpha-2 (1990), protéine de la membrane basale du muscle strié et des cellules de Schwann  | souris <i>dyPAS/dyPAS</i> , souris <i>dy</i> et <i>dy2j</i> , souris <i>dy3KL/dy 3KL</i> , <i>dy23/dy25</i> et <i>dyw</i> , poisson zèbre |   |   |
|   |   |   |   |
| protéine de la famille de la fukutine (2001) probablement impliquée dans la glycosylation des protéines   | poisson zèbre   |   | Étude observationnelle (USA 2006 - 2010)              |
| sous-unité alpha-2 du collagène VI (1996), protéine permettant l'attache des cellules à la matrice extracellulaire  | souris <i>col 6A</i> -/-  |   | Ciclosporine (Italie) - Ormigapil (Europe - USA 2008) |
|   |   |   |   |
| sélinoprotéine N1 (1999), protéine du réticulum endoplasmique, présente en quantités importantes dans les tissus fœtaux                                       |   |   |   |
| intégrine alpha-7 (1997), protéine de la membrane basale, récepteur des laminines musculaires   | souris <i>KO</i>  |   |   |
| fukutine (1998), protéine impliquée dans la glycosylation des protéines   |   |   |   |
| O-mannose bêta1,2N-acétylglucosaminyltransférase (2002), enzyme impliquée dans la glycosylation de certaines protéines  |   |   |   |
| O-mannosyl transférase 1 (2002), enzyme impliquée dans la glycosylation de protéines, fukutine (1998), protéine impliquée dans la glycosylation des protéines | souris <i>Pom1</i> drosophile   |   |   |
| O-mannosyl transférase 2 (2002), enzyme impliquée dans la glycosylation de certaines protéines  |   |   |   |
| protéine de la famille de la fukutine (2001) impliquée dans la glycosylation des protéines  | poisson zèbre   |   |   |
| protéine glycosyl-transférase like (2003), enzyme impliquée dans la glycosylation de l'alpha-dystroglycane  | souris <i>myd</i>   |   |   |



|   | Nom de la maladie<br>(mode de transmission)*   | Première<br>description<br>de la<br>maladie | Localisation<br>chromosomique<br>de l'anomalie<br>génétique | Identification<br>du gène<br>en lien avec<br>la maladie |
|---|--|---|---|---|
| <b>Dystrophies musculaires congénitales</b> | Dystrophie musculaire congénitale avec défaut des lamines A/C (L-CMD), voir aussi dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (AD), maladie de Charcot-Marie-Tooth CMT2B1 et dystrophie musculaire des ceintures LGMD1B | 2008  | 1q21.2 (2008)   | LMNA (2008)   |
|   | Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en nesprine 1, voir aussi dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss avec déficit en nesprine 1   | 2007  | 6q25 (2001)   | SYNE1 (2007)  |
| <b>Myopathies distales</b>                  | Myopathie distale de type Laing, MPD1 (AD), voir aussi myosinopathie avec déficit en chaîne lourde de myosine MYH7 et myopathie avec surcharge en myosine  | 1995, probablement 1902                     | 14q (1995),<br>14q11.2-q13 (2001)                           | MYH7 (1989)   |
|   | Myopathie distale de type Welander (AD)  | 1951  | 2p13 (1998)   |   |
|   | Dystrophie musculaire tibiale de type Udd (AD), voir aussi dystrophie musculaire des ceintures 2J et myopathie proximale dominante avec atteinte respiratoire précoce d'Edström                                    | 1992  | 2q31  | TTN (2002)  |
|   | Myopathie distale de type Miyoshi (AR), voir aussi dystrophie musculaire des ceintures LGMD2B  | 1977  | 2p13.3-p13.1 (1995)   | DYSF (1998)   |
|   | Myopathie distale de type Nonaka (AR), voir aussi myopathie à inclusions type 2 (IBM2)   | 1981  | 9p1-q1 (1997)   | GNE (2002)  |
|   | Myopathie distale avec faiblesse des cordes vocales et du pharynx, MPD2 (AD)   | 1998  | 5q31.2 (2007)   | MATR3 (1998)  |
|   | Myopathie distale MPD3 (AD)  | 2003  | 8q11, 12q13 (2004)  |   |
|   | Myopathie distale à début tardif de type Markesbery-Griggs (AD), voir aussi myopathie fibrillaire avec déficit en ZASP   | 2007  | 10q22 (2007)  | ZASP (1998)   |
|   | Myopathie distale avec déficit en nébuline (AR), voir aussi myopathie congénitale à bâtonnet NEM2  | 2007  | 2q22 (1995)   | NEB (1999)  |
|   | Myopathie distale avec déficit en cavéoline 3 (AD), voir aussi dystrophie musculaire des ceintures LGMD1C et Rippling muscle disease   | 2005  | 3p25 (1998)   | CAV3 (1998)   |
|   | Myopathie distale avec déficit en myotiline (AD), voir aussi dystrophie musculaire des ceintures LGMD1A, myopathie myofibrillaire avec déficit en myotiline  | 2006  | 5q31-q33 (1992)   | MYOT (2000)   |
| <b>Myopathies myofibrillaires</b>           | Myopathie myofibrillaire avec déficit primaire en desmine (AD, AR)   | 1978  | 2q35(1998)  | DES (1996)  |
|   | Myopathie myofibrillaire avec déficit en alphaB-cristalline (AD)   | 1978  | 11q21-23 (1998)   | CRYAB (1998)  |
|   | Myopathie myofibrillaire avec déficit en myotiline (AD), voir aussi dystrophie musculaire des ceintures LGMD1A, myopathie distale avec déficit en myotiline  | 2004  | 5q31 (2004)   | MYOT (2004)   |

\* AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

RLX : Récessif Lié à l'X

DLX : dominant lié à l'X

| Identification de la protéine  | Existence de modèles animaux  | Essais thérapeutiques en cours ou en préparation chez l'homme |  |
|--|-------------------------------|---|--|
|  |                               | Biothérapies (tolérance et faisabilité)                       | Pharmacothérapie ou études observationnelles |
| lamines A/C (1999), protéines associées à la membrane nucléaire  | souris <i>lamines A/C -/-</i> |   |  |
| nesprine 1 (2000), protéine associée à l'enveloppe nucléaire   | souris                        |   |  |
| chaîne lourde bêta de la myosine (1987)  |                               |   |  |
| titine (2001), protéine de structure du sarcomère  |                               |   |  |
| dysferline (1998), protéine de la membrane cellulaire  | souris <i>SJL</i>             |   | Stéroïdes (Allemagne)                        |
| UDP-N-acétylglucosamine-2-épipimérase/ N-acétyl mannosamine kinase (1999), enzyme impliquée dans la fabrication d'acide sialique | hamster chinois <i>Lec3</i>   |   |  |
| matrine-3 (1990), protéine de la matrice nucléaire   |                               |   |  |
| ZASP (1999), protéine du disque Z  |                               |   |  |
| nébuline (1999), protéine associée aux filaments fins du muscle strié  |                               |   |  |
| cavéoline 3 (1998), protéine du sarcolemme   |                               |   |  |
| myotiline (1999), protéine sarcomérique de la strie Z qui se lie à l'alpha-actinine dans les muscles striés et cardiaque         |                               |   |  |
| desmine (1996), protéine essentielle à la force de contraction et à l'intégrité des myofibrilles                                 | souris <i>des -/-</i>         |   |  |
| alphaB-cristalline (1990), protéine maintenant l'intégrité du réseau de filaments intermédiaires                                 |                               |   |  |
| myotiline (1999), protéine sarcomérique  | souris transgénique           |   |  |



|  | Nom de la maladie<br>(mode de transmission)*  | Première<br>description<br>de la<br>maladie | Localisation<br>chromosomique<br>de l'anomalie<br>génétique | Identification<br>du gène<br>en lien avec<br>la maladie |
|--|---|---|---|---|
| <b>Myopathies<br/>myofibrillaires</b>  | Myopathie myofibrillaire avec déficit en filamine C (AD)  | 2005  | 7q32.1 (2005)   | FLNC (2005)   |
|  | Myopathie myofibrillaire avec déficit en ZASP ou zaspopathie (AD), voir aussi myopathie distale de type Markesbery-Griggs   | 2005  | 10q22.2-q23.3 (2005)  | ZASP (1998)   |
|  | Myopathie myofibrillaire avec déficit en BAG (AD)   | 2008  | 10q25.2-q26.2   | BAG3 (2008)   |
|  | Myopathie liée à la desmine avec corps de Mallory (AD), voir aussi myopathie congénitale à multiminicores et syndrome de la colonne raide   | 2004  | 1p36-p35 (2001)   | SEPN1 (2002)  |
| <b>Autres myopathies<br/>avec surcharge<br/>de filaments ou<br/>inclusions</b> | Actinopathie ou myopathie congénitale avec excès de filaments fins (AD, AR), voir aussi nemaline myopathie ou myopathie congénitale à bâtonnets                                     | 1997  | 1q42.1 (1999)   | ACTA1 (1999)  |
|  | Myopathie avec surcharge en myosine ou myopathie à corps hyalins (AD,AR), voir aussi myosinopathie avec déficit en chaîne lourde en myosine MYH7 et myopathie distale de type Laing | 2003  | 14q12 (1990)  | MYH7 (2003)   |
|  | Myopathie proximale dominante avec atteinte respiratoire précoce d'Edström (AD), voir aussi dystrophie musculaire des ceintures LGMD2J, myopathie distale de type Udd               | 1990  | 2q31 (1999)   | TTN (2005)  |
|  | Dystrophie musculaire oculopharyngée (AD)   | 1915  | 14q11.2-q13 (1995)  | PABPN1 (1998)   |
|  | Dystrophie musculaire oculopharyngodistale (AD)   | 1977  | 10q22.2-q23.3 (2005)  |   |
|  | Myopathie à inclusions type 1 (IBM1) (AD)   | 1978  | 1p36-p35 (2001)   |   |
|  | Myopathie à inclusions type 2 (IBM2) (AR), voir aussi myopathie distale de Nonaka (AR)  | 1984  | 9p1-q1 (1996)   | GNE (2001)  |
|  | Myopathie à inclusions type 3 (IBM3) (AD)   | 1999  | 17p13.1 (1999)  | IBM3=MYH2 (2000)  |
|  | Myopathie à inclusions associée à la maladie de Paget et à une démence fronto-temporale (AD)  | 2000  | 9p13.3-p12 (2001)   | VCP (2004)  |
|  | Myopathie avec surcharge en calséquestrine et SERCA1  | 2006  | 16p12 (1991)<br>1q21 (1993)                                 | SERCA1 (1987)<br>CASQ1 (1990)                           |
| <b>Myosinopathies</b>  | Myosinopathie avec déficit en MYH7, voir aussi myopathie distale de type Laing et myopathie avec surcharge en myosine   | 2003  | 14q12 (1990)  | MYH7 (2003)   |
|  | Myosinopathie avec déficit en MYH2 avec rétractions congénitales et ophtalmoplégie externe  | 2000  | 17p13.1 (1987)  | MYH2 (1994)   |
|  | Myosinopathie avec déficit en MYH3 ou syndromes d'arthrogrypose distale de Freeman-Sheldon et Sheldon-Hall  | 1977  | 17p13.1 (2006)  | MYH3 (MyHC embryonnaire) (1989)                         |

\* AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

RLX : Récessif Lié à l'X

DLX : dominant lié à l'X

| Identification de la protéine  | Existence de modèles animaux   | Essais thérapeutiques en cours ou en préparation chez l'homme |  |
|--|--------------------------------|---|--|
|  |                                | Biothérapies (tolérance et faisabilité)                       | Pharmacothérapie ou études observationnelles |
| filamine C (1998), protéine du cytosquelette, liée d'un côté à l'actine et à deux sarcoglycanes, et le disque Z de l'autre.      |                                |   |  |
| ZASP (1999), protéine du disque Z  |                                |   |  |
| BAG3 (1999), protéine anti-apoptotique associée à BCL2   |                                |   |  |
| sélenoprotéine N1 (1999), glycoprotéine associée aux membranes du réticulum endoplasmique  |                                |   |  |
| alpha-actine (1983), protéine de la fibre musculaire (filament fin)  |                                |   |  |
| chaîne lourde bêta de la myosine (1987), protéine sarcomérique   |                                |   |  |
| titine (2005), protéine géante du sarcomère  |                                |   |  |
| PABPN1 (2001), protéine nucléaire de liaison aux résidus polyalanines  | souris transgénique drosophile | Thérapie cellulaire : autogreffe de myoblastes (France)       |  |
|  |                                |   |  |
|  |                                |   |  |
| UDP-N-acétylglucosamine-2-épimérase/ N-acétylmannosamine kinase (1999), enzyme impliquée dans la fabrication de l'acide sialique | hamster chinois <i>Lec3</i>    |   |  |
| chaîne lourde IIa de la myosine (1986), constitutive des filaments épais des myofibrilles  |                                |   |  |
| VCP (2004), protéine contenant la valosine impliquée dans le système de dégradation protéasome-ubiquitine                        | souris transgénique            |   |  |
| ATPase dépendante de Ca <sup>2+</sup> Calséquestrine (1990), protéine de liaison de Ca <sup>2+</sup> SERCA1 (1998),              |                                |   |  |
| chaîne lourde bêta de la myosine (1987), protéine sarcomérique   |                                |   |  |
| chaîne lourde de la fibre rapide (IIa) de myosine (MYH2) (1999)  | <i>C. elegans</i>              |   |  |
| chaîne MYH3 myosine embryonnaire (1989) chaîne lourde de myosine   |                                |   |  |



|                                    | Nom de la maladie<br>(mode de transmission)*  | Première<br>description<br>de la<br>maladie | Localisation<br>chromosomique<br>de l'anomalie<br>génétique | Identification<br>du gène<br>en lien avec<br>la maladie |
|------------------------------------|---|---|---|---|
| <b>Myopathies<br/>congénitales</b> | Nemaline myopathie ou myopathie congénitale à bâtonnets, NEM1 (AD, AR)  | 1963  | 1q21-q23 (1992)   | TPM3 (1995)   |
|                                    | Nemaline myopathie ou myopathie congénitale à bâtonnets, NEM2 (AR), voir aussi myopathie distale avec déficit en nébuline                             | 1963  | 2q22 (1995)   | NEB (1999)  |
|                                    | Nemaline myopathie ou myopathie congénitale à bâtonnets, NEM3 (AD, AR), voir aussi cctinopathie ou myopathie congénitale avec excès de filaments fins | 1963  | 1q42.1 (1999)   | ACTA1 (1999)  |
|                                    | Nemaline myopathie ou myopathie congénitale à bâtonnets, NEM4 (AD)  | 1963  | 9p13.2-p13.1 (2000)   | TPM2 (2000)   |
|                                    | Myopathie à casquette (cap disease) AD  | 1981  | (9p13.2-p13.1 (2007)  | TPM2 (2000)   |
|                                    | Myopathie congénitale avec disproportion du type de fibres (AD)   | 1995  | 1q22-q23 (2007)   | TPM3 (1995)   |
|                                    | Nemaline myopathie ou myopathie congénitale à bâtonnets, NEM5 (AR)  | 1963  | 19q13.4 (2000)  | TNNT1 (2000)  |
|                                    | Nemaline myopathie avec minicores, NEM7 (AR)  | 1963  | 14q12 (1996)  | CFL2 (2007)   |
|                                    | Myopathie congénitale à central core (AD, AR)   | 1956  | 19q13.1 (1991)  | RYR1 (1993)   |
|                                    | Myopathie à minicore avec ophtalmoplégie (AD, AR)   | 1981  | 19q13.1 (2003)  | RYR1 (1993)   |
|                                    | Myopathie congénitale avec disproportion du type de fibres et résistance à l'insuline (AR)  | 2006  | 19q13.1 (2006)  | RYR1 (1993)   |
|                                    | Myopathie congénitale avec fibres de type 1 uniformes, (AD)   | 2007  | 19q13.1 (2007)  | RYR1 (1993)   |
|                                    | Myopathie congénitale avec déficit en contactine (AR)   | 2008  | 12q11-q12 (1994)  | CNTN1 (2008)  |
|                                    | Myopathie congénitale myotubulaire (RLX)  | 1966  | Xq28 (1991)   | MTM1 (1996)   |
|                                    | Myopathie congénitale centronucléaire (AD)  | 1967  | 19p13 (2005)  | DNM2 (2005)   |
|                                    | Myopathie congénitale centronucléaire (AR)  | 1967  | 2q14 (2007)   | BIN1 (2007)   |
|                                    | Myopathie congénitale à multiminicores (S, AD, AR), voir aussi syndrome de la colonne raide et myopathie liée à la desmine avec corps de Mallory      | 1971  | 1p36-p35 (2001)   | SEPN1 (2002)  |
|                                    | Myopathie congénitale avec surcharge en myosine ou myopathie à corps hyalins (AD,AR)  | 1977  | 14q12 (1990)  | MYH7 (2003)   |
|                                    | Myopathie avec atrophie musculaire posturale et hypertrophie généralisée (RLX)  | 1971  | Xq27.2 (1995)   | FHL1 (2008)   |

\* AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

RLX : Récessif Lié à l'X

DLX : dominant lié à l'X

| Identification de la protéine  | Existence de modèles animaux   | Essais thérapeutiques en cours ou en préparation chez l'homme |  |
|--|--|---|--|
|  |  | Biothérapies (tolérance et faisabilité)                       | Pharmacothérapie ou études observationnelles |
| $\alpha$ -tropomyosine (TPM-3) (1995), protéine de liaison de la tropomyosine à l'actine   | souris KO  |   | Salbutamol (UK)                              |
| nébuline (1999), protéine associée aux filaments fins du muscle strié  |  |   | Salbutamol (UK)                              |
| $\alpha$ -actine (1983), protéine de la fibre musculaire (filament fin)  |  |   | Salbutamol (UK)                              |
| $\beta$ -tropomyosine (TPM-2) (1997), protéine associée aux filaments fins du muscle strié                                       |  |   | Salbutamol (UK)                              |
| $\beta$ -tropomyosine (TPM-2) (1997), protéine associée aux filaments fins du muscle strié                                       |  |   |  |
| $\alpha$ -tropomyosine (TPM-3) (1995), protéine associée aux filaments fins du muscle strié                                      | souris transgénique  |   |  |
| troponine T (1989), protéine associée aux filaments fins du muscle strié   |  |   | Salbutamol (UK)                              |
| cofiline-2 (1996), protéine régulatrice des filaments d'actine   |  |   |  |
| récepteur à la ryanodine (1993), canal calcium musculaire  | porc stressé, souris <i>ryr1</i>   |   | Salbutamol (UK)                              |
| récepteur à la ryanodine, (1993), canal calcium musculaire   |  |   |  |
| récepteur à la ryanodine, (1993), canal calcium musculaire   |  |   |  |
| récepteur à la ryanodine, (1993), canal calcium musculaire   |  |   |  |
| contactine-1 (1994), protéine d'adhésion neuronale avec une localisation préférentielle au niveau de la jonction neuromusculaire | souris <i>Cntn1</i> <sup>-/-</sup>   |   |  |
| myotubularine (1996), enzyme de la famille des tyrosine-phosphatases   | labrador retriever <i>cnm</i> , souris myotubularine (-), chien Manchester terrier |   |  |
| dynamine-2 (2005)  |  |   |  |
| amphiphysine 2 (1992), impliquée dans l'architecture interne de la cellule et le transport membranaire                           |  |   |  |
| sélinoprotéine N1 (1999), glycoprotéine associée aux membranes du réticulum endoplasmique  |  |   | Salbutamol (UK)                              |
| chaîne lourde bêta de la myosine (1987), protéine sarcomérique   |  |   |  |
| protéine FHL1 (1999), impliquée dans le développement du tissu musculaire  |  |   |  |



|                                   | Nom de la maladie<br>(mode de transmission)*  | Première<br>description<br>de la<br>maladie | Localisation<br>chromosomique<br>de l'anomalie<br>génétique | Identification<br>du gène<br>en lien avec<br>la maladie |
|-----------------------------------|---|---|---|---|
| <b>Syndromes<br/>myotoniques</b>  | Dystrophie myotonique de Steinert (DM1) (AD)  | 1918  | 19q13.2-13.3 (1988)   | <i>DMPK</i> (1992)                                      |
|                                   | Dystrophie myotonique de type 2 (DM2) : Myopathie myotonique proximale (PROMM = proximal myotonic myopathy) (AD)                      | 1994  | 3q21 (1999)   | <i>ZNF9</i> (2001)                                      |
|                                   | Rippling muscle disease (AD)  | 1989  | 1q41 (1994)   |   |
|                                   | Rippling muscle disease (AD), voir aussi dystrophie musculaire des ceintures LGMD 1C et myopathie distale avec déficit en cavéoline 3 | 1989  | 3p25 (2001)   | <i>CAV3</i> (2001)                                      |
|                                   | Maladie de Brody (AR)   | 1969  | 16p12 (1996)  | <i>SERCA1</i> (1996)                                    |
| <b>Myotonies<br/>congénitales</b> | Myotonie congénitale de Thomsen (AD)  | 1876  | 7q35 (1992)   | <i>CLC-1</i> (1992)                                     |
|                                   | Myotonie congénitale de Becker (AR)   | 1966  | 7q35 (1993)   | <i>CLC-1</i> (1993)                                     |
|                                   | Syndrome de Schwartz-Jampel de type I ou myotonie chondrodysplasique (AR)   | 1962  | 1p34-p36.1 (1995)   | <i>SJS1</i> (2000)                                      |
|                                   | Syndrome Schwartz-Jampel type II ou syndrome de Stuve-Wiedemann (AR)  | 1971  | 5p13.1 (2204)   | <i>LIFR</i> (2004)                                      |
| <b>Canalopathies</b>              | Paralysie périodique hyperkaliémique (adynamie épisodique de Gamstorp) (AD), voir aussi paramyotonie d'Eulenburg                      | 1956  | 17q13.1-q13.3 (1990)  | <i>SCN4A</i> (1990)                                     |
|                                   | Paramyotonie d'Eulenburg (AD), voir aussi paralysie périodique hyperkaliémique  | 1886  | 17q13.1-q13.3 (1991)  | <i>SCN4A</i> (1991)                                     |
|                                   | Myotonie avec crampes douloureuses (AD), voir aussi paralysie périodique hyperkaliémique  | 1971  | 17q13.1-q13.3 (1994)  | <i>SCN4A</i> (1994)                                     |
|                                   | Myotonie fluctuante (AD), voir aussi paralysie périodique hyperkaliémique   | 1990  | 17q13.1-q13.3 (1994)  | <i>SCN4A</i> (1994)                                     |
|                                   | Paralysie périodique hypokaliémique type I (maladie de Westphal) (AD)   | 1979  | 1q31-32 (1994)  | <i>CACNL1A3</i> (1994)                                  |

\* AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

RLX : Récessif Lié à l'X

DLX : dominant lié à l'X



| Identification de la protéine   | Existence de modèles animaux  | Essais thérapeutiques en cours ou en préparation chez l'homme |  |
|---|---|---|--|
|   |   | Biothérapies (tolérance et faisabilité)                       | Pharmacothérapie ou études observationnelles   |
| expansion de triplets dans le gène DMPK (1994), avec piégeage d'autres ARN messagers dans le noyau                                      | caille, souris <i>DM20</i> , <i>DM55</i> , <i>DM300</i> , <i>DM320</i> , <i>DM1200</i> , <i>DM1700</i> , souris <i>DMPK</i> , souris <i>DM15</i> , <i>DM1</i> , souris <i>Mbn12</i> |   | Étude arythmie dans DM1 (USA 1996 -2009) - Evaluation risque d'arythmie (Italie) - Somatokine (USA) - Antioxydant Prother AFR (Italie) - Facteur de croissance Insulin-like IGF BP3 (USA) - Méthylphenidate (France) |
| expansion de quadruplets dans une protéine doigt de zinc (ZNF9) (1989), impliquée dans le piégeage intranucléaire d'ARN messagers       |   |   |  |
| cavéoline 3 (1998), protéine de la membrane cellulaire  |   |   |  |
| adénosine triphosphatase Ca <sup>++</sup> dépendante du reticulum endoplasmique (1995), protéine impliquée dans la production d'énergie | bœuf Chianina   |   |  |
| canal chlore musculaire (1992), canal ionique membranaire   | souris <i>adr</i> , <i>mto</i> , chow chow, chèvre, poisson torpille, souris <i>ko</i>  |   |  |
| canal chlore musculaire (1992), canal ionique membranaire   | souris <i>adr/adr</i> , chien Miniature Schnauzer   |   |  |
| perlecan (1993), protéoglycane de la membrane basale dans l'enveloppe des faisceaux musculaires   | souris <i>Hspg2 -/-</i>   |   |  |
| LIFR (1993), <i>Leukemia Inhibiting Factor Receptor</i> , protéine impliquée dans la voie de signalisation JAK/STAT3                    |   |   |  |
| sous-unité $\alpha$ du canal sodium musculaire (1990), canal ionique membranaire  | souris <i>Scn4a</i> , cheval  |   | Dichlorphénamide et acétazolamide (France)   |
| sous-unité $\alpha$ du canal sodium musculaire (1990), canal ionique membranaire  | souris <i>Scn4a</i> , cheval  |   |  |
| sous-unité $\alpha$ du canal sodium musculaire (1990), canal ionique membranaire  | souris <i>Scn4a</i> , cheval  |   | Dichlorphénamide et acétazolamide (France)   |
| sous-unité $\alpha$ du canal sodium musculaire (1990), canal ionique membranaire  | souris <i>Scn4a</i> , cheval  |   |  |
| sous-unité $\alpha$ du récepteur aux dihydropyridines (1994) canal ionique  | souris <i>mdg</i> , hamster, souris transgéniques   |   | Dichlorphénamide et acétazolamide (France)   |



|   | Nom de la maladie<br>(mode de transmission)*  | Première<br>description<br>de la<br>maladie | Localisation<br>chromosomique<br>de l'anomalie<br>génétique   | Identification<br>du gène<br>en lien avec<br>la maladie            |
|---|---|---|---|--|
| <b>Canalopathies</b>                    | Paralysie périodique hypokaliémique type II (AD)  | 1979  | 17q13.1-q13.3 (1999)  | SCN4 (1999)  |
|   | Paralysie périodique avec dysrythmie cardiaque, sensible au potassium ou syndrome d'Andersen-Tawil (AD) | 1971  | 17q23 (2001)  | KCNJ2 (2001)   |
|   | Paralysie périodique (AD, AR)   | 2001  | 11q13-q14 (2001)  | KCNE3 (2001)   |
| <b>Myopathies<br/>métaboliques</b>      | Myopathies mitochondriales (HM, AD, AR)   | 1967  | Des altérations génétiques liées à certaines de ces maladies, situées sur l'ADN mitochondrial (codant 13 sous-unités de la chaîne respiratoire qui comporte plus d'une centaine de sous-unités) ou sur l'ADN nucléaire, ont été identifiées dès la fin des années 1980. |  |
|   | Nouvelle forme de myopathie mitochondriale  | 2007  | 4q32-qter (1993)  | ETFDH (1993)<br>(electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase) |
|   | Lipidose musculaire : déficit en carnitine palmitoyl transférase de type II (CPT II) (AR)               | 1970  | 1p32 (1991)   | CPTII (1994)   |
|   | Lipidose musculaire : déficit primaire systémique en carnitine (AR)                                     | 1975  | 5q31.1 (1998)   | SLC22A5 (1999)   |
|   | Lipidose musculaire : déficit en acyl CoA déshydrogénase (AR)   | 1984  | 12q22-qter (1988)   | SCAD (1988)  |
|   | Lipidose musculaire : déficit en VLCAD (Very Long Chain AcylCoA Dehydrogenase)                          | 1998  | 17p.13 (1996)   | VLCAD (1996)   |
|   | Myopathie à surcharge lipidique (AR)  | 2007  | 11p15.5 (2007)  | PNPLA2 (2007)  |
|   | Glycogénose musculaire (type II) : maladie de Pompe (AR)  | 1932  | 17q25.2-25.3 (1979)   | GAA (1990)   |
|   | Glycogénose lysosomale à activité maltase acide normale (type IIb) : maladie de Danon (RLX)             | 1981  | Xq24 (1990)   | LAMP2 (1995)   |
|   | Glycogénose musculaire (type IIIa) : maladie de Forbes, maladie de Cori (AR)                            | 1989  | 1p21(1992)  | AGL (1996)   |
|   | Glycogénose musculaire (type V) : maladie de McArdle (AR)   | 1954  | 11q13 (1984)  | PYGM (1987)  |
|   | Glycogénose musculaire (type VII) : maladie de Tarui (AR)   | 1965  | 12q13.3 (1996)  | PFKM (1996)  |
|   | Glycogénose type 0 (AR)   | 2007  | 19q13.3 (1993)  | GYS1 (1989)  |
| Myopathie avec intolérance à l'exercice | 1964  | 12q24.1 (2008)                              | ISCU (2008)   |  |

\* AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

RLX : Récessif Lié à l'X

DLX : dominant lié à l'X

| Identification de la protéine   | Existence de modèles animaux   | Essais thérapeutiques en cours ou en préparation chez l'homme |  |
|---|--|---|--|
|   |  | Biothérapies (tolérance et faisabilité)                       | Pharmacothérapie ou études observationnelles                                 |
| sous-unité $\alpha$ du canal sodium musculaire (1990) canal ionique membranaire   |  |   | Dichlorophénamide et acétazolamide (France)                                  |
| sous-unité $\alpha$ indépendante du voltage d'un canal potassium (1994), canal ionique membranaire  |  |   | Acétazolamide et potassium (USA, UK)   |
| sous unité $\beta$ du canal potassium (1999), canal ionique membranaire   |  |   |  |
| éléments de la chaîne respiratoire mitochondriale (1960), protéines impliquées dans le métabolisme oxydatif cellulaire                                  | souris, rat, poulet, chien, cheval, modèles cellulaires, souris transgéniques, souris <i>RAG-1</i> |   | Dichloroacétate (USA)  |
| ETFDH (1985) enzyme impliquée dans le transfert d'électrons de la chaîne mitochondriale   |  |   |  |
| carnitine palmitoyl transférase II (1990), enzyme impliquée dans l'oxydation des acides gras  | souris <i>fld</i>  |   | Bézafibrate (France)   |
| OCTN2, transporteur de carnitine Na-dépendant (1998), protéine de transport cations organiques  | souris <i>jvs</i>  |   |  |
| chaîne courte de l'acyl CoA déshydrogénase (1962), enzyme mitochondriale impliquée dans la $\beta$ -oxydation des acides gras                           | souris <i>BALB/cByj(J)</i>   |   |  |
| chaîne très longue de l'acyl-CoA déshydrogénase (1992), enzyme mitochondriale impliquée dans la $\beta$ -oxydation des acides gras à chaîne très longue |  |   |  |
| ATGL (2004), (adipose triglyceride lipase), enzyme de dégradation des triglycérides   |  |   |  |
| $\alpha$ -glucosidase ou maltase acide (1974), enzyme lysosomiale glyco-génolytique   | caille, bovins, rat, chat, mouton, souris <i>Gaa</i>   |   | Alpha-glucosidase humaine recombinante (USA, France, UK, Danemark, Pays-Bas) |
| LAMP2 (1988), protéine de la membrane du lysosome   | souris   |   |  |
| enzyme débranchante amylo-1,6-glucosidase (1972), nécessaire à la dégradation du glycogène  | chien  |   |  |
| phosphorylase musculaire, enzyme musculaire de la glyco-génolyse  | mouton, bovins   |   |  |
| phosphofructokinase musculaire (1983), enzyme musculaire de la glycolyse  | chien  |   |  |
| glycogène synthétase musculaire, enzyme impliquée dans la synthèse du glycogène   |  |   |  |
| ISCU (1990) , protéine impliquée dans les processus de repliement de certains groupements fer-soufre  |  |   |  |



|  | Nom de la maladie (mode de transmission)*                             | Première description de la maladie | Localisation chromosomique de l'anomalie génétique  | Identification du gène en lien avec la maladie |
|--|---|------------------------------------|---|--|
| <b>Maladies inflammatoires du muscle</b>   | Polymyosites (NH)   | 1887                               | Maladies inflammatoires du muscle, les polymyosites, les dermatomyosites, les myosites à inclusions et les myofasciites à macrophages sont d'origine auto-immune. Elles ne sont donc pas héréditaires. Toutefois, l'existence de quelques cas familiaux suggère l'implication potentielle d'un facteur héréditaire (terrain génétique) et de prédisposition, encore inconnu |  |
|  | Dermatomyosites (NH)  | 1863                               |   |  |
|  | Myosite à inclusions (IBM ou inclusion body myositis) (S)             | 1971                               |   |  |
| <b>Fibrodysplasie ossifiante progressive</b>   | Fibrodysplasie ossifiante progressive (maladie de Münchmeyer) (AD, S) | 1869                               | 2q23-24 (2006)  | ACVR1 (2006)                                   |
| <b>Maladies de la jonction neuromusculaire Myasthénie</b>  | Myasthénie auto-immune (NH)   | 1672                               | Maladie auto-immune acquise   |  |
| <b>Maladies de la jonction neuromusculaire Syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) pré-synaptiques</b> | SMC avec déficit en choline acétyl transférase (AR)                   | 2001                               | 10q11.2 (2001)  | CHAT (2001)                                    |
| <b>Maladies de la jonction neuromusculaire Syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) synaptiques</b>     | SMC avec déficit en acétylcholinestérase (AR)                         | 1998                               | 3p24.2 (1998)   | COLQ (1998)                                    |
|  | SMC avec déficit en laminine β2 (AR)                                  | 2009                               | 3p21 (1993)   | LAMB2 (2009)                                   |
|  | SMC avec déficit en agrine (AR)                                       | 2009                               | 1p36.33 (1992)  | AGRN (2009)                                    |

\* AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

RLX : Récessif Lié à l'X

DLX : dominant lié à l'X

| Identification de la protéine  | Existence de modèles animaux  | Essais thérapeutiques en cours ou en préparation chez l'homme   |  |
|--|---|---|--|
|  |   | Biothérapies (tolérance et faisabilité)   | Pharmacothérapie ou études observationnelles   |
|  | rat, macaque, souris C57BL/6, souris CIC  | Essai dans les myosites : greffe de cellules souches hématopoïétiques + cyclophosphamides + globuline antithymocyte (USA) | Immunoglobulines intra-veineuses (France)<br>Mycophenolate mofetil (USA)<br>Infliximab (USA)<br>Créatine (Royaume-Uni)<br>Rituximab (France)   |
|  | chiens  |   | Etanercept (USA, Canada)<br>Infliximab (USA)<br>Rituximab (USA, France)<br>Corticoïdes (USA)<br>Créatine (Royaume-Uni)<br>Infliximab (Royaume-Uni)   |
|  | souris <i>mdm</i>   |   | Lymphocytes T régulateurs transduits avec un lentivirus-tk (France)  |
| ACVR1 (2002), récepteur des protéines osseuses morphogénétiques BMP rôle dans la régulation du développement et du modelage osseux | souris transgénique   |   |  |
|  | souris <i>EAMG</i> , rat <i>EAMG</i> , cochon d'Inde <i>EAMG</i> , félin spontané <i>EAMG</i> , chien spontané Diane Shelton <i>WMS</i> ) | Cellules souches hématopoïétiques (USA) - Oligodéoxynucléotide (UK)   | Immunoglobulines intra-veineuses (France, Japon) - Méthotrexate (USA) - Anti-TNF; rituximab (France) - Ephédrine (Israël) - Prednisone + thymectomie (USA, Argentine, Australie, Brésil, Canada, Chili, Allemagne, Italie, Japon, Pays-Bas, Portugal, Afrique du Sud, Espagne, Taiwan, UK) |
| choline acétyltransférase (1990), enzyme nécessaire à la synthèse de l'acétylcholine   |   |   |  |
| collagène Q (1997), protéine de fixation de la cholinestérase à la lame basale   | souris <i>KO ColQ</i>   |   |  |
| chaîne $\beta 2$ de la laminine  | souris <i>KO</i> laminine $\beta 2$   |   |  |
| agrine (1992), composant de certaines lames basales, rôle dans l'agrégation du récepteur à l'acétylcholine                         | souris <i>KO</i> agrine   |   |  |



|   | Nom de la maladie<br>(mode de transmission)*  | Première<br>description<br>de la<br>maladie | Localisation<br>chromosomique<br>de l'anomalie<br>génétique | Identification<br>du gène<br>en lien avec<br>la maladie |
|---|---|---|---|---|
| <b>Maladies de la jonction neuromusculaire</b><br><b>Syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) post-synaptiques</b> | SMC avec <b>anomalies cinétiques</b> du récepteur de l'acétylcholine (RACH)<br>Syndrome du <b>canal lent</b> (AD)   | 1982  | 2q24-q32 (1995)   | <i>CHRNA1</i> (1996)                                    |
|   |   | 1995  | 17p13-p12 (1993)  | <i>CHRNE</i> (1995)                                     |
|   |   | 1996  | 17p11-p12 (1996)  | <i>CHRNA1</i> (1996)                                    |
|   |   | 2002  | 2q33-q34 (1989)   | <i>CHRND</i> (2002)                                     |
|   | SMC avec <b>anomalies cinétiques</b> du récepteur de l'acétylcholine (RACH)<br>Syndrome du <b>canal rapide</b> (AR) | 1999  | 2q24-q32 (1995)   | <i>CHRNA1</i> (1999)                                    |
|   |   | 1996  | 17p13-p12 (1993)  | <i>CHRNE</i> (1996)                                     |
|   |   | 2001  | 2q33-q34 (1989)   | <i>CHRND</i> (2001)                                     |
|   | SMC avec <b>déficit</b> en récepteur de l'acétylcholine (RACH) (AR)   | 1997  | 17p13 (1996)  | <i>CHRNE</i> (1997)                                     |
|   |   | 1999  | 17p11-p12 (1996)  | <i>CHRNA1</i> (1999)                                    |
|   |   | 2002  | 2q33-q34 (1989)   | <i>CHRND</i> (2002)                                     |
|   |   | 1999  | 2q24-q32 (1995)   | <i>CHRNA1</i> (1999)                                    |
|   | SMC avec déficit en rapsyne (AR)  | 2002  | 11p11.2-p11.1 (1996)  | <i>RAPSN</i> (2002)                                     |
|   | SMC avec déficit en Dok-7 (AR)<br>ou SMC des ceintures  | 2006  | 4p16.2 (2006)   | <i>DOK7</i> (2006)                                      |
| SMC avec déficit en MuSK (AR)   | 2004  | 9q31.3-q32 (1995)                           | <i>MUSK</i> (2004)  |   |
| SMC avec déficit du canal sodium musculaire Nav1.4 (AR)   | 2003  | 17q23 (1990)                                | <i>SCN4A</i> (2003)   |   |

\* AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

RLX : Récessif Lié à l'X

DLX : dominant lié à l'X

| Identification de la protéine  | Existence de modèles animaux                     | Essais thérapeutiques en cours ou en préparation chez l'homme |  |
|--|--|---|--|
|  |  | Biothérapies (tolérance et faisabilité)                       | Pharmacothérapie ou études observationnelles |
| sous-unité $\alpha$ du récepteur à l'acétylcholine (1990)  | souris <i>Acra</i>                               |   | Sulfate de quinidine (France)                |
| sous-unité $\epsilon$ du récepteur à l'acétylcholine (1993)  | souris <i>CHRNE</i> , souris <i>Acre</i>         |   |  |
| sous-unité $\beta$ du récepteur à l'acétylcholine (1990)   | souris <i>Acrb</i>                               |   |  |
| sous-unité $\delta$ du récepteur à l'acétylcholine (1990)  | souris <i>Acrb</i>                               |   |  |
| sous-unité $\alpha$ du récepteur à l'acétylcholine (1990)  | souris <i>Acre</i>                               |   |  |
| sous-unité $\epsilon$ du récepteur à l'acétylcholine (1993)  | souris <i>CHRNE</i> , souris <i>Acre</i>         |   |  |
| sous-unité $\delta$ du récepteur à l'acétylcholine (1993)  | souris <i>Acrb</i>                               |   |  |
| sous-unité $\epsilon$ du récepteur à l'acétylcholine (1993)  | souris <i>KO CHRNE</i>                           |   |  |
| sous-unité $\beta$ du récepteur à l'acétylcholine (1990)   | souris <i>Acrb</i>                               |   |  |
| anse cytoplasmique de la sous-unité $\delta$ du récepteur de l'acétylcholine (2006), rôle dans la co-agrégation avec la rapsyne                | souris <i>Acrb</i>                               |   |  |
| sous-unité $\alpha$ du récepteur à l'acétylcholine (1990)  | souris <i>Acra</i>                               |   |  |
| rapsyne (1996), protéine associée aux récepteurs à l'acétylcholine)  | souris <i>KO</i>                                 |   |  |
| DOK-7 (2006), protéine cytoplasmique intervenant dans la maturation des synapses neuromusculaires  | souris <i>KO DOK7</i>                            |   |  |
| MuSK, récepteur tyrosine-kinase spécifique du muscle, jouant un rôle important dans le développement et la stabilité de la membrane musculaire | souris <i>KO MuSK</i> , souris <i>MuSK V789M</i> |   |  |
| sous-unité $\alpha$ du canal sodium musculaire (1990), canal ionique membranaire   | souris <i>Scn4A</i>                              |   |  |



|                                | Nom de la maladie<br>(mode de transmission)*   | Première<br>description<br>de la<br>maladie | Localisation<br>chromosomique<br>de l'anomalie<br>génétique | Identification<br>du gène<br>en lien avec<br>la maladie |
|--------------------------------|--|---|---|---|
| <b>Maladies du motoneurone</b> | Amyotrophie spinale proximale (SMA) : type I (maladie de Werdnig-Hoffmann) (AR)                              | 1893  | 5q12.2-13.3 (1990)  | SMN (1995)  |
|                                | Amyotrophie spinale proximale (SMA) : type II (intermédiaire) (AR)   | 1971  | 5q12.2-13.3 (1990)  | SMN (1996)  |
|                                | Amyotrophie spinale proximale (SMA) juvénile type III (maladie de Kugelberg-Welander) (AR)                   | 1956  | 5q12.2-13.3 (1990)  | SMN (1996)  |
|                                | Amyotrophie spinale proximale (SMA) : type IV (forme adulte) (AR)  | 1978  | 5q12.2-13.3 (1990)  | SMN (1995)  |
|                                | Amyotrophie spinale récessive liée à l'X avec arthrogrypose (RLX)  | 1991  | Xp11.3-q11.2 (1995)   | UBE1 (2008)   |
|                                | Amyotrophie spinale distale ou neuropathie motrice héréditaire distale (dHMN) type I ou HMN1 (AD)            | 2006  | 7q34-q36 (2207)   |   |
|                                | Amyotrophie spinale distale ou neuropathie motrice héréditaire distale (dHMN) type IIA ou HMN2A (AD)         | 1966  | 12q24 (1996)  | HSPB8 (2004)  |
|                                | Amyotrophie spinale distale ou neuropathie motrice héréditaire distale (dHMN) type III (AR)                  | 1969  | 11q13.3 (2001)  |   |
|                                | Amyotrophie spinale distale ou neuropathie motrice héréditaire distale (dHMN) type IV ou DSMA4 (AR)          | 2006  | 1p36 (2007)   | PLEKHG5 (2007)  |
|                                | Amyotrophie spinale distale ou neuropathie motrice héréditaire distale (dHMN) type VA (AD), voir aussi CMT2D | 1995  | 7p15(1998)  | GARS (1997)   |
|                                | Amyotrophie spinale distale ou neuropathie motrice héréditaire distale (dHMN) type V (AD)                    | 1995  | 11q13 (1999)  | BSC12   |

\* AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

RLX : Récessif Lié à l'X

DLX : dominant lié à l'X



| Identification de la protéine   | Existence de modèles animaux   | Essais thérapeutiques en cours ou en préparation chez l'homme |  |
|---|--|---|--|
|   |  | Biothérapies (tolérance et faisabilité)                       | Pharmacothérapie ou études observationnelles   |
| SMN (1995), protéine de survie du motoneurone, jouant un rôle dans le métabolisme des ARN messagers | souris <i>smn, naip, dt, mdf, par, mnd, pma, spa, spd, new, wr</i> , vache suisse, danoise, cheval, chien, porc <i>sus scrofa</i> , lapin, macaque, nématode <i>C. elegans</i> , poisson zèbre, drosophile |   | Phénylbutyrate (USA) - Créatine (USA) - Salbutamol (UK) - TRO19622 (France) - Lymphocytes T régulateurs polyclonaux (France) - Penfill, Somatotropin (Allemagne) - Valproate (Inde) - Acide valproïque et carnitine (USA) - Acide valproïque et Levocarnitine (USA, Canada, Allemagne) - Goserelin (Thaïlande) - Étude observationnelle (USA)          |
| SMN (1995), protéine de survie du motoneurone, jouant un rôle dans le métabolisme des ARN messagers | souris <i>smn, naip, dt, mdf, par, mnd, pma, spa, spd, new, wr</i> , vache suisse, danoise, cheval, chien, porc <i>sus scrofa</i> , lapin, macaque, nématode <i>C. elegans</i> , poisson zèbre, drosophile |   | Phénylbutyrate (USA) - Créatine (USA) - Salbutamol (UK) - Hydroxyurée (USA, Taïwan), TRO19622 (France) - Lymphocytes T régulateurs polyclonaux (France) - Penfill, Somatotropin (Allemagne) - Valproate (Inde) - Acide valproïque et Levocarnitine (USA, Canada, Allemagne) - Riluzole (France) - Goserelin (Thaïlande) - Étude observationnelle (USA) |
| SMN (1995), protéine de survie du motoneurone, jouant un rôle dans le métabolisme des ARN messagers | souris <i>smn, naip, dt, mdf, par, mnd, pma, spa, spd, new, wr</i> , vache suisse, danoise, cheval, chien, porc <i>sus scrofa</i> , lapin, macaque, nématode <i>C. elegans</i> , poisson zèbre, drosophile |   | Créatine (USA) - Salbutamol (UK) - Hydroxyurée (USA, Taïwan) - Lymphocytes T régulateurs polyclonaux (France) - Riluzole (France) - Penfill, Somatotropin (Allemagne) - Valproate (Inde) - Acide valproïque et Levocarnitine (USA, Canada, Allemagne) - Goserelin (Thaïlande) - Étude observationnelle (USA)   |
| SMN (1995), protéine de survie du motoneurone, jouant un rôle dans le métabolisme des ARN messagers | souris <i>smn, naip, dt, mdf, par, mnd, pma, spa, spd, new, wr</i> , vache suisse, danoise, cheval, chien, porc <i>sus scrofa</i> , lapin, macaque, nématode <i>C. elegans</i> , poisson zèbre, drosophile |   | Acide valproïque (USA)   |
| E1 (UBE1) (2007), enzyme d'activation impliquée dans la voie ubiquitine-protéasome                  |  |   |  |
| HSPB8, protéine de choc thermique   |  |   |  |
| pleckstrine (1998), protéine activant la voie de signalisation NF-kappa-B                           |  |   |  |
| enzyme GARS (glycyl ARNt synthétase) (1997), protéine appelée séipine (produit du gène BSCL2)       |  |   |  |
| protéine impliquée dans la glycosylation de la séipine (2004)                                       |  |   |  |



|  | Nom de la maladie<br>(mode de transmission)*   | Première<br>description<br>de la<br>maladie | Localisation<br>chromosomique<br>de l'anomalie<br>génétique | Identification<br>du gène<br>en lien avec<br>la maladie |
|--|--|---|---|---|
| <b>Maladies du motoneurone</b>   | Amyotrophie spinale distale ou neuropathie motrice héréditaire distale (dHMN) type VI (AR), forme infantile sévère avec paralysie diaphragmatique et détresse respiratoire (SMARD1 ou DSMA1) | 1974  | 11q13.2-13.4 (1999)   | <i>IGHMBP2</i> (2001)                                   |
|  | Amyotrophie spinale distale ou neuropathie motrice héréditaire distale (dHMN) type VII (AD), avec paralysie des cordes vocales (HMN7A) ou myopathie de Harper-Young                          | 1980  | 2q14 (2001)   |   |
|  | Neuropathie motrice héréditaire distale / ALS4 (AR)  | 2005  | 9q34  | <i>SETX</i> (2004)                                      |
|  | Amyotrophie spinale distale ou neuropathie motrice héréditaire distale (dHMN) type Jerash ou DSMA2 (AR)  | 2000  | 9p21 (2000)   |   |
|  | Amyotrophie spinale distale congénitale (AD)   | 1985  | 12q23-q24 (1998)  |   |
|  | Amyotrophie spinale distale ou neuropathie motrice héréditaire distale (dHMN) liée à l'X   | 2004  | Xq13.1-q21 (2004)   |   |
|  | Amyotrophie scapulo-péronéale type I ou syndrome de Kaeser (AD)  | 1932  | 2q35 (2007)   | <i>DES</i> (2007)                                       |
|  | Amyotrophie scapulo-péronéale type II (AR)   | 1970  |   |   |
|  | Amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X, syndrome de Kennedy (RLX)  | 1968  | Xq13 (1986)   | <i>SBMA</i> (1991)                                      |
|  | Amyotrophie bulbo-spinale de l'adulte avec dos raide et voix nasonnée (AR)   |   |   |   |
|  | Amyotrophies bulbo-spinales de l'enfant : maladie de Fazio-Londe (AR)  | 1892  |   |   |
|  | Amyotrophies bulbo-spinales de l'enfant : maladie de Brown-Vialetto-Van Laere (AR)   | 1894  |   |   |
| <b>Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices<br/>Maladies de Charcot-Marie-Tooth (formes démyélinisantes autosomiques dominantes)</b> | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A) (AD)  | 1983  | 17p11.2- p12 (1989)   | <i>PMP22</i> (1992)                                     |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1B (CMT1B) (AD)  | 1952  | 1q21-q23 (1992)   | <i>PMP0</i> (1993)                                      |
|  |  | 1990  | 10q21 (1998)  |   |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1C (CMT1C) (AD)  | 1998  | 16p13.1-p12.3 (2002)  | <i>LITAF</i> (2003)                                     |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1D (CMT1D) (AD)  | 1998  | 10q21.1-p12 (2003)  | <i>EGR2</i> (2003)                                      |
|  | (Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1E avec surdité (CMT1E) (AD)  | 1967  | 17p11.2- p12 (2002)   | <i>PMP22</i> (1992)                                     |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1F (CMT1F) (AD)  | 2003  | 8p21 (2003)   | <i>NEFL</i> (1987)                                      |

\* AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

RLX : Récessif Lié à l'X

DLX : dominant lié à l'X

| Identification de la protéine  | Existence de modèles animaux   | Essais thérapeutiques en cours ou en préparation chez l'homme |   |
|--|--|---|---|
|  |  | Biothérapies (tolérance et faisabilité)                       | Pharmacothérapie ou études observationnelles  |
| IGHMBP2 (1998), protéine de liaison des immunoglobulines mu            | souris <i>pmn</i> , <i>nmd</i>   |   |   |
|  |  |   |   |
| senataxine (2004), protéine impliquée dans la dégénérescence neuronale |  |   |   |
|  |  |   |   |
|  |  |   |   |
| desmine (1978), filament intermédiaire                                 |  |   |   |
|  |  |   |   |
| récepteur musculaire aux androgènes (1975)                             | souris <i>KO</i> , drosophile, souris <i>knock-in AR113Q</i>   |   | Dutastéride (USA)   |
|  |  |   |   |
|  |  |   |   |
|  |  |   |   |
| PMP-22 (1992), protéine de la myéline périphérique                     | souris et rat <i>PMP22</i> , souris <i>mnd1</i> , <i>mnd2</i> , <i>pma</i> , <i>tp</i> , <i>wr</i> , <i>wst trembler</i> , chien, bovin, lapin |   | Acide ascorbique (France, USA, Pays-Bas)  |
| MPZ ou P0 (1993), glycoprotéine de membrane des cellules de Schwann    | souris <i>P0</i> , rat <i>MPZ</i>  |   | Effets de la supplémentation en Coenzyme Q10 pendant 48 semaines (2007-2012) dans les CMT (Canada) ; critères d'inclusion : diagnostic clinique de CMT, indépendamment des gènes responsables |
| LITAF (1999), facteur impliqué dans la dégradation des protéines       |  |   |   |
| EGR2 (1990), facteur de réponse de croissance précoce 2                |  |   |   |
| PMP-22 (1992), protéine de la myéline périphérique                     |  |   |   |
| NEFL, protéine des neurofilaments légers                               |  |   |   |
|  |  |   |   |



|   | Nom de la maladie<br>(mode de transmission)*  | Première<br>description<br>de la<br>maladie | Localisation<br>chromosomique<br>de l'anomalie<br>génétique | Identification<br>du gène<br>en lien avec<br>la maladie |
|---|---|---|---|---|
| <b>Neuropathies<br/>héréditaires<br/>sensitivo-motrices<br/>Maladies de<br/>Charcot-Marie-<br/>Tooth (formes<br/>démýelinisantes<br/>autosomiques<br/>récessives)</b> | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 4A (CMT4A) (AR)   | 1993  | 8q13-q21.1 (1993)   | <i>GDAP1</i> (2002)                                     |
|   | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 4B1 (CMT4B1) (AR)   | 1996  | 11q22 (1996)  | <i>MTMR2</i> (2000)                                     |
|   | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 4B2 (CMT4B2) (AR)   | 1996  | 11p15 (2000)  | <i>SBF2</i> (2003)                                      |
|   | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 4C (CMT4C) (AR)   | 1996  | 5q31-q33 (1999)   | <i>SH3TC2</i> (2003)                                    |
|   | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 4D (CMT4D)<br>ou maladie de Lom (HSMN-L) (AR)   | 1996  | 8q24.3 (1996)   | <i>HSMN-L=NDRG1</i><br>(2000)                           |
|   | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 4E (CMT4E) (AR)   | 1996  | 10q21-q22.1 (1998)  | <i>EGR2</i> (1998)                                      |
|   | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 4F (CMT4F)<br>ou maladie de Dejerine-Sottas (AR)  | 1962  | 19q13.1-13.3 (2000)   | <i>PRX</i> (2001)                                       |
|   | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 4G (CMT4G)<br>ou HMSNR type russe (AR)  | 2001  | 10q23.2 (2007)  |   |
|   | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 4H (CMT4H) (AR)   | 2005  | 12p11-q13 (2007)  | <i>FGD4</i> (2007)                                      |
| <b>Neuropathies<br/>héréditaires<br/>sensitivo-motrices<br/>Maladies de<br/>Charcot-Marie-<br/>Tooth (formes<br/>axonales)</b>  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2A1 (CMT2A1) (AD)   | 1993  | 1p35.p36 (1993)   | <i>KIF1B</i> (2001)                                     |
|   | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2A2 (CMT2A2) (AD)   | 2003  | 1p32-p36 (2003)   | <i>MFN2</i> (2004)                                      |
|   | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2B (CMT2B) (AD)   | 1995  | 3q13-q22 (1995)   | <i>RAB7</i> (2003)                                      |
|   | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2B1 (CMT2B1) (AR),<br>voir aussi dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss auto-<br>sominique dominante, dystrophie musculaire des ceintures<br>LGMD 1B et dystrophie musculaire congénitale | 1999  | 1q21.2-q21.3 (1999)   | <i>LMNA</i> (2002)                                      |
|   | Maladie de Charcot-Marie-Tooth associée à une cardiopa-<br>thie et/ou dystrophie musculaire et/ou leuconychie (AD)  | 2004  | 1q21.2 (2004)   | <i>LMNA</i> (2004)<br>(3 familles)                      |
|   | Maladie de Charcot-Marie-Tooth de type spinal   | 2008  | 1q21.2 (2008)   | <i>LMNA</i> (2008)<br>(1 famille)                       |
|   | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2B2 (CMT2B2) (AR)   | 2001  | 19q13.3 (2001)  |   |
|   | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2C (CMT2C) (AD)<br>avec paralysie diaphragmatique et des cordes vocales   | 2000  | 12q23-q24 (2005)  |   |

\* AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

RLX : Récessif Lié à l'X

DLX : dominant lié à l'X

| Identification de la protéine   | Existence de modèles animaux                     | Essais thérapeutiques en cours ou en préparation chez l'homme |   |
|---|--|---|---|
|   |  | Biothérapies (tolérance et faisabilité)                       | Pharmacothérapie ou études observationnelles  |
| GDAP1 (1999), protéine impliquée dans le développement neuronal   |  |   | Effets de la supplémentation en Coenzyme Q10 pendant 48 semaines (2007-2012) dans les CMT (Canada) ; critères d'inclusion : diagnostic clinique de CMT, indépendamment des gènes responsables |
| protéine (phosphatase) associée à la myotubularine (2000)   |  |   |   |
| SBF2 (2005), pseudophosphatase associée à la myotubularine  | souris <i>Mtmr13/Sbf2</i> -/-                    |   |   |
| protéine à domaines SH3 et TPR (2003)   |  |   |   |
| NDRG1 (2001), protéine signal entre le cytoplasme et le noyau qui jouerait un rôle dans l'arrêt de la croissance et de la différenciation cellulaires |  |   |   |
| facteur de réponse de croissance précoce 2 (1998), protéine facteur de transcription  |  |   |   |
| périaxine (1997), protéine stabilisant l'unité axone-cellule de Schwann   | souris <i>Prx</i> -/-                            |   |   |
|   |  |   |   |
| frabine (2007), facteur d'activation des Rho GTPases  |  |   |   |
| kinésine 1Bbêta (2001), protéine impliquée dans le transport axonal   | souris transgénique                              |   |   |
| mitofusine (2001), protéine de fusion des mitochondries   |  |   |   |
| RAB7 (1997), protéine impliquée dans l'endocytose   |  |   |   |
| lamine A/C (1999), protéine associée à la membrane nucléaire  |  |   |   |
| lamine A/C, protéine associée à la membrane nucléaire   | souris <i>lamine A/C</i> -/-, souris <i>DMED</i> |   |   |
| lamine A/C, protéine associée à la membrane nucléaire   | souris <i>lamine A/C</i> -/-, souris <i>DMED</i> |   |   |
|   |  |   |   |
|   |  |   |   |



|  | Nom de la maladie<br>(mode de transmission)*  | Première<br>description<br>de la<br>maladie | Localisation<br>chromosomique<br>de l'anomalie<br>génétique | Identification<br>du gène<br>en lien avec<br>la maladie |
|--|---|---|---|---|
| <b>Neuropathies<br/>héréditaires<br/>sensitivo-motrices<br/>Maladies de<br/>Charcot-Marie-<br/>Tooth (formes<br/>axonales)</b>       | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2D (CMT2D) (AD),<br>forme spinale voir aussi amyotrophie spinale distale type 5                                       | 1996  | 7p15 (1996)   | GARS (2003)   |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2E (CMT2E) (AD)   | 2000  | 8p21 (2000)   | NEFL (2000)   |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2F (CMT2F) (AD)   | 2001  | 7q11-q21 (2001)   | HSPB1 (2001)  |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2G (CMT2G) (AD)   | 2004  | 12q24(2004)   |   |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2H (CMT2H) (AR)   | 2001  | 8q21.3  |   |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2I (CMT2I) (AD)<br>à début tardif   | 1998  | 1q22  | MPZ (1998)  |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2J (CMT2J) (AD)<br>avec surdité et anomalie pupillaire  | 1999  | 1q22  | MPZ (1998)  |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2K (CMT2K) (AD)   | 2003  | 8q13-q21  | GDAP1 (2005)  |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2L (CMT2L) (AD)   | 2004  | 12q24 (2004)  |   |
| <b>Neuropathies<br/>héréditaires<br/>sensitivo-motrices<br/>Maladies de<br/>Charcot-Marie-<br/>Tooth (formes<br/>intermédiaires)</b> | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type intermédiaire<br>dominante (DI-CMTA) (AD)   | 1985  | 10q24.1-q25.1 (2001)  |   |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type intermédiaire<br>dominante (DI-CMTB) (AD)   | 1974  | 19p12-p13.2 (2001)  | DNM2 (2005)   |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth type intermédiaire<br>dominante (DI-CMTC) (AD)   | 2003  | 1p34-35 (2003)  | YARS (2006)   |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth liée à l'X type 1 (CMTX1)<br>(DLX)   | 1985  | Xq13.21 (1985)  | Cx32 (1993)   |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth liée à l'X type 2 (CMTX2)<br>(DLX)   | 1991  | Xp22.2 (1992)   |   |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth liée à l'X type 3 (CMTX3)<br>(DLX)   | 1991  | Xq26 (1991)   |   |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth liée à l'X type 4 (CMTX4)<br>avec surdité et retard mental ou syndrome de Cowchock<br>(DLX)                                | 1985  | Xq24-q26.1 (1995)   |   |
|  | Maladie de Charcot-Marie-Tooth liée à l'X type 5 (CMTX5)<br>avec atrophie optique, polyneuropathie et surdité ou<br>syndrome de Rosenberg-Chutorian (DLX) | 1967  | Xq22-q24 (2005)   |   |

\* AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

RLX : Récessif Lié à l'X

DLX : dominant lié à l'X

| Identification de la protéine  | Existence de modèles animaux | Essais thérapeutiques en cours ou en préparation chez l'homme |   |
|--|------------------------------|---|---|
|  |                              | Biothérapies (tolérance et faisabilité)                       | Pharmacothérapie ou études observationnelles  |
| ARNt-glycyl synthétase (1995), protéine essentielle à la synthèse des protéines  | souris <i>Gars</i>           |   | Effets de la supplémentation en Coenzyme Q10 pendant 48 semaines (2007-2012) dans les CMT (Canada) ; critères d'inclusion : diagnostic clinique de CMT, indépendamment des gènes responsables |
| <i>NF-L chain</i> (1986), neurofilaments légers (1987), protéine des filaments intermédiaires des cellules nerveuses                   |                              |   |   |
| HSPB1 (1996), protéine de choc thermique   |                              |   |   |
|  |                              |   |   |
|  |                              |   |   |
| protéine myéline 0 MPZ (1975), protéine membranaire exprimée par les cellules de Schwann au niveau de la couche périphérique des nerfs |                              |   |   |
| protéine myéline 0 MPZ (1975), protéine membranaire exprimée par les cellules de Schwann au niveau de la couche périphérique des nerfs |                              |   |   |
| GDAP1 (1999), protéine impliquée dans le développement neuronal  |                              |   |   |
|  |                              |   |   |
|  |                              |   |   |
| dynamine 2 (1993), protéine de la famille des GTPases  |                              |   |   |
|  |                              |   |   |
| connexine 32 (1993), formation des canaux membranaires ( <i>gap junction</i> )   |                              |   |   |
|  |                              |   |   |
|  |                              |   |   |
|  |                              |   |   |



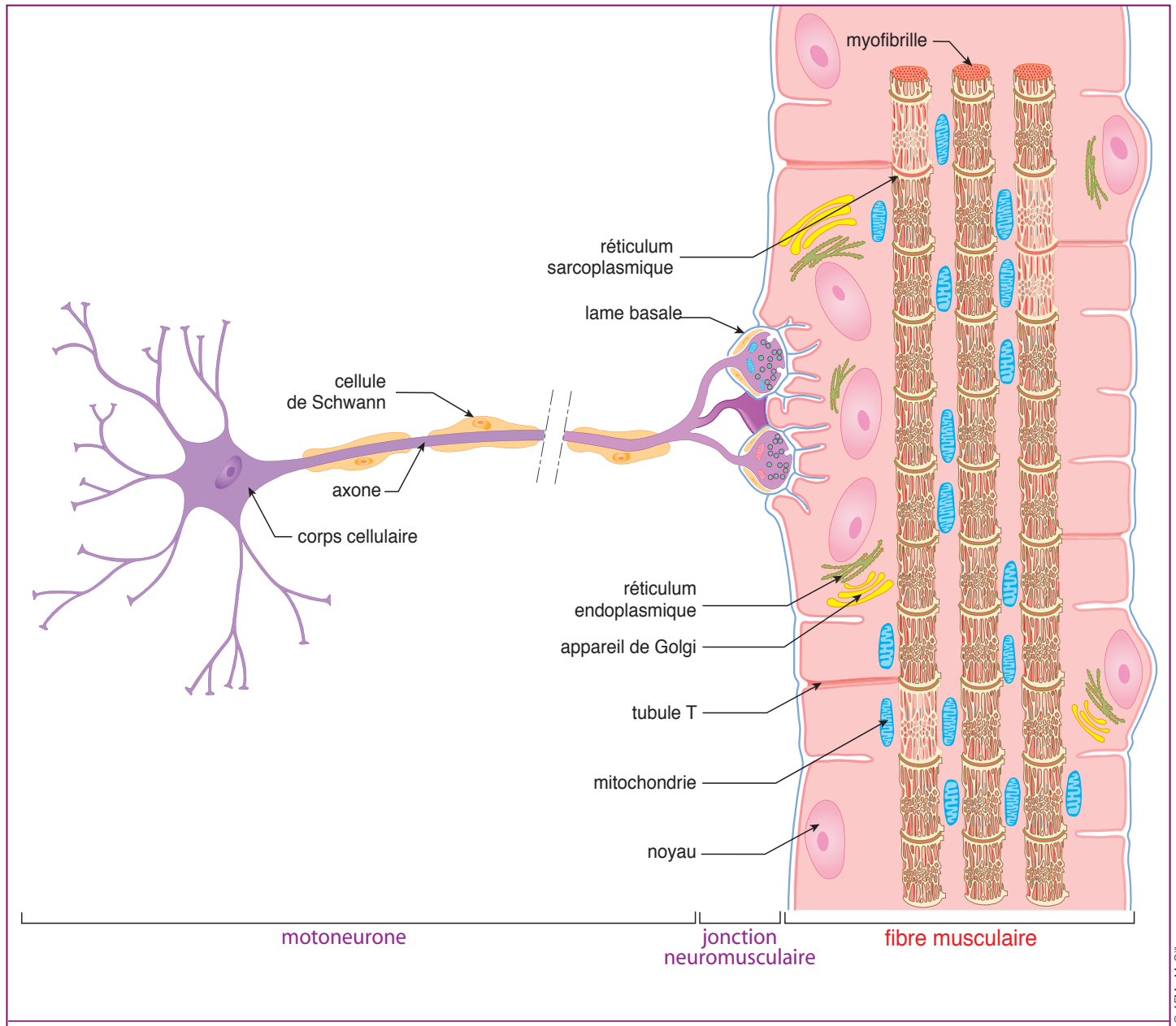
.../... Suite de la p. 3

Une molécule de synthèse administrée par voie orale, le PTC124, est capable de contrecarrer certaines anomalies spécifiques du gène de la dystrophine, (codons STOP).

Un essai clinique multicentrique de phase II testant son efficacité chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne est en cours.

Dans la dystrophie myotonique de Steinert, des essais de transfert d'oligonucléotides antisens et de ribozymes dans des myotubes ont également donné des résultats encourageants; ils devraient se poursuivre par un essai pré-clinique chez l'animal. Enfin, certaines voies pharmacologiques, telles la vitamine C et les anti-progestérone pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A,

le riluzole, l'acide valproïque, le phénylbutyrate et l'indoprofène pour l'amyotrophie spinale liée au chromosome 5, les glucocorticoïdes pour la myopathie de Duchenne, ou l'alpha-glucosidase recombinante dans la maladie de Pompe, s'avèrent particulièrement intéressantes. Des résultats qui encouragent à poursuivre les efforts entrepris jusqu'à aujourd'hui.



© AFM - M. Gilles

**Unité motrice : du motoneurone à la fibre musculaire**

Une unité motrice est formée par le neurone moteur (ou motoneurone) situé dans la moelle épinière, son prolongement (axone) qui chemine dans le nerf périphérique et l'ensemble des fibres musculaires qu'il innerve. Par définition, les atteintes de l'unité motrice sont à l'origine des maladies neuromusculaires.

Nous ne considérons ici que les maladies neuromusculaires primitives de l'unité motrice. Ainsi sont exclues les atteintes secondaires musculaires (toxiques, endocriniennes, médicamenteuses...), les atteintes associées à des troubles sensitifs et/ou du système nerveux central (moelle épinière, tronc cérébral, cervelet, cerveau). La plupart des maladies primitives de l'unité motrice sont d'origine génétique. Certaines sont d'origine auto-immune



|          |  |         |
|----------|--|---------|
| <b>A</b> | - Actinopathie : voir Autres myopathies avec surcharge de filaments ou inclusions .....  | 12      |
|          | - ACVR1 : voir Fibrodysplasie ossifiante progressive .....   | 20      |
|          | - Acyl CoA déshydrogénase (Déficit en) : voir Myopathies métaboliques (Lipidose musculaire).....                                     | 18      |
|          | - Acétylcholinestérase (Déficit en) : voir Maladies de la jonction neuromusculaire (Syndrome myasthénique congénital) .....          | 20      |
|          | - Adhaline ou $\alpha$ -sarcoglycane (Dystrophie musculaire avec déficit en) :   |         |
|          | voir Dystrophies musculaires des ceintures autosomiques récessives (Sarcoglycanopathies).....  | 4       |
|          | - Adynamie épisodique de Gamstorp ou Paralysie périodique hyperkaliémique : voir canalopathies.....                                  | 16      |
|          | - Alpha-actine : voir Autres myopathies avec surcharge en filaments ou inclusions, Myopathies congénitales .....                     | 13-15   |
|          | - Alpha-B cristalline : voir Myopathies myofibrillaires.....   | 11      |
|          | - Alpha-B cristallinopathie : voir Myopathies myofibrillaires .....  | 10      |
|          | - Alpha-dystroglycane : voir Dystrophies musculaires congénitales .....  | 9       |
|          | - Alpha-sarcoglycane (Dystrophie musculaire avec déficit en) ou $\alpha$ -sarcoglycanopathie :                                       |         |
|          | voir Dystrophies musculaires des ceintures autosomiques récessives (Sarcoglycanopathies).....  | 5       |
|          | - Alpha-tropomyosine : voir Myopathies congénitales .....  | 15      |
|          | - Amphiphysine : voir Myopathies congénitales.....   | 15      |
|          | - Andersen-Tawil (syndrome d').....  | 18      |
| <hr/>    |  |         |
| <b>B</b> | - Bêta-sarcoglycane (Dystrophie musculaire avec déficit en) ou $\beta$ -sarcoglycanopathie :   |         |
|          | voir Dystrophies musculaires des ceintures autosomiques récessives (Sarcoglycanopathies).....  | 4       |
|          | - Becker (Dystrophie musculaire de) : voir Dystrophinopathies .....  | 4       |
|          | - Becker (Myotonie congénitale de) : voir Myotonies congénitales .....   | 16      |
|          | - BMD (Becker Muscular Dystrophy) : voir Dystrophinopathies.....   | 4       |
|          | - Brody (maladie de) .....   | 16      |
|          | - Brown-Vialetto-Van Laere (maladie de) : voir Maladies du motoneurone .....   | 26      |
| <hr/>    |  |         |
| <b>C</b> | - Calpaïne : voir Dystrophies musculaires des ceintures autosomiques récessives .....  | 5       |
|          | - Calpainopathie : voir Dystrophies musculaires des ceintures autosomiques récessives .....  | 4       |
|          | - Calséquestrine : voir Autres myopathies avec surcharge de filaments ou inclusions.....   | 12      |
|          | - Canal lent (Syndrome du) : voir Maladies de la jonction neuromusculaire (Syndrome myasthénique congénital) .....                   | 22      |
|          | - Canal rapide (Syndrome du) : voir Maladies de la jonction neuromusculaire (Syndrome myasthénique congénital) .....                 | 22      |
|          | - Cap disease : voir Myopathies congénitales .....   | 14      |
|          | - Carnitine (Déficit en) : voir Myopathies métaboliques (Lipidose musculaire) .....  | 18      |
|          | - Carnitine-palmitoyl transférase de type II (Déficit en) : voir Myopathies métaboliques (Lipidose musculaire).....                  | 18      |
|          | - Casquette (Myopathie à) : voir Myopathies congénitales.....  | 14      |
|          | - Cavéoline 3 : voir Dystrophies musculaires des ceintures autosomiques dominantes, Myopathies distales, Syndromes myotoniques ..... | 17      |
|          | - Central core (Myopathie congénitale à) : voir Myopathies congénitales .....  | 14      |
|          | - Centronucléaire (Myopathie congénitale) : voir Myopathies congénitales.....  | 14      |
|          | - Charcot-Marie-Tooth : voir Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices Maladies de Charcot-Marie-Tooth .....                      | 26 à 30 |
|          | - Chutorian (Syndrome de) : voir Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices Maladies de Charcot-Marie-Tooth .....                  | 30      |
|          | - CMT : voir Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices Maladies de Charcot-Marie-Tooth .....                                      | 26 à 30 |
|          | - Cofiline : voir Myopathies congénitales .....  | 15      |
|          | - Collagène 6 : voir Autres dystrophies musculaires progressives, Dystrophies musculaires congénitales .....                         | 8       |
|          | - Colonne raide (Syndrome de la) : voir Dystrophies musculaires congénitales .....   | 8       |
|          | - Connexine : voir Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices .....  | 31      |
|          | - Contactine : voir Myopathies congénitales.....   | 14      |
|          | - Cori (Maladie de) ou maladie de Forbes : voir Myopathies métaboliques (Glycogénose musculaire) .....                               | 18      |
|          | - Cowchock (Syndrome de) : voir Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices - Maladies de Charcot-Marie-Tooth .....                 | 30      |
| <hr/>    |  |         |
| <b>D</b> | - $\delta$ -sarcoglycane (Dystrophie musculaire avec déficit en) ou $\delta$ -sarcoglycanopathie :                                   |         |
|          | voir Dystrophies musculaires des ceintures autosomiques récessives (Sarcoglycanopathies).....  | 4       |
|          | - Dermatomyosites : voir Maladies inflammatoires du muscle.....  | 20      |
|          | - Desmine : voir Myopathies myofibrillaires.....   | 11      |
|          | - Desminopathie : voir Myopathies myofibrillaires .....  | 10      |
|          | - DMOP : voir Dystrophie musculaire oculopharyngée .....   | 12      |
|          | - Duchenne de Boulogne (Dystrophie musculaire de) : voir Dystrophinopathies.....   | 4       |
|          | - Dynamine : voir Myopathies congénitales, Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices .....  | 31      |
|          | - Dysferline : voir Dystrophies musculaires des ceintures autosomiques récessives, Myopathies distales .....                         | 5-11    |
|          | - Dysferlinopathie : voir Dystrophies musculaires des ceintures autosomiques récessives .....  | 4       |
|          | - Dystrophine : voir Dystrophinopathies.....   | 4       |
| <hr/>    |  |         |
| <b>E</b> | - Emyr-Dreifuss : voir Autres dystrophies musculaires progressives.....  | 6       |
|          | - Emerine : voir Autres dystrophies musculaires progressives.....  | 7       |



|          |   |         |
|----------|---|---------|
| <b>E</b> | - Erb (Dystrophie musculaire des ceintures de type) ou Calpainopathie : voir Dystrophies musculaires des ceintures autosomiques récessives .....  | 4       |
|          | - Enzyme branchante (Déficit en) : voir Myopathies métaboliques (Glycogénose musculaire).....   | 18      |
|          | - Enzyme débranchante (Déficit en) : voir Myopathies métaboliques (Glycogénose musculaire).....   | 18      |
|          | - Eulenburg (Paramyotonie d') : voir Canalopathies .....  | 16      |
| <b>F</b> | - FHL1 : voir Myopathies congénitales .....   | 15      |
|          | - Filamine : voir Myopathies myofibrillaires.....   | 13      |
|          | - Forbes (Maladie de) ou maladie de Cori : voir Myopathies métaboliques (Glycogénose musculaire) .....  | 18      |
|          | - Frabine : voir Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices .....   | 29      |
|          | - FOP : voir Fibrodysplasie ossifiante progressive.....   | 20      |
|          | - FSH : voir Autres dystrophies musculaires progressives (Dystrophie facio-scapulo-humérale).....   | 6       |
|          | - Fukutine : voir Dystrophies musculaires des ceintures, Dystrophies musculaires congénitales .....   | 7-9     |
|          | - Fukuyama (Dystrophie musculaire congénitale de type) : voir Dystrophies musculaires congénitales.....   | 8       |
| <b>G</b> | - $\gamma$ -sarcoglycane (Dystrophie musculaire avec déficit en) ou $\gamma$ -sarcoglycanopathie :<br>voir Dystrophies musculaires des ceintures autosomiques récessives.....                       | 5       |
|          | - Gamstorp (Adynamie épisodique de) ou Paralysie périodique hyperkaliémique : voir Canalopathies .....  | 16      |
| <b>H</b> | - Harper-Young (myopathie de) : voir Maladies du motoneurone .....  | 26      |
|          | - Hutterite : voir Dystrophies musculaires des ceintures .....  | 4       |
| <b>I</b> | - Intégrine : voir Dystrophies musculaires congénitales .....   | 9       |
|          | - ISCU : voir Myopathies métaboliques .....   | 19      |
| <b>K</b> | - Kinésine : voir Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices .....  | 29      |
|          | - Kugelberg-Welander (Maladie de) ou Amyotrophie spinale infantile type III :<br>voir Maladies du motoneurone (Amyotrophies spinales proximales) .....  | 24      |
| <b>L</b> | - Laing (Myopathie distale de) : voir Myopathies distales .....   | 10      |
|          | - Lamines A/C : voir Dystrophies musculaires des ceintures, Autres dystrophies musculaires progressives,<br>Dystrophies musculaires congénitales, Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices..... | 7-11-29 |
|          | - Laminine alpha2 : voir Dystrophies musculaires congénitales .....   | 9       |
|          | - LAMP2 : voir Myopathies métaboliques.....   | 19      |
|          | - Landouzy-Dejerine (Myopathie de) : voir Autres dystrophies musculaires progressives (Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale) .....  | 6       |
|          | - LARGE (DMC avec mutation du gène) : voir Dystrophies musculaires congénitales .....   | 8       |
|          | - LGMD : voir Dystrophies musculaires des ceintures .....   | 4 à 7   |
|          | - Lom (maladie de) : voir Maladies de Charcot-Marie-Tooth récessive .....   | 28      |
| <b>M</b> | - McArdle (Maladie de) : voir Myopathies métaboliques (Glycogénose musculaire).....   | 18      |
|          | - Markesbery-Griggs (Myopathie de) ou Dystrophie musculaire tibiale de type Udd : voir Myopathies distales.....   | 10      |
|          | - Matrine : voir Myopathies distales.....   | 11      |
|          | - MEB : voir Dystrophies musculaires congénitales .....   | 8       |
|          | - Mérosine (Dystrophie musculaire avec déficit en) : voir Dystrophies musculaires congénitales.....   | 8       |
|          | - Mitochondriales (myopathies) .....  | 18      |
|          | - Mitofusine : voir Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices.....   | 29      |
|          | - Münchmeyer : voir Fibrodysplasie ossifiante progressive .....   | 20      |
|          | - Muscle-œil-cerveau (syndrome de) : voir Dystrophies musculaires Congénitales.....   | 8       |
|          | - Multi-minicores (Myopathie congénitale à) : voir Myopathies congénitales.....   | 14      |
|          | - Miyoshi (Myopathie de) : voir Myopathies distales.....  | 10      |
|          | - Myasthenia gravis : voir Maladies de la jonction neuromusculaire (Myasthénie auto-immune) .....   | 20      |
|          | - Myasthénie : voir Maladies de la jonction neuromusculaire (Myasthénie auto-immune).....   | 20      |
|          | - Myasthénique congénital (Syndrome) : voir Maladies de la jonction neuromusculaire (Syndrome myasthénique congénital) .....  | 20 à 23 |
|          | - Myopathie à central core : voir Myopathies congénitales .....   | 14      |
|          | - Myopathie à inclusions autosomique récessive (IBM2) ou Myopathie de Nonaka : voir Myopathies distales.....  | 10      |
|          | - Myopathie à multi-minicores : voir Myopathies congénitales .....  | 14      |
|          | - Myopathie centronucléaire : voir Myopathies congénitales.....   | 14      |
|          | - Myopathie myotubulaire : voir Myopathies congénitales.....  | 14      |
|          | - Myopathies à bâtonnets : voir Myopathies congénitales .....   | 14      |
|          | - Myosine : voir Myopathies distales, Autres myopathies avec surcharge de filaments ou inclusions, Myosinopathies .....   | 12      |
|          | - Myosite à inclusions : voir Maladies inflammatoires du muscle.....  | 20      |
|          | - Myosite ossifiante : voir Fibrodysplasie ossifiante progressive .....   | 20      |
|          | - Myotiline : voir Dystrophies musculaires des ceintures LGMD1, Myopathies distales, Myopathies myofibrillaires.....  | 6-10    |

|          |  |         |
|----------|--|---------|
| <b>M</b> | - Myotilinopathie : voir Dystrophies musculaires des ceintures LGMD1 , Myopathies distales .....   | 6-10    |
|          | - Myotonie chondrodystrophique ou syndrome de Schwartz-Jampel : voir Myotonies congénitales .....  | 16      |
|          | - Myotonie de Steinert : voir Syndromes myotoniques (Dystrophie myotonique).....   | 16      |
|          | - Myotubulaire (Myopathie congénitale) : voir Myopathies congénitales .....  | 14      |
|          | - Myotubularine : voir Myopathies congénitales.....  | 15      |
| <b>N</b> | - Nebuline : voir Myopathies distales, Myopathies congénitales .....   | 15      |
|          | - Nemaline myopathies ou Myopathies congénitales à bâtonnets : voir Myopathies congénitales.....   | 14      |
|          | - Nesprine : voir Autres dystrophies musculaires progressives, Dystrophies musculaires congénitales .....                                    | 7-11    |
|          | - Nonaka (Myopathie de) : voir Myopathies distales .....   | 10      |
| <b>O</b> | - O-mannosyl transférase : voir Dystrophies musculaires des ceintures.....   | 5       |
| <b>P</b> | - PABPN1 : voir Autres myopathies avec surcharge de filaments ou inclusions .....  | 12      |
|          | - Paramyotonie d'Eulenburg : voir Canalopathies.....   | 16      |
|          | - Périaxine : voir Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices .....  | 29      |
|          | - Perlecan : voir Myotonies congénitales.....  | 17      |
|          | - Phosphofructokinase : voir Myopathies métaboliques (Glycogénose musculaire) .....  | 19      |
|          | - Phosphorylase : voir Myopathies métaboliques (Glycogénose musculaire).....   | 19      |
|          | - Pleckstrine : voir Maladies du motoneurone.....  | 25      |
|          | - Plectine : voir Autres dystrophies musculaires progressives .....  | 9       |
|          | - Polymyosites : voir Maladies inflammatoires du muscle .....  | 20      |
|          | - Pompe (Maladie de) : voir Myopathies métaboliques (Glycogénose musculaire).....  | 18      |
|          | - PROMM (ou Dystrophie myotonique de type 2) : voir Maladies de la jonction neuromusculaire (Syndrome myasthénique congénital).....          | 16      |
| <b>R</b> | - Récepteur de l'acétylcholine (Déficit en) : voir Maladies de la jonction neuromusculaire (Syndrome myasthénique congénital) .....          | 22      |
|          | - Rigid Spine Syndrome : voir Dystrophies musculaires congénitales .....   | 8       |
|          | - Rosenberg-Chutorian (Syndrome de) : voir Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices Maladies de Charcot-Marie-Tooth.....                 | 30      |
|          | - Ryanodine : voir Myopathies congénitales.....  | 15      |
| <b>S</b> | - Santavuori (Maladie de) ou Syndrome MEB : voir Dystrophies musculaires congénitales .....  | 8       |
|          | - Sarcoglycanopathies : voir Dystrophies musculaires des ceintures autosomiques récessives .....   | 4       |
|          | - Schwartz-Jampel (Syndrome de) ou Myotonie chondrodystrophique : voir Myotonies congénitales.....   | 16      |
|          | - Sélénoprotéine : voir Dystrophies musculaires congénitales, Myopathies myofibrillaires, Myopathies congénitales.....                       | 9       |
|          | - Senataxine : voir Maladies du motoneurone .....  | 27      |
|          | - SERCA1 : voir Autres myopathies avec surcharge de filaments ou inclusions.....   | 12      |
|          | - SMA (Spinal Muscular Atrophy) voir Maladies du motoneurone (Amyotrophies spinales proximales) .....  | 24      |
|          | - SMN : voir Maladies du motoneurone.....  | 24      |
|          | - Steinert (dystrophie myotonique de) : voir Syndromes myotoniques (Dystrophies myotoniques).....  | 16      |
|          | - Syndrome de la colonne raide (Rigid spine syndrome) : voir Dystrophies musculaires congénitales .....                                      | 8       |
|          | - Syndrome de Walker-Warburg : voir Dystrophies musculaires congénitales .....   | 8       |
|          | - Syndrome du canal lent : voir Maladies de la jonction neuromusculaire (Syndrome myasthénique congénital) .....                             | 22      |
|          | - Syndrome du canal rapide : voir Maladies de la jonction neuromusculaire (Syndrome myasthénique congénital) .....                           | 22      |
|          | - Syndrome MEB ou Muscle-Eye-Brain syndrome : voir Dystrophies musculaires congénitales.....   | 8       |
| <b>T</b> | - Tarui (Maladie de) : voir Myopathies métaboliques (Glycogénose musculaire).....  | 18      |
|          | - Téléthionine : voir Dystrophies musculaires des ceintures.....   | 5       |
|          | - Thomsen (Myotonie congénitale de) : voir Myotonies congénitales .....  | 16      |
|          | - Titine : voir Dystrophies musculaires des ceintures, Myopathies distales, Autres myopathies avec surcharge de filaments ou inclusions..... | 5-11-13 |
|          | - Tropomyosine : voir Myopathies congénitales.....   | 15      |
|          | - Troponine : voir Myopathies congénitales .....   | 15      |
| <b>U</b> | - Udd (Dystrophie musculaire tibiale de type) : voir Myopathies distales .....   | 10      |
|          | - Ullrich (Syndrome d') : voir Dystrophies musculaires congénitales.....   | 8       |
| <b>V</b> | - VLCAD (Déficit en) : voir Myopathies métaboliques (Lipidose musculaire) .....  | 18      |
| <b>W</b> | - Walker-Warburg (Syndrome de) : voir Dystrophies musculaires congénitales .....   | 8       |
|          | - Welande (Myopathie de) : voir Myopathies distales.....   | 10      |
|          | - Werdnig-Hoffmann (Maladie de) ou Amyotrophie spinale infantile type I : voir - Maladies du motoneurone (Amyotrophies spinales) .....       | 24      |
|          | - Westphal (Maladie de) ou Paralysie périodique hypokaliémique : voir Canalopathies.....   | 16      |
| <b>Z</b> | - ZASP : voir Myopathies distales, Myopathies myofibrillaires.....   | 12      |



## En savoir +

**Site Internet AFM**

[www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)

[www.myobase.org](http://www.myobase.org)

[www.musclegenetable.org](http://www.musclegenetable.org)

**Principales maladies neuromusculaires**

Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2008.

**Maladies génétiques : quels modes de transmission ?**

Fiche Technique Myoline, AFM, 1999.

**Et si c'était une maladie génétique ? Conduite à tenir**

Fiche Technique Myoline, AFM, 1999.

**Maladies neuromusculaires : prise en charge orthopédique**

Myoline Hors série n° 1, AFM, 2000.

**Amyotrophies spinales**

Monographie Savoir et Comprendre, AFM, 2006.

**Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss**

Monographie Savoir et Comprendre, AFM, 2002.

**Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale**

Monographie Myoline, AFM, 1999.

**Paralysies périodiques familiales et myotonies congénitales**

Monographie Myoline, AFM, 1996.

**Dystrophie musculaire de Steinert**

Monographie Myoline, AFM, 1995.

**Dystrophie musculaire oculopharyngée**

Monographie Myoline, AFM, 1995.

**Myasthénie**

Monographie Myoline, AFM, 1993.

