

AVANCÉES dans la myopathie facio- scapulo- humérale

- > *dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale*
- > *maladie de Landouzy-Dejerine*
- > *facio-scapulo-humeral muscular dystrophy (FSHD)*

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



La myopathie facio-scapulo-humérale (FSH) est une maladie rare, d'origine génétique. Les premiers symptômes (diminution de volume et faiblesse des muscles du visage et des membres supérieurs) apparaissent le plus souvent à l'adolescence ou à l'âge adulte. L'atteinte musculaire, volontiers asymétrique, est extrêmement variable d'une personne à l'autre. Son évolution est lente dans la plupart des cas avec des périodes de stabilisation de durée variable.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2022, présente les actualités de la recherche de l'année écoulée concernant la myopathie facio-scapulo-humérale : études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations concernant les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans la myopathie facio-scapulo-humérale :

WEB www.afm-telethon.fr



Sommaire

Rédaction

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

Validation

▪ Dr Julie Dumonceaux,
University College London,
Londres
▪ Christine Rougeau, Direction
scientifique AFM-Téléthon

Remerciements

▪ Nous remercions toutes les
personnes concernées par
cette maladie qui ont pris le
temps de relire et d'amender
tout ou partie de ce document.

À quoi la myopathie facio-scapulo-humérale est-elle due ?	3
Une expression de DUX4 inappropriée.....	4
2022, une troisième année marquée par la pandémie de Covid-19	
Les chercheurs sur le pont.....	5
Moins de contamination par la Covid-19.....	5
Des essais cliniques	6
Un réseau collaboratif européen sur les essais cliniques.....	6
Le losmapimod.....	7
Des résultats précliniques.....	7
Un essai de phase I.....	7
Des essais de phase II.....	8
Un essai de phase III.....	9
Des antioxydants.....	9
Le monohydrate de créatine.....	10
La testostérone et l'hormone de croissance.....	11
Le filgrastim.....	11
Des bases de données	13
Un observatoire national.....	14
Des registres à l'étranger.....	15
Des études observationnelles	17
Des études observationnelles en cours.....	17
Une petite étude d'histoire naturelle chez les enfants.....	20
Une atteinte respiratoire stable.....	20
Une atteinte modérée de l'élocution et de la déglutition.....	20
Les bienfaits de l'entraînement physique de résistance dans la FSH.....	21
Un prototype suisse d'orthèse ajustable à base de matière textile.....	21
L'auto-évaluation des symptômes.....	21
Des aides en cas de projet d'enfant.....	21
L'imagerie musculaire pour le diagnostic de formes atypiques.....	22
Des recommandations de prise en charge	24
Un protocole national de diagnostic et de soins.....	24
Le diagnostic génétique	25
Mise en place du diagnostic génétique de la FSH2 en France.....	25
En Chine, près de 1 000 malades diagnostiqués en vingt ans.....	25
Des anomalies dans le gène <i>SMCHD1</i> mais pas de FSH2.....	25
Des pistes thérapeutiques pour cibler DUX4	27
Une approche dérivée du système CRISPR/Cas9.....	27
Un oligonucléotide antisens administrable en sous-cutané.....	27
Un autre oligonucléotide antisens qui cible également le diaphragme.....	28
Un micro-ARN naturel nommé miR-675.....	28
Identifier des marqueurs biologiques de la FSH	29
Des protéines sarcomériques.....	29
Deux micro-ARN.....	29
Le rôle de DUX4 à l'étude	30
Une toxicité liée à la « nécroptose ».....	30
Une altération du transport de protéines du noyau au cytoplasme.....	30

*

* * *



Un champ de recherche actif dans la myopathie facio-scapulo-humérale

113 publications scientifiques

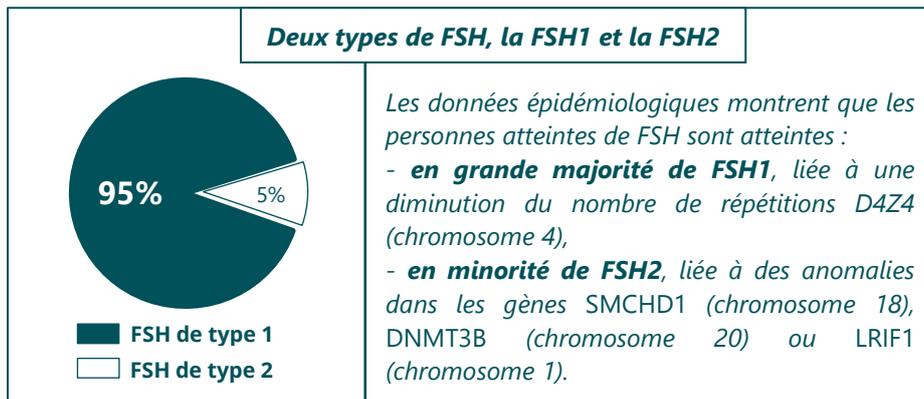
entre mai 2021 et mai 2022

16 essais ou études cliniques

en cours ou en préparation dans le monde au 31 mai 2022

À quoi la myopathie facio-scapulo-humérale est-elle due ?

La myopathie facio-scapulo-humérale (FSH ou FSHD en anglais) est une maladie musculaire dite « rare ». Elle touche 5 à 7 personnes sur 100 000, les femmes comme les hommes.

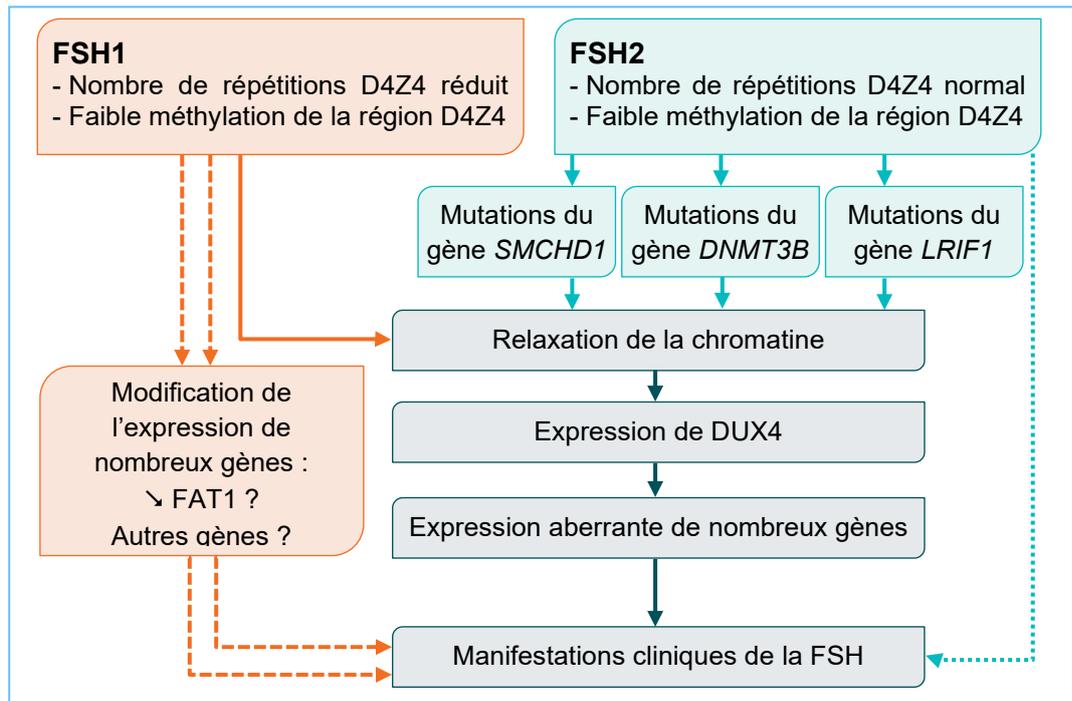


- La **FSH de type 1 (FSH1)** est due à une **diminution du nombre de répétitions *D4Z4*** (compris entre 1 et 10) sur le chromosome 4, une modification de l'organisation de la chromatine qui est moins compacte dans cette région (les scientifiques parlent de « relaxation de la chromatine ») et une diminution de la méthylation (hypométhylation) de l'ADN.

- Les personnes atteintes de **FSH de type 2 (FSH2)** n'ont pas de diminution du nombre de répétitions *D4Z4* sur le chromosome 4 mais présentent, elles aussi, une relaxation de la chromatine et une hypométhylation de l'ADN dans cette région du chromosome 4. Cette relaxation de la chromatine est associée chez 85% des personnes atteintes de FSH2 à des **anomalies dans le gène *SMCHD1***, sur le chromosome 18, et chez un petit nombre de personnes atteintes de FSH2 sans anomalie du gène *SMCHD1*, à des **anomalies dans le gène *DNMT3B***, sur le chromosome 20 ou, comme cela a été identifié plus récemment, à des **anomalies dans le gène *LRIF1***, sur le chromosome 1.

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

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



Une expression de DUX4 inappropriée

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

Dans les répétitions *D4Z4*, il existe un gène, le **gène DUX4**, qui code le facteur de transcription DUX4.

Normalement, chez les personnes indemnes de la maladie, le gène *DUX4* est inactif.

💡 Dans la FSH, le gène DUX4 est anormalement exprimé
Dans les deux types de FSH, le gène *DUX4* est anormalement exprimé dans les muscles des personnes atteintes de la maladie. Il code la protéine DUX4 qui participe, en activant en cascade d'autres gènes, à la destruction des fibres musculaires.

L'expression de *DUX4* n'est pas toujours corrélée à la sévérité de la maladie. Cette expression « inhabituelle » de *DUX4* a même été rarement retrouvée chez certaines personnes non atteintes de FSH. Ces constats ont amené les chercheurs à conclure que *DUX4* serait nécessaire mais pas suffisant pour induire une FSH.



2022, une troisième année marquée par la pandémie de Covid-19

La Covid-19 a continué d'impacter la recherche en 2022. Certains essais cliniques, qui auraient dû démarrer, ont été reportés. Plusieurs équipes ont par ailleurs mené des études spécifiques sur la Covid-19 et son vaccin en cas de maladie neuromusculaire.

Les chercheurs sur le pont

Les experts de la filière des maladies rares neuromusculaires FILNEMUS mènent, avec le concours de l'AFM-Téléthon :

- depuis le début de la pandémie, un **suivi national** des cas de Covid-19 parmi les personnes atteintes de maladies neuromusculaires et notamment de myopathie facio-scapulo-humérale ;
- des enquêtes pour mesurer **l'impact de la pandémie** dans cette population ;
- une étude nommée CANNEMUSS sur **l'efficacité de la vaccination** contre la Covid-19 en cas d'atrophie musculaire importante.
- Depuis mars 2021, le CHU de Bordeaux conduit l'étude nationale Va- C- NEMUS afin de **mieux connaître les effets de la Covid-19 et de ses vaccins** chez les malades neuromusculaires.

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

WEB www.filnemus.fr

➤➤ [Organisation des soins et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

Le saviez-vous ?

Vaccinée ou non, **toute personne majeure atteinte de maladie neuromusculaire** peut participer à l'observatoire Va-C-NEMUS. Après un questionnaire initial, chaque participant reçoit tous les mois, pendant une année, un SMS l'invitant à répondre en ligne à un questionnaire de suivi.

Étude observationnelle Va-C-NEMUS



En France



5 000 participants
(18 ans et plus)



Recrutement en cours



1 an de suivi (en ligne)



Mars 2021

Va-C-NEMUS

Moins de contamination par la Covid-19

- Les résultats d'une étude réalisée par FILNEMUS, avec l'AFM-Téléthon, ont montré que les personnes atteintes de maladies neuromusculaires en France ont été en proportion moins nombreuses que les autres à contracter la Covid-19 durant le premier confinement (25 mars 2020 - 11 mai 2020) : 17/10 000, contre 26/10 000 dans la population générale.

Cette différence serait due à « une attention particulière des patients aux mesures d'auto-isolément et d'hygiène », ainsi qu'aux « actions menées par les associations de patients neuromusculaires et FILNEMUS », selon les conclusions de cette étude nationale.

[Pisella LI et al. Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct.](#)



Des essais cliniques

Les essais cliniques consistent à évaluer les effets d'un traitement potentiel dans une maladie (un candidat-médicament, un dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans cette maladie.

Le saviez-vous ?

Les 4 phases d'un essai clinique

Le candidat médicament est évalué au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases : I, II, III et IV.

• Phase I : Tolérance

Le candidat-médicament est testé pour la première fois sur un petit groupe de personnes (souvent des volontaires indemnes de la maladie) pour évaluer sa tolérance et sa distribution dans l'organisme (pharmacocinétique).

• Phase II : Dose optimale/Effet

Menée sur un groupe homogène de volontaires atteints de la maladie, la phase II étudie l'innocuité et l'efficacité du produit et va déterminer la dose optimale à utiliser.

• Phase III : Efficacité thérapeutique

La phase III se déroule sur un plus grand nombre de participants atteints de la maladie afin de préciser son efficacité thérapeutique par rapport à un traitement existant ou un placebo. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.

• Phase IV : Pharmacovigilance

Conduite après la mise sur le marché, la phase IV a pour but d'affiner les connaissances sur le produit et d'identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu dû à son administration.



Un réseau collaboratif européen sur les essais cliniques

À l'initiative de l'association FSHD Europe, dont l'AFM-Téléthon fait partie, un réseau européen d'essais cliniques dans la FSH a été créé afin de mettre en relation les experts européens de la FSH et de faciliter la mise en place d'essais cliniques, de rendre plus accessibles les futurs traitements...

Il est coordonné par Nicol Voermans, Présidente (Pays-Bas) et Pascal Laforêt, Vice-Président (France) ainsi que George Padberg (Pays-Bas) et Baziel van Engelen (Pays-Bas) qui en sont les conseillers scientifiques.



FSHD Europe

Créée en 2010, FSHD Europe a pour objectif de représenter la voix de personnes atteintes de FSH en Europe, de favoriser la recherche dans la FSH et les collaborations entre les pays, d'améliorer les pratiques de soins... Elle regroupe à présent sept groupes de travail européens ou associations comme l'AFM-Téléthon avec son Groupe d'Intérêt FSH.

WEB www.fshd-europe.info

WEB www.afm-telethon.fr/

Deux premiers ateliers de travail ont eu lieu les 23 avril et 7 mai 2021, réunissant « en ligne » 42 participants provenant de neuf pays. Quatre groupes de travail sur le diagnostic clinique et génétique, la mesure des



résultats cliniques, les biomarqueurs et les résultats d'imagerie ont été créés.

[Voermans NC et al. Neuromuscul Disord. 2021 Sep.](#)

- Un premier atelier de travail sur l'imagerie appliquée aux essais cliniques dans la FSH a eu lieu du 22 au 24 avril 2022 aux Pays-Bas. Un deuxième atelier de travail aura lieu à l'automne.

[Compte-rendu de l'atelier de travail ENMC sur l'imagerie appliquée aux essais cliniques dans la FSH](#)

Le losmapimod



Disponible sous forme de comprimés, le losmapimod **inhibe une enzyme, la MAP-kinase p38** (MAP-kinase pour *Mitogen-Activated Protéine Kinase*).



La MAP-kinase p38 ou p38

La MAP-kinase p38 (MAP-kinase pour *Mitogen-Activated Protéine Kinase*) est une enzyme, qui intervient dans l'inflammation et le contrôle du cycle cellulaire.

Elle est exprimée notamment dans les cellules endothéliales (paroi des vaisseaux) et les myocytes (cellules musculaires).

- Depuis 2008, plus de 20 essais cliniques du losmapimod ont été menés dans différentes maladies : infarctus du myocarde, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), douleurs d'origine neurologique... Le losmapimod ne s'est pas montré efficace mais il a été bien toléré.

- Le losmapimod a été désigné **médicament orphelin** dans la FSH par les autorités de santé américaines, en mars 2020.

Le saviez-vous ?

Un médicament orphelin

Un médicament orphelin est un médicament développé pour le traitement d'une maladie dite « orpheline », c'est-à-dire une maladie pour laquelle aucun traitement n'est disponible, souvent une maladie rare. Cette désignation s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait leur preuve d'efficacité) dans le but d'inciter les entreprises pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments à destination des patients atteints de maladies rares et laissées pour compte grâce à des mesures économiques et méthodologiques facilitant les différentes étapes du développement d'un médicament.

WEB www.eurordis.org/fr > Médicaments orphelins

Des résultats précliniques

- Les chercheurs de la société *Fulcrum Therapeutics* l'ont identifié comme composé capable de réduire l'expression du gène *DUX4* après avoir réalisé un criblage moléculaire dans des modèles cellulaires.

- Une étude réalisée par une autre équipe, américaine, a confirmé que l'inhibition de p38 réduit l'expression de *DUX4* dans des modèles cellulaires et animaux de la maladie.

[Oliva J et al. J Pharmacol Exp Ther. 2019 Aug.](#)

Un essai de phase I

- Fort de ces découvertes, *Fulcrum Therapeutics* a conduit un essai de phase I du losmapimod chez **20 personnes atteintes de FSH1** et 10 volontaires indemnes de cette maladie. Le but était d'évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et le devenir dans l'organisme de deux doses du

Phase I
Tolérance



losmapimod (7,5 ou 15 mg/jour) par voie orale en deux prises pendant 14 jours, comparé à un placebo pour certains participants.

Les résultats de cet essai ont mis en évidence la bonne tolérance du losmapimod. Chez les personnes atteintes de FSH, il se montrerait actif dans les muscles : p38 est inhibé dans leurs biopsies musculaires.

[Mellion ML et al. Br J Clin Pharmacol. 2021 Apr.](#)

Des essais de phase II

Les résultats de l'essai de phase I ont conforté le choix de la dose de 15 mg de losmapimod, testée dans un essai de phase II appelé ReDUX4.

- Son objectif est d'évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité pendant un an du losmapimod contre placebo chez **80 personnes atteintes de FSH1**, âgées de 18 à 65 ans, dans 4 pays dont la France (CHU de Nice).

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

- Tout participant à cet essai pourra intégrer l'extension en ouvert de l'essai ReDUX4, qui évaluera la sécurité d'utilisation et l'efficacité du losmapimod à long terme (jusqu'à 5 ans).

- Des premiers résultats annoncés par la société **Fulcrum Therapeutics après 4 mois de traitement** chez 29 participants n'ont pas montré de différence significative sur l'expression du gène *DUX4* qu'ils soient sous losmapimod ou sous placebo (critère principal de l'essai). En revanche, une analyse de certaines de ces biopsies qui expriment fortement *DUX4* au début de l'étude a mis en évidence une réduction significative de l'expression de *DUX4* dans celles des participants sous losmapimod.

[Fulcrum Therapeutics. Communiqué de presse du 11 août 2020.](#)

- **Après 11 mois de traitement**, le losmapimod, en comparaison du placebo, ralentirait la perte de force de certains muscles de l'épaule et de la cheville, voire améliorerait leur force, dans la FSH. Il freinerait également de façon significative le remplacement des cellules musculaires par du tissu graisseux dans les muscles dits « intermédiaires » à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) réalisée au début de l'essai.

En revanche, aucune différence significative entre le placebo et le losmapimod n'aurait été décelée sur l'expression dans le muscle des gènes régulés par *DUX4* (critère principal de l'essai).

[Tawil R et al. Neuromuscular Disorders 31 \(2021\) S48-S49](#)

[Fulcrum Therapeutics. Communiqué de presse du 24 juin 2021.](#)

Phase II
Effet/Dose

Essai ReDUX4 de phase II dans la FSH1



En France
et à l'étranger



80 participants (18 à 65 ans)



Données en cours d'analyse



1 an de suivi



Août 2019 – Janvier 2021

NCT04003974



Extension de l'essai ReDUX4, en ouvert dans la FSH1



En France
et à l'étranger



76 participants (18 à 65 ans)



Recrutement terminé



5 ans suivi



Fév. 2020 – Fév. 2025

NCT04264442

Phase II
Effet/Dose

- Le losmapimod fait également l'objet d'un autre essai de phase II, en ouvert, aux Pays-Bas avec 14 participants atteints de FSH1, mené par *Fulcrum Therapeutics*.

Essai de phase II du losmapimod dans la FSH1



Aux Pays-Bas



14 participants (18 à 65 ans)



Recrutement terminé



1 an de suivi



Août 2019 – Janv. 2024

NCT04004000

Phase II
Effet/Dose

Un essai de phase III

Sur la base des résultats positifs obtenus lors de l'essai ReDUX4 de phase II du losmapimod, *Fulcrum Therapeutics* a annoncé démarrer très prochainement un essai de phase III du losmapimod.

- Cet essai, appelé REACH, en double aveugle, randomisé et contrôlé devrait recruter **230 participants adultes atteints de FSH1 ou de FSH2**. Il va évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité du losmapimod sur une période de 48 semaines.

[Fulcrum Therapeutics. Communiqué de presse du 3 mars 2022.](#)

Essai REACH de phase III du losmapimod dans la FSH1 ou FSH2



À l'étranger



230 participants (18 à 65 ans)



Essai en préparation



1 an de suivi



Prévu de Juin 2022 à Août 2024

NCT05397470

Phase III
Efficacité

Des antioxydants

Une équipe du CHU de Montpellier a mené par le passé une analyse de la fonction des mitochondries et du stress oxydatif dans le sang et les muscles de personnes atteintes de FSH et de personnes indemnes de la maladie.



Le saviez-vous ?

Le stress oxydatif

Le stress oxydatif correspond à une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de molécules toxiques issues principalement de la respiration cellulaire, les radicaux libres.

Les radicaux libres sont produits par la transformation de l'oxygène qui est utilisé par les cellules pour leur fonctionnement, via les mitochondries (respiration cellulaire). Ils sont toxiques car ils oxydent d'autres molécules et endommagent la cellule.

- Publiés en juillet 2012, ses résultats montraient, en cas de FSH, une augmentation du stress oxydatif ainsi qu'une relation entre ce stress oxydatif et la faiblesse musculaire du quadriceps (endurance et contraction volontaire maximale).

Turki A et al. Free Radic. Biol. Med. 2012 Sep.

- La même équipe a conduit un premier essai clinique pour évaluer les effets d'une association d'antioxydants (vitamine C, vitamine E, zinc et sélénium) contre placebo, chez 53 personnes atteintes de FSH.

Les résultats de cet essai, parus en septembre 2014, ont montré, après quatre mois de traitement, une réduction du stress oxydatif, mais aussi une amélioration de l'endurance et de la force de contraction volontaire maximale du quadriceps dans le groupe de patients sous antioxydants comparé à celui sous placebo. En revanche, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes pour la distance de marche parcourue en 2 minutes.

Passerieux E et al. Free Radic Biol Med. 2014 Sep.

- Ces résultats restaient à confirmer dans la durée et sur un plus grand nombre de patients. C'est l'objectif d'un deuxième essai clinique, en ouvert, d'une durée de 3 ans, mené par l'équipe montpelliéraine auprès de 151 personnes atteintes de FSH. Les critères d'évaluation de l'effet des antioxydants sont la contraction maximale volontaire du quadriceps, la qualité de vie, les activités physiques quotidiennes et les marqueurs du stress oxydatif.

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

Soins de routine dans la FSH



En France



200 participants
(plus de 7 ans)



Recrutement en cours



3 ans de suivi



Avril 2015 – Mars 2025

NCT02622438

Le monohydrate de créatine

Le monohydrate de créatine est une molécule utilisée par des sportifs pour augmenter leur volume musculaire.

- Un essai de phase II, dont le promoteur est le *Murdoch Childrens Research Institute*, est en cours en Australie pour évaluer les effets du monohydrate de créatine sur la masse et la force musculaires d'enfants atteints de FSH.



Essai de phase II du monohydrate de créatine



En Australie



20 participants (5 à 18 ans)



Recrutement en cours



3 mois de suivi



Oct. 2017 – Juin 2020

NCT02948244

Phase II
Effet/Dose

La testostérone et l'hormone de croissance

- Aux États-Unis, l'essai STARFISH évalue la testostérone associée à l'hormone de croissance chez des hommes atteints de FSH.

Essai STARFISH de phase I



Aux États-Unis



20 participants (18 à 65 ans)



Recrutement terminé



9 mois de suivi



Déc. 2017 – Avril 2022

NCT03123913

Phase I
Tolérance

Le filgrastim

- En Pologne, un essai de phase I est en cours de recrutement pour évaluer les effets du filgrastim, un facteur qui stimule les granulocytes, le G-CSF (pour *Granulocyte colony-stimulating factor*) et agit sur la prolifération des cellules satellites ainsi que sur la régénération musculaire et la réparation membranaire.

Le saviez-vous ?

Le cellules satellites

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



- Cet essai conduit par l'Université médicale de Bialystok concerne des enfants et adolescents atteints de FSH mais aussi de dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker.

Phase I
Tolérance

Essai du filgrastim de phase I



En Pologne



27 participants (5 à 15 ans)



Recrutement en cours



7 ans de suivi



Mars 2013 – Déc. 2022

NCT02814110



Des bases de données

Les bases de données

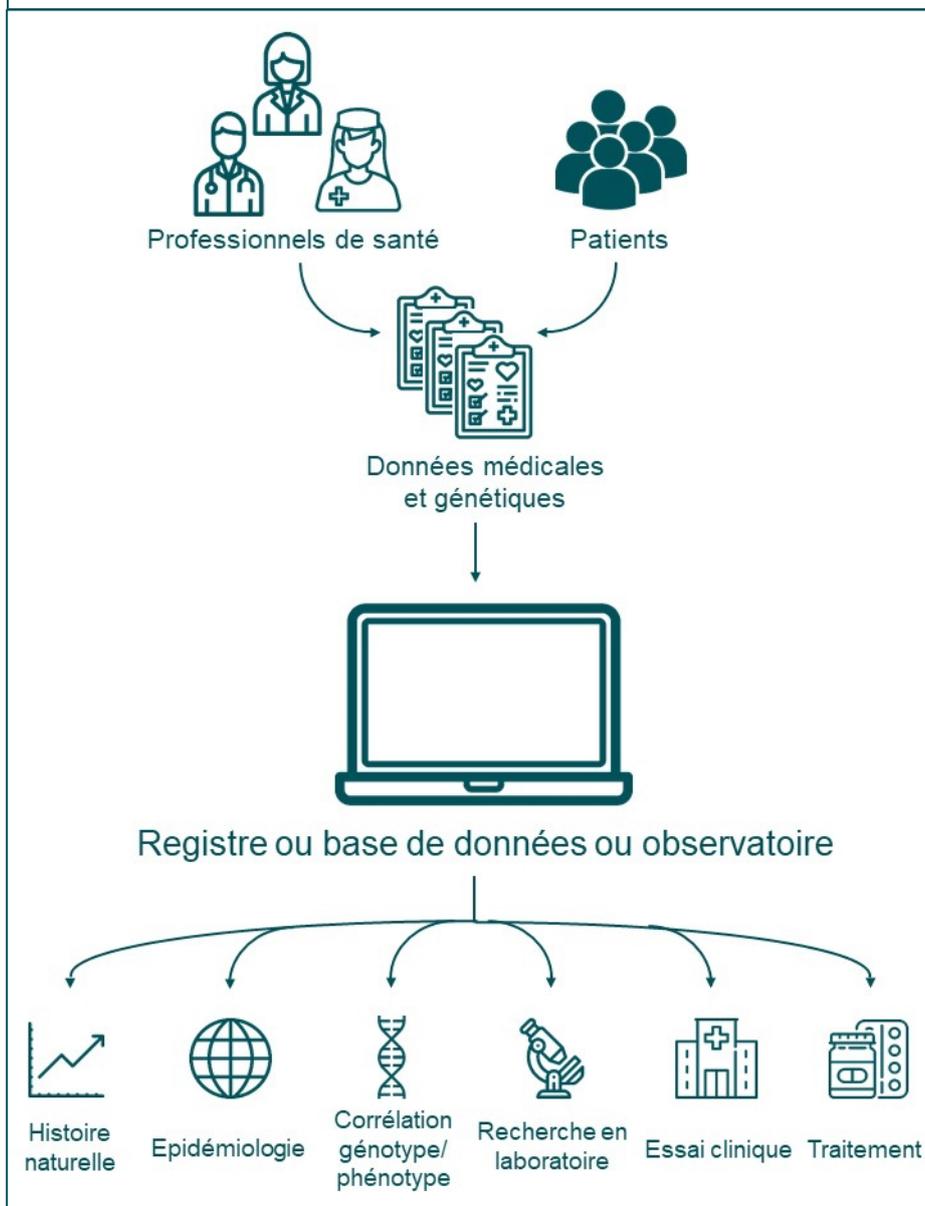
Les bases de données capitalisent les données médicales et génétiques de personnes atteintes d'une même maladie, souvent sans limite de temps. L'analyse des données colligées permet de préciser l'histoire naturelle de la maladie, d'établir des corrélations génotype/phénotype et de faciliter le recrutement de participants dans les essais cliniques.

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

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

Registre, base de données ou observatoire

Un registre de patients ou base de données ou observatoire sont des recueils de données moléculaires et médicales de personnes atteintes d'une même maladie (avec leur autorisation).





Un observatoire national

Le saviez-vous ?

Un observatoire français

L'Observatoire national français des personnes atteintes de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH) a été créé en juin 2013. Soutenu financièrement par l'AFM-Téléthon, cet entrepôt de données a pour objectif de rassembler des informations génétiques et cliniques d'un maximum de personnes atteintes de FSH afin d'améliorer les connaissances sur la maladie et d'accélérer la mise au point de médicaments.

- Dans un article publié en décembre 2018, des chercheurs marseillais et niçois, soutenus par l'AFM-Téléthon, ont décrit cet Observatoire qui prend en compte aussi bien les contributions des médecins que celles des patients (auto-questionnaire). Un contrôle qualité est exercé par un curateur. L'accès aux données pour leur exploitation scientifique est soumis à l'autorisation du comité de pilotage de l'Observatoire, composé de médecins experts et de représentants des patients.

[Guien C et al. Orphanet J Rare Dis. 2018 Dec.](#)

- Les données génétiques et cliniques issues des **auto-questionnaires** et/ou **fiches d'évaluation clinique** remplis avec le médecin lors de consultations sont saisies par des médecins et scientifiques dans une base de données informatique développée spécifiquement pour pouvoir les utiliser de façon simple.

- Au 1^{er} novembre 2021, l'Observatoire contenait les données de 1005 adultes lesquels sont en très grande majorité atteints de FSH de type 1 (FSH1). Le coordinateur de cet Observatoire pour les adultes est le Pr Sabrina Sacconi (Centre de Référence des maladies neuromusculaires et SLA, CHU de Nice - Hôpital Archet 1). L'objectif d'atteindre 1000 patients pour 2022 a été réalisé ; à présent le nouvel objectif de l'Observatoire est de recueillir les données de 1500 patients à l'horizon 2027.

- Depuis très récemment, cet observatoire est également ouvert aux enfants de plus de 6 ans. Les coordinateurs pour les enfants sont le Pr François Rivier (CHU de Montpellier), le Dr Silvana de Lucia (I-Motion, Paris), le Dr Marine Guichard (CHU de Tours) et le Dr Georgia Quérin (Institut de Myologie, Paris).

WEB www.fshd.fr

L'Observatoire national français des patients atteints de DMFSH



En France



Créé en Juin 2013



Recrutement en cours



1005 adultes au 1er novembre 2021

- Une étude, soutenue par l'AFM-Téléthon, a comparé le questionnaire d'auto-évaluation de l'état de santé rempli par 131 femmes et 150 hommes de l'Observatoire avec le rapport d'évaluation clinique du médecin comprenant les mêmes éléments.



Il en ressort que les patients et les médecins répondent la même chose sur la majorité du questionnaire, particulièrement sur les critères objectifs (antécédents familiaux...). Les fonctions des jambes et des bras sont bien auto-évaluées à partir d'échelles de mesures reformulées pour les patients. Les données fournies par les patients sont précises concernant les critères objectifs et quantifiables du questionnaire. Ils ont *a contrario* tendance à ignorer ou minimiser d'autres symptômes spécifiques de la FSH (incapacité à siffler, difficulté à fermer les yeux...).

À l'inverse, les symptômes non-spécifiques de la maladie, comme les vertiges ou les douleurs dans la poitrine, sont plus fréquemment rapportées par les participants que par les médecins. Une divergence à mieux expliquer pour améliorer l'évaluation de ces éléments.

L'étude montre également que les tendances de concordance et de divergence entre patients et médecins ne sont pas influencées par l'âge du patient, son niveau de scolarité ou la sévérité de sa maladie.

Ces résultats ont permis d'ajuster le recueil de données du registre national français FSH : les formulaires ont été modifiés pour s'appuyer davantage sur l'évaluation des patients, tandis que les données de l'examen clinique recueillies par le médecin ont été focalisées sur les éléments discordants entre patients et médecins.

[Sanson B et al. Orphanet J Rare Dis. 2022 March.](#)

Des registres à l'étranger

Le Royaume-Uni, les États-Unis et la Chine, entre autres, ont également développés des registres nationaux sur la FSH.

Registre national britannique des patients atteints de FSH



Au Royaume-Uni



Créé en Mai 2013



Recrutement en cours



937 patients en mai 2022

NCT04001582

WEB www.fshd-registry.org.uk/

Registre national américain des patients atteints de FSH ou de dystrophie myotonique



Aux États-Unis



Créé en Septembre 2000



Recrutement en cours



Objectif : 3000 patients d'ici Juin 2023

NCT00082108

WEB www.urmc.rochester.edu/neurology/national-registry.aspx



Registre national chinois des patients atteints de FSH



En Chine



Créé en Janvier 2001



Recrutement en cours



Objectif : 1000 patients d'ici décembre 2031

NCT04369209



Des études observationnelles

Les études observationnelles

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

Des études observationnelles en cours

Pour faciliter et fiabiliser l'évaluation de nouveaux médicaments au cours d'essais cliniques, il est indispensable de disposer d'outils de mesure fiables.

- **L'étude ReSOLVE** s'attache à valider deux de ces outils : une échelle d'évaluation fonctionnelle spécifique à la FSH (FSHD-COM) et un examen musculaire non invasif (myographie d'impédance électrique).

Étude ReSOLVE



Aux États-Unis



160 participants (18 à 75 ans)



Recrutement terminé



2 ans suivi



Mars 2018 – Mars 2023

NCT03458832

L'étude ReSOLVE est menée par les 8 centres experts américains qui constituent le Réseau de recherche sur les essais cliniques dans la myopathie facio-scapulo-humérale (*FSHD Clinical Trial Research Network*). Trois centres experts européens, dont le CHU de Nice (sous la coordination du Pr Sabrina Sacconi), ont rejoint ce réseau en mai 2019 et participent à ses programmes de recherche.

- L'engagement des patients a été sollicité dans l'élaboration et la mise en place de l'étude ReSOLVE. Le retour de certains patients a ainsi permis d'adapter le protocole de l'étude et de changer les modalités de recrutement des participants.

[*LoRusso S et al. Neurol Clin Pract. 2021 Oct.*](#)

- Le CHU de Nice porte la partie française de l'étude (**ReSOLVE-France**), qui évalue la fiabilité du score FSHD-COM, mais pas celle de la myographie d'impédance électrique.

Étude ReSOLVE-France



En France



100 participants (18 à 75 ans)



Recrutement en cours



2 ans suivi



Sept. 2019 – Mars 2025

NCT04038138



- Le CHU de Nice mène une autre étude sur la mise au point d'une technique d'analyse informatisée du visage, visant à un diagnostic automatisé (algorithmique) de la FSH. Cet outil de « e-santé » pourrait faciliter le diagnostic de la maladie (formes modérées notamment) et le suivi de sa progression par télémedecine pour les malades éloignés des centres experts.

Étude pilote CV4 DIAGNOSIS



En France



100 participants (18 ans et plus)



Recrutement en cours



18 mois suivi



Mai 2020 – Mars 2021

NCT04377217

- Le CHU de Nice conduit également depuis janvier 2018 une étude pilote sur des molécules pro-inflammatoires comme cible thérapeutique potentielle dans la FSH1.

Étude pilote CYTOKINE-FSH



En France



30 participants (18 à 75 ans)



Recrutement terminé



21 mois suivi



Janv. 2018 – Mars 2022

NCT04694456

- Une étude menée aux Pays-Bas a été conduite pour décrire l'histoire naturelle et étudier toutes les manifestations cliniques de la FSH. Les données sont en cours d'analyse.

Étude de l'histoire naturelle chez les enfants atteints de FSH (iFocus)



Aux Pays-Bas



32 participants (moins de 17 ans)



Essai terminé, données en cours d'analyse



2 ans de suivi



Nov. 2015 – Sept. 2019

NCT02625662

- Aux États-Unis, une étude est en cours pour identifier et étudier les changements musculaires à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et à la spectroscopie par résonance magnétique chez les personnes atteintes de FSH.

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

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

>> [Diagnostic des maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.



Étude des biomarqueurs de la FSH en imagerie et spectrométrie



Aux États-Unis



75 participants
(12 ans et plus)



Recrutement terminé



21 mois de suivi



Mars 2012 – Juin 2022

NCT011671865

- En Turquie, l'impact d'une arthrodeèse scapulo-thoracique sur l'équilibre et la marche est étudié auprès de 24 participants atteints de FSH.

Étude des effets d'une chirurgie scapulaire sur l'équilibre et la marche



En Turquie



24 participants (18 à 65 ans)



Recrutement en cours



Une visite



Nov. 2021 – Fév. 2022

NCT05022355

- Une autre étude turque évalue les effets de la rééducation du membre supérieur sur l'équilibre et la marche dans la FSH.

Étude des effets de la rééducation sur l'équilibre et la marche



En Turquie



36 participants (18 à 50 ans)



Recrutement terminé



2 mois de suivi



Fév. 2022 – Juin 2022

NCT05178706

- Une étude britannique a pour but d'identifier des facteurs d'instabilité de l'épaule, c'est-à-dire une luxation partielle ou complète de l'articulation de l'épaule, chez 14 personnes atteintes de FSH.

Étude des effets de la rééducation sur l'équilibre et la marche



Au Royaume-Uni



14 participants (18 et plus)



Recrutement en cours



Un jour



Mars 2022 – Fév. 2023

NCT05239520

La luxation d'une articulation est la perte des contacts normaux des deux os qui constituent l'articulation : l'articulation est déboîtée, démise.



Une petite étude d'histoire naturelle chez les enfants

Des spécialistes néerlandais ont réalisé un suivi fonctionnel mais aussi en imagerie musculaire de **20 enfants atteints de FSH, âgés entre 2 et 17 ans, pendant deux ans**. Parmi eux figuraient des enfants atteints de la forme infantile de la maladie dont les symptômes débutent avant l'âge de 5 ans.

- Si la maladie progresse avec le temps, le profil évolutif est assez variable d'un enfant à l'autre, certains ayant continué de progresser au niveau moteur. Des douleurs et de la fatigue ont fréquemment été rapportées, diminuant leur qualité de vie. Cette étude sera utile pour la mise en place de futurs essais thérapeutiques dans cette population pédiatrique.

Dijkstra JN et al. Neurology. 2021 Nov.

Une atteinte respiratoire stable

Selon les études, il existe une atteinte respiratoire modérée chez 10 à 39% des personnes atteintes de FSH et près de 1% ont besoin d'une ventilation non invasive.

- Une équipe néerlandaise s'est intéressée à l'évolution à long terme de la fonction respiratoire dans la FSH. Elle a demandé à 92 participants d'une étude d'histoire naturelle, terminée en 2015, de revenir faire un bilan cinq ans après. Il en est ressorti que la mesure de leur capacité vitale moyenne a peu évolué, passant de 79% à 76,7% en cinq ans ; **77 ont gardé une capacité vitale stable**, tandis qu'un sous-groupe de 15 personnes a eu une diminution de la capacité vitale de plus de 10%.

Le saviez-vous ?

La capacité vitale

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

- Le sous-groupe dont la capacité vitale a décliné présentait une faiblesse musculaire initiale plus marquée, une atteinte fonctionnelle plus importante que les autres participants. Une déformation de la colonne vertébrale (cyphoscoliose) et/ou du thorax était également plus fréquente dans ce sous-groupe à la fin de l'étude. Par contre, il n'y avait pas de différence dans le nombre de répétitions *D4Z4* et la corpulence (indice de masse corporelle) entre les deux groupes.

Une surveillance accrue et une prise en charge adaptée de la fonction respiratoire est recommandée pour les personnes atteintes de FSH présentant une atteinte sévère des muscles des jambes, des déformations de la colonne vertébrale et du thorax, ainsi qu'un déclin relativement rapide de la fonction des muscles du tronc.

Teeselink S et al. J Neurol. 2022 Feb.

Une atteinte modérée de l'élocution et de la déglutition

- La FSH pouvant entraîner une faiblesse des muscles du visage, des cliniciens brésiliens ont réalisé différents tests pour évaluer l'élocution et la déglutition chez 13 personnes atteintes de FSH et 10 indemnes de la maladie. Ils ont rapporté **des troubles modérés de l'élocution (dysarthrie) et de la déglutition (dysphagie)** chez les personnes atteintes de FSH. Ces aspects ne semblent pas corrélés avec la durée de la maladie, l'âge d'apparition des symptômes ou la qualité de vie, mais avec la sévérité de la maladie.



[Santos VBD et al. Arq Neuropsiquiatr. 2022 Feb.](#)

Les bienfaits de l'entraînement physique de résistance dans la FSH

▪ L'impact d'un programme d'entraînement physique de résistance d'intensité modéré, d'une durée de trois mois et à raison de deux fois par semaine, chez six personnes atteintes de FSH, six de myopathie des ceintures et cinq de myopathie de Becker a été évalué par des cliniciens britanniques. Au terme des trois mois, **les symptômes de dépression et d'anxiété ont été diminués** ; l'estime de soi et la qualité de vie ont augmenté.

[O'Dowd DN et al. Disabil Rehabil. 2021 Aug.](#)

Un prototype suisse d'orthèse ajustable à base de matière textile

 L'orthèse helvète plaque l'omoplate contre le thorax et améliore ainsi l'amplitude des mouvements d'élévation du bras vers l'avant (+6,2° en moyenne, jusqu'à +21,2°) et sur le côté (+5,8° en moyenne, jusqu'à +10,7°). Elle réduit également la sensation d'effort perçu en soulevant une bouteille pleine, selon les résultats d'un essai clinique mené chez six personnes atteintes de FSH, une de myopathie nécrosante auto-immune et une de calpainopathie.

▪ Deux chercheurs suisse ont mis au point ce dispositif médical, en collaboration avec des personnes concernées et des professionnels de santé. Il se présente comme un mini corset (ou un débardeur très court) qui laisse les bras et les épaules libres. Il est ajustable (sangles réglables) afin de s'adapter à tous. Les femmes et les hommes qui ont participé à l'essai mesuraient entre 1,58m et 1,89m et pesaient entre 49 et 115 kg.

L'orthèse comporte une plaque rigide en regard de l'omoplate, sur lequel elle exerce une pression dont l'intensité est modulable, fonction de l'importance du décollement à corriger. Si son efficacité et sa praticité venaient à se confirmer, **elle pourrait représenter une solution utile aux gestes du quotidien**, tout en étant non invasive et totalement réversible contrairement à l'opération de fixation de l'omoplate proposée en cas de gêne et/ou de douleurs très importantes.

[Georgarakis AM et al. J Neuroeng Rehabil. 2021 Sep.](#)

L'auto-évaluation des symptômes

La FSH se manifeste par différents symptômes, de sévérité variable. L'analyse de ces symptômes identifiés par le patient lui-même est une aide à l'évaluation de son état de santé.

▪ Une étude rétrospective menée entre 2000 et 2017 sur les symptômes rapportés par 87 personnes atteintes de FSH a permis de mettre en évidence ceux qui sont les plus fréquents : douleurs (71%), troubles du sommeil (41%), maux de tête (27%) et altération de l'humeur (24%). **Aucune atteinte au niveau des yeux liée à la FSH n'a été rapportée** dans cette étude.

[Kelly CR et al. Muscle Nerve. 2022 Apr.](#)

Des aides en cas de projet d'enfant

Choisir de faire un enfant lorsqu'on est atteint d'une maladie génétique, et donc potentiellement transmissible, n'est pas une décision évidente. Avec l'amélioration des connaissances sur ces maladies génétiques, la possibilité de réaliser une consultation avant de concevoir un bébé (consultation



préconceptionnelle) ou de bénéficier d'un diagnostic prénatal permet aux futurs parents de répondre à certaines de leurs questions et appréhensions.

Le saviez-vous ?

Le diagnostic prénatal (DPN)

Le diagnostic prénatal (DPN) permet de déterminer pendant la grossesse si l'enfant à naître est porteur d'une anomalie génétique déjà connue chez l'un de ses parents (ou les deux). La loi n'autorise ce diagnostic que dans le cas "d'une affection d'une particulière gravité". L'éventualité d'un DPN doit être anticipée, dans le cadre d'une démarche de conseil génétique, avant une grossesse. Elle se discute au cas par cas, en fonction de la pathologie, d'autant que cette démarche n'est pas sans risque pour le fœtus et qu'elle pose la question de l'interruption de grossesse.

Le DPN repose sur des analyses génétiques effectuées sur de l'ADN extrait d'une biopsie du placenta à partir de 11 semaines d'arrêt des règles (aménorrhée) ou du liquide amniotique à 15-16 semaines d'aménorrhée.

▪ Une équipe a ainsi mené une longue étude sur le recours à une consultation préconceptionnelle et/ou à un diagnostic prénatal dans la FSH en Italie. Pour ce faire, elle s'est appuyée sur les demandes réalisées auprès du Service du conseil génétique associé au Registre national italien de la FSH entre janvier 2008 et décembre 2020.

Au cours de cette période de 13 ans, **60 couples ont fait la demande d'un conseil préconceptionnel pour la FSH** dont les résultats ont permis l'identification de 52 couples avec au moins l'un des futurs parents présentant une réduction *D4Z4*. Vingt-six couples ont choisi d'avoir au moins un enfant, parmi lesquels huit ont demandé un diagnostic prénatal, deux ont eu recours à une fécondation in vitro (FIV) avec recours à un donneur et 16 n'ont pas demandé de diagnostic prénatal ni de FIV.

Sur cette même période, il y a eu **50 diagnostics prénataux réalisés pour 36 couples** dont les huit couples qui avaient préalablement réalisé une consultation préconceptionnelle. Les résultats de ces diagnostics prénataux ont été positifs pour 27 grossesses, 15 ayant été menées jusqu'au terme et 12 n'ayant pas été poursuivies. Il s'agit de la plus longue étude publiée à ce jour sur ce sujet.

Di Feo MF et al. Health Sci Rep. 2022 Apr.

L'imagerie musculaire pour le diagnostic de formes atypiques

L'atteinte musculaire rencontrée dans la myopathie facio-scapulo-humérale (FSH) n'est pas toujours évidente à évaluer pour le médecin du fait de sa grande sélectivité et de son caractère souvent asymétrique.

Le saviez-vous ?

IRM et maladies neuromusculaires

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a commencé à être utilisée dans les myopathies il y a une vingtaine d'années. Des études ont démontré la supériorité de l'IRM par rapport au scanner pour détecter des modifications intramusculaires débutantes. L'IRM permet, notamment, de visualiser et de quantifier le remplacement progressif du tissu musculaire par du tissu graisseux qui survient au cours de l'évolution de ces maladies.

Réaliser une IRM musculaire permet ainsi de repérer la localisation de l'atteinte musculaire (quels muscles sont atteints en premier, lesquels sont les plus atteints, lesquels sont épargnés...) au cours de différentes maladies neuromusculaires.



- Des chercheurs italiens ont mis au point **un algorithme à partir d'imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire** de 187 personnes atteintes de FSH et comparées à celles d'un groupe témoin. L'association d'un muscle trapèze précocement atteint et d'un muscle sous-scapulaire indemne des deux côtés s'avère posséder la meilleure valeur diagnostique.

[Monforte M et al. J Neurol. 2021 Sep](#)



Des recommandations de prise en charge

Un protocole national de diagnostic et de soins

Le saviez-vous ?

Les protocoles nationaux de diagnostic et de soins

L'objectif des Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. Ils permettent ainsi d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Accompagnés d'un argumentaire scientifique et d'une synthèse à destination du médecin traitant, les PNDS sont tous consultables sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) :

WEB www.has-sante.fr/jcms/p_3310328/fr/dystrophie-musculaire-facio-scapulo-humerales



Réalisé par la Filière de santé maladies rares neuromusculaires FILNEMUS, le PNDS de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale est paru en décembre 2021.

Outre **les recommandations de bonnes pratiques et les points clés médicaux**, le PNDS fournit une liste d'adresses et de sites internet utiles (comme ceux de l'AFM-Téléthon ou d'Orphanet), ainsi que les coordonnées des Centres de référence et de compétences des maladies neuromusculaires.

HAS, décembre 2021



Le diagnostic génétique

La FSH1 touche 95% des personnes atteintes de FSH alors que la FSH2 n'en concerne que 5%.

Mise en place du diagnostic génétique de la FSH2 en France

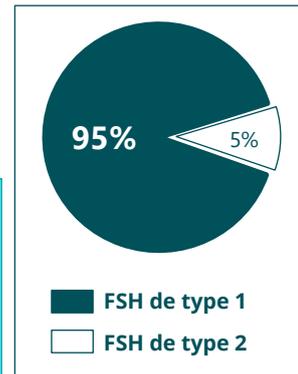
Le saviez-vous ?

Le diagnostic génétique de la FSH en France

Le diagnostic génétique de **la FSH1** s'effectue dans deux laboratoires :

- l'un à Paris (à l'Hôpital Cochin), qui utilise la technique standard *Southern blot*,
- l'autre à Marseille (au CHU de la Timone) qui favorise la technique dite de « peignage moléculaire », plus sensible, consistant à étirer les molécules d'ADN pour mieux y détecter des anomalies génétiques. Un *Southern blot* peut toutefois également être effectué dans certains cas.

Jusqu'à présent, le diagnostic génétique de **la FSH2** n'était réalisé que dans le cadre de travaux de recherche, la complexité des mécanismes moléculaires en cause et celle du mode de transmission du type 2 rendant difficile la gestion des analyses génétiques nécessaires en « routine ».



Devant l'existence de forme clinique de FSH dont le diagnostic moléculaire est « négatif » pour la FSH1, **un protocole d'analyse FSH2 se met en place dans le laboratoire marseillais**. Les dossiers feront l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au sein de la filière FILNEMUS pour valider la demande d'analyse. De même les résultats seront discutés en RCP pour donner une conclusion définitive.

En pratique

- Seule l'exploration de personnes symptomatiques présentant une forte suspicion de myopathie facio-scapulo-humérale pourra être réalisée.
- Aucune demande d'analyse FSH2 ne sera réalisée à titre prédictif chez une personne asymptomatique ni sur un fœtus (pas de diagnostic pré-symptomatique, ni de diagnostic prénatal).

En Chine, près de 1 000 malades diagnostiqués en vingt ans

▪ Une grande étude nationale menée par le site expert (*Fujian Neuromedical Centre*) en charge du diagnostic génétique en Chine de la FSH1 a mis en évidence 997 personnes ayant reçu un diagnostic génétique de FSH1 entre 2001 et 2020. Cela correspond à **une fréquence de 0,75 par million d'habitants**, qui s'avère bien inférieure à celle du Japon (3 à 3,9 par million), de l'Italie (6,1) et des Pays-Bas (120). Elle varie cependant beaucoup sur le territoire chinois, le record revenant à la province de Fujian (7,1).

Dans cette étude, l'âge moyen d'apparition des premiers signes musculaires est de 16 ans, mais il est très variable d'une personne à l'autre, de 1 à 81 ans. Leur suivi montre que 88% d'entre elles ont conservé leur capacité à marcher sur la durée de l'étude.

Wang Z et al. Lancet Reg Health West Pac. 2021 Nov.

Magdinier F. Lancet Reg Health West Pac. 2021 Dec.

Des anomalies dans le gène *SMCHD1* mais pas de FSH2

Des mutations distinctes du gène *SMCHD1* sont responsables d'une forme de FSH2 mais aussi d'un syndrome ultra-rare comportant des anomalies du système olfactif à type d'arhinie, d'hyposplasie nasale ou d'anosmie.

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

WEB www.filnemus.fr

➤➤ [Organisation des soins et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon



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

- Des chercheurs américains ont colligé des données cliniques et génétiques de 11 patients atteints de ce dernier syndrome. Parmi eux, trois avaient un génotype compatible avec une FSH2 (raccourcissement des répétitions *D4Z4*, hypométhylation et présence d'un allèle 4qA permissif). En revanche, **aucun symptôme neuromusculaire** n'a pu être objectivé, preuve s'il en était de la complexité des mécanismes en jeu pour expliquer les variations phénotypiques du gène *SMCHD1*.

[Mohassel P et al. Neurology. 2022 Feb.](#)



Des pistes thérapeutiques pour cibler DUX4

Principales pistes thérapeutiques et candidats-médicaments à l'étude dans la FSH		
<p>Modèle cellulaire</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Des approches dérivées du système CRISPR/Cas9 	<p>Modèle animal</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Plusieurs oligonucléotides antisens • Un micro-ARN naturel nommé miR-675 	<p>À l'essai chez l'homme</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Le losmapimod • Les antioxydants • Le monohydrate de créatine • La testostérone et l'hormone de croissance • Le filgrastim

L'expression anormale du gène *DUX4* dans la FSH fait que la protéine DUX4 est alors produite de façon aberrante. Or cette protéine DUX4 est toxique : en activant anormalement d'autres gènes en cascade, elle entraîne la destruction des cellules musculaires. C'est pourquoi les chercheurs s'attachent à trouver des stratégies thérapeutiques dans le but d'inhiber DUX4.

 **Quelques pistes thérapeutiques visant DUX4 à l'étude :**

- Des approches dérivées du système CRISPR-Cas9 permettent l'inhibition d'un site spécifique de DUX4, son site de polyadénylation, dans un modèle cellulaire de FSH.
- Un oligonucléotide antisens administré par voie sous-cutanée à des souris modèles de FSH inhibe DUX4.
- Un oligonucléotide antisens optimisé réduit l'expression de *DUX4* aussi bien dans les muscles squelettiques que dans le diaphragme d'un modèle de souris FSH.
- Le miR-675 inhibe l'expression du gène *DUX4* et ses conséquences nocives dans des modèles cellulaires de FSH.

Une approche dérivée du système CRISPR/Cas9

▪ Deux équipes de chercheurs, l'une américaine et l'autre néerlandaise, ont utilisé une approche dérivée du système CRISPR/Cas9 pour cibler un élément clé du gène *DUX4* (son signal de polyadénylation) dans des cultures de cellules atteintes de FSH. Dans les deux cas, les chercheurs sont parvenus à **réduire non seulement l'expression de *DUX4* mais aussi des gènes cibles qu'il active.**

[Das S et al. Sci Rep. 2021 June.](#)

[Šikrová D et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2021 June.](#)

Un oligonucléotide antisens administrable en sous-cutané

▪ Des travaux publiés en septembre 2021 font état des résultats obtenus avec un nouvel oligonucléotide antisens administré à des souris modèles de FSH en deux injections sous-cutanées par semaine pendant plusieurs semaines. Au bout de 3 semaines, la surexpression de DUX4 et les perturbations génétiques associées sont diminuées. Après 10 semaines de traitement, les souris sont **capables de courir plus longtemps et leur fatigue musculaire est diminuée.**

Le système CRISPR/Cas9 permet de réaliser des modifications dans le génome (méthode dite de « gene editing » ou édition du génome). Le principe consiste à cibler une séquence d'ADN ou un gène dans une cellule pour le modifier, le réparer, l'enlever...



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

Alors que la plupart des études précédentes reposait sur une injection intramusculaire, dont les effets bénéfiques étaient locaux, cette étude confirme que les oligonucléotides peuvent être administrés par voie sous-cutanée, rejoindre la circulation sanguine (ou circulation systémique) et avoir un effet sur l'ensemble de l'organisme. Les auteurs soulignent toutefois que, pour augmenter l'efficacité du traitement, il reste à améliorer les oligonucléotides pour qu'ils ciblent mieux le muscle et s'assurer qu'ils ne présentent aucune toxicité.

Bouwman LF et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2021 Sept.

Un autre oligonucléotide antisens qui cible également le diaphragme

Une atteinte respiratoire peut être rapportée chez les personnes atteintes de FSH.

- Une équipe britannique avait mis en évidence l'an dernier, dans des souris modèles de FSH, l'efficacité thérapeutique d'un oligonucléotide antisens optimisé pour réduire l'expression de *DUX4* ainsi que des gènes activés par *DUX4*. En plus d'être bénéfique sur les muscles squelettiques, elle a récemment montré que cet oligonucléotide antisens optimisé est également **efficace sur le diaphragme des souris, un muscle fondamental pour la respiration**. La fibrose et la régénération musculaires sont améliorées.

Lu-Nguyen N et al. Hum Gene Ther. 2022 Apr.

Un micro-ARN naturel nommé miR-675

Le saviez-vous ?

Les micro-ARN

De découverte relativement récente, les micro-ARN (miARN) doivent leur nom à leur petite taille. Ils comptent une vingtaine de nucléotides seulement. Ces acides nucléiques fabriqués par les cellules ne sont pas traduits en protéines. En revanche, ils ont la capacité d'empêcher la production de différentes protéines cibles en s'appariant de façon spécifique avec les ARN messagers qui codent leur fabrication. D'où l'idée de les utiliser pour soigner certaines maladies génétiques, par exemple en apportant des miARN de synthèse aux cellules grâce à un vecteur de thérapie génique de type virus adéno-associé (AAV).

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

- Une équipe de chercheurs nord-américains a développé une voie alternative pour traiter la FSH, basée sur un micro-ARN naturel, produit par les cellules. Nommé miR-675, il inhibe l'expression du gène *DUX4* et ses conséquences nocives dans des modèles cellulaires de FSH. **Il protège également les cellules musculaires de souris modèle de FSH** des effets toxiques de l'expression de *DUX4*.

Les chercheurs ont ensuite montré que de petites molécules de nature hormonale (β -estradiol, mélatonine, β -estradiol associé à une forme de progestérone) augmente l'expression de miR-675 dans de jeunes cellules musculaires (myotubes) humaines atteintes de FSH, ce qui entraîne une réduction de l'expression du gène *DUX4* et de la protéine *DUX4*. L'intérêt d'un traitement par une ou plusieurs de ces molécules est son caractère réversible : il suffirait de l'arrêter pour ne plus agir sur miR-675. Pour l'équipe nord-américaine, ces résultats prometteurs devraient pousser à continuer des recherches sur miR-675, mais aussi à identifier d'autres miARN à exploiter pour développer des traitements pour la FSH.

Saad NY et al. Nat Commun. 2021 Dec.



Identifier des marqueurs biologiques de la FSH

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



Parmi les marqueurs biologiques de la FSH identifiés cette année

- Des protéines impliquées dans l'organisation du sarcomère
- Des micro-ARN : le miR-31-5p (dans le muscle) et le miR-206 (dans le muscle et le sang).
- Deux marqueurs biologiques d'imagerie non invasifs, le TIRM (*Turbo Inversion Recovery Magnitude hyperintensity*) et la mesure de la fraction graisseuse.

Des protéines sarcomériques

Le saviez-vous ?

Une équipe de recherche marseillaise soutenue par l'AFM-Téléthon

L'équipe du Dr Frédérique Magdinier appelée « Epigénétique, chromatine et maladies » est localisée dans le laboratoire *Marseille Medical Genetics* au sein du CHU de la Timone (Marseille). Soutenue financièrement par l'AFM-Téléthon, elle travaille entre autres sur la compréhension des mécanismes épigénétiques impliqués dans les maladies et en particulier dans la FSH. Pour modéliser la maladie, elle utilise des cellules souches pluripotentes induites (cellules iPS), qui sont des cellules capables de s'auto-renouveler indéfiniment en culture et de se différencier en n'importe quelles cellules spécialisées de l'organisme, notamment en cellules musculaires.

▪ L'équipe de Frédérique Magdinier a utilisé des cellules souches pluripotentes induites iPS provenant de personnes atteintes de FSH, de syndrome arhinie-microphthalmie de Bosma (un syndrome lié à des anomalies du gène *SMCHD1*, comme chez certaines personnes atteintes de FSH2) ou indemnes de ces maladies, qu'elle a différenciées en fibres musculaires. En utilisant un algorithme appelé MOGAMUN, elle a mis en évidence **132 gènes spécifiques de la FSH**. Ces gènes codent des protéines impliquées principalement dans l'organisation du sarcomère et pourront servir de biomarqueurs de la maladie.

[*Laberthonnière C et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022 Feb.*](#)

Deux micro-ARN

▪ En travaillant avec deux modèles de souris qui récapitulent les principaux symptômes de la FSH, des chercheurs américains ont identifié des micro-ARN dont l'expression est significativement augmentée dans les muscles : **il s'agit de miR-31-5p et miR-206**. Ces deux micro-ARN pourraient servir de marqueurs pour suivre l'évolution de la maladie, et plus particulièrement le miR-206 dont l'expression est également significativement plus élevée dans des échantillons de sang de personnes atteintes de FSH que dans ceux de personnes indemnes de la maladie.

[*Nunes AM et al. Dis Model Mech. 2021 Aug.*](#)

▪ L'équipe de Silvère van der Maarel aux Pays-Bas a mis en évidence deux marqueurs biologiques d'imagerie non invasifs, **le TIRM (pour Turbo**

Un sarcomère est l'élément constitutif de base des myofibrilles, structure cellulaire responsable de la contraction des fibres musculaires. La répétition des sarcomères dessine, tout le long de la myofibrille, une striation régulière, visible au microscope.

Chaque sarcomère est délimité par deux stries (disques) Z et est formé, notamment, par des filaments (myofilaments) protéiques fins (actine) et épais (myosine). La contraction des sarcomères se fait par glissement des myofilaments les uns le long des autres. Il en résulte la contraction des myofibrilles et celle de la cellule musculaire.



Inversion Recovery Magnitude hyperintensity) et la mesure de la fraction grasseuse qui sont associées avec l'expression de DUX4. La mesure de la fraction grasseuse est également corrélée avec l'expression de PAX7. L'identification de tels marqueurs de la maladie pourra être utile lors de mise en place de futurs essais cliniques

Van den Heuvel A et al. Sci Rep. 2022 Jan.

Le rôle de DUX4 à l'étude



DUX4 serait impliqué dans :

- la « nécroptose » des cellules, un mécanisme de mort cellulaire.
- la rétention de protéines à l'intérieur du noyau.

Une toxicité liée à la « nécroptose »

Dans la FSH, l'expression anormale du gène *DUX4* induit une mort cellulaire.

Le saviez-vous ?

Plusieurs types de mort cellulaire

Dans notre organisme, il faut qu'il y ait le bon équilibre entre la multiplication des cellules pour assurer le renouvellement cellulaire et la mort des cellules afin d'éviter un excès ou au contraire un déficit en nombre de cellules. Il existe ainsi plusieurs types de mort cellulaire entraînant la destruction d'une cellule qui serait trop vieille ou endommagée par exemple. Les deux principaux mécanismes sont :

- l'**apoptose** qui est une mort cellulaire physiologique, de manière ordonnée en plusieurs étapes au terme desquelles l'ensemble de la cellule et de son contenu est éliminé sans que les cellules avoisinantes soient endommagées.
- la **nécrose cellulaire** qui est une mort accidentelle des cellules, due à des facteurs extérieurs (manque d'oxygène, intoxication, maladie...). Si la cellule est trop endommagée, elle se nécrose : elle se gorge d'eau au point d'éclater. Cela conduit au déversement du contenu de la cellule dans le milieu environnant, provoquant une inflammation et des lésions des tissus alentours.

- Pour savoir par quel mécanisme DUX4 provoque une mort cellulaire, l'équipe de Julie Dumonceaux à Londres s'est intéressée à la protéine RIPK3, une molécule impliquée dans la nécroptose, une forme de nécrose régulée. Elle a montré dans un modèle cellulaire de FSH que l'expression de DUX4 entraîne **une nécroptose liée à RIPK3**. Chez la souris atteinte de FSH, l'inhibition de RIPK3, et donc de la nécroptose, améliore leurs signes cliniques musculaires et leur poids.

Mariot V et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021 Dec.

Une altération du transport de protéines du noyau au cytoplasme

- En étudiant le rôle de DUX4 dans un modèle cellulaire de FSH, des chercheurs américains ont mis en évidence une diminution du transport de protéines du noyau des cellules jusque dans le cytoplasme, se caractérisant par **l'accumulation de certaines protéines dans le noyau**. De plus, l'expression de DUX4 semble provoquer des cassures de l'ADN double brin.

Masteika IF et al. Biol Open. 2022 Feb

*
* *

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

WEB www.afm-telethon.fr