JUIN 2023

SAVOIR & COMPRENDRE
AVANCÉES DE LA RECHERCHE

AVANCÉES dans la myopathie facio-scapulo-humérale

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

La myopathie facio-scapulo-humérale (FSHD) 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 2023, 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

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR

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

Validation
- Dr Julie Dumonceaux, *University College London*, Londres
- Sylvie Genet, pour le groupe d'intérêt FSHD de l'AFM-Téléthon

Sommaire

À quoi la myopathie facio-scapulo-humérale est-elle due ? 4
Une expression de DUX4 inappropriée 5
Des essais cliniques 6
Quatre phases cliniques 6
Le losmapimod 7
Des résultats précliniques 7
Un essai de phase I 7
Des essais de phase II 7
Un essai de phase III 9
L'AOC 1020 9
Le RO7204239 10
Des antioxydants 10
Le monohydrate de créatine 12
La testostérone et l'hormone de croissance 12
Le filgrastim 12
Des bases de données 14
Un observatoire national 14
Des registres à l'étranger 15
Des études observationnelles 17
Des études observationnelles en cours 17
D'autres pistes thérapeutiques à l'étude 20
Cibler l'expression de *DUX4* 20
Agir en aval de l'activité de DUX4 20
Remplacer le muscle malade avec des cellules souches saines 20
Modifier le génome 21
Améliorer le diagnostic de la FSHD 22
Des interactions moléculaires et cellulaires 23
Un nouveau partenaire moléculaire de DUX4 23
Des interactions entre cellules 23
D'autres résultats d'études cliniques 24
Une grande enquête menée par FSHD Europe 24
Des recommandations pour les troubles du rythme cardiaque 24
Surveiller la qualité de sommeil 24
Une enquête sur la grossesse et l'accouchement 25
L'IRM, un outil pour évaluer la FSHD 25
Une échelle fonctionnelle pour évaluer l'atteinte musculaire du visage 26
Focus sur quelques congrès 26

*
* *

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

96 articles scientifiques

publiés entre mai 2022 et mai 2023

(Source : PubMed)

15 essais cliniques

en cours ou en préparation dans le monde au 31 mai 2023

(Source : ClinicalTrials.gov)

Un nouveau document de l'AFM-Téléthon pour en savoir plus sur la myopathie facio-scapulo-humérale

Le Repères « Ma Maladie » consacré à la FSHD est disponible pour s'informer sur la maladie et avoir des clés pour un meilleur suivi médical, améliorer son quotidien, favoriser son autonomie et même voyager !

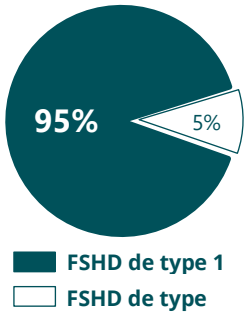
À voir sur www.afm-telethon.fr/Repères

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

*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 myopathie facio-scapulo-humérale (FSHD ou FSH) est une maladie musculaire dite « rare ». Elle touche 5 à 7 personnes sur 100 000.

Deux types de FSHD, la FSHD1 et la FSHD2

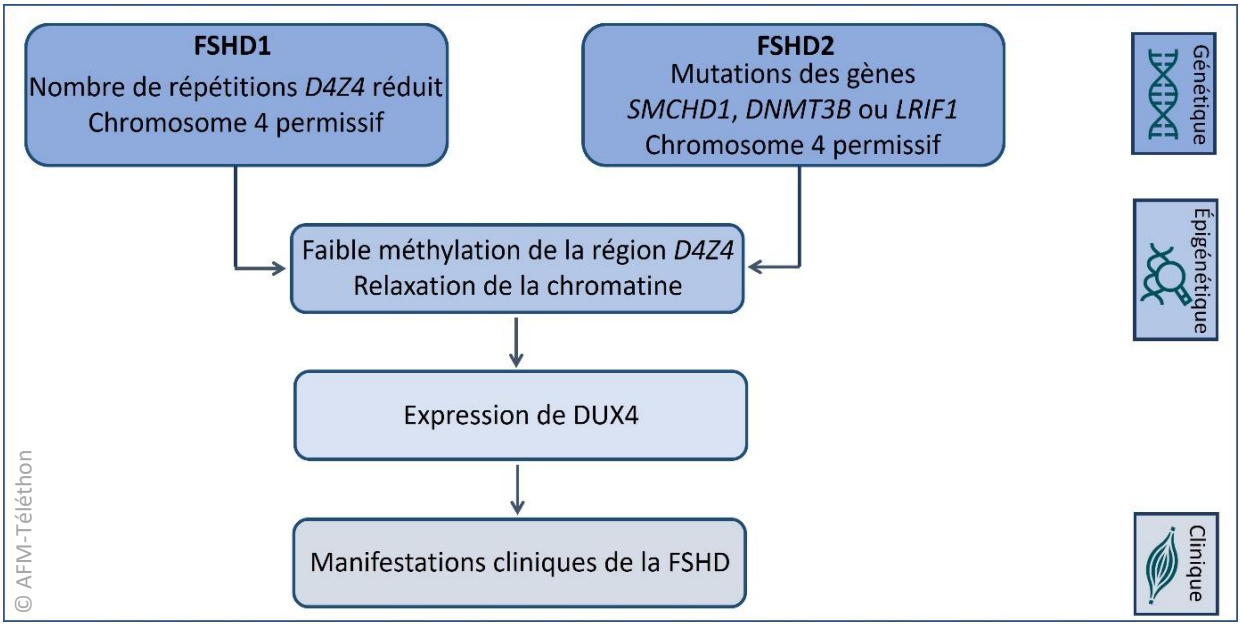


Les données épidémiologiques montrent que les personnes atteintes de FSHD sont atteintes :
*- **en grande majorité de FSHD1**, liée à une diminution du nombre de répétitions D4Z4 (chromosome 4),*
*- **en minorité de FSHD2**, liée à des anomalies dans les gènes* SMCHD1 *(chromosome 18),* DNMT3B *(chromosome 20) ou* LRIF1 *(chromosome 1).*

*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.*

▪ La **FSHD de type 1 (FSHD1)** 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. Le chromosome 4 possède également une autre anomalie génétique : on parle de chromosome 4 permissif.

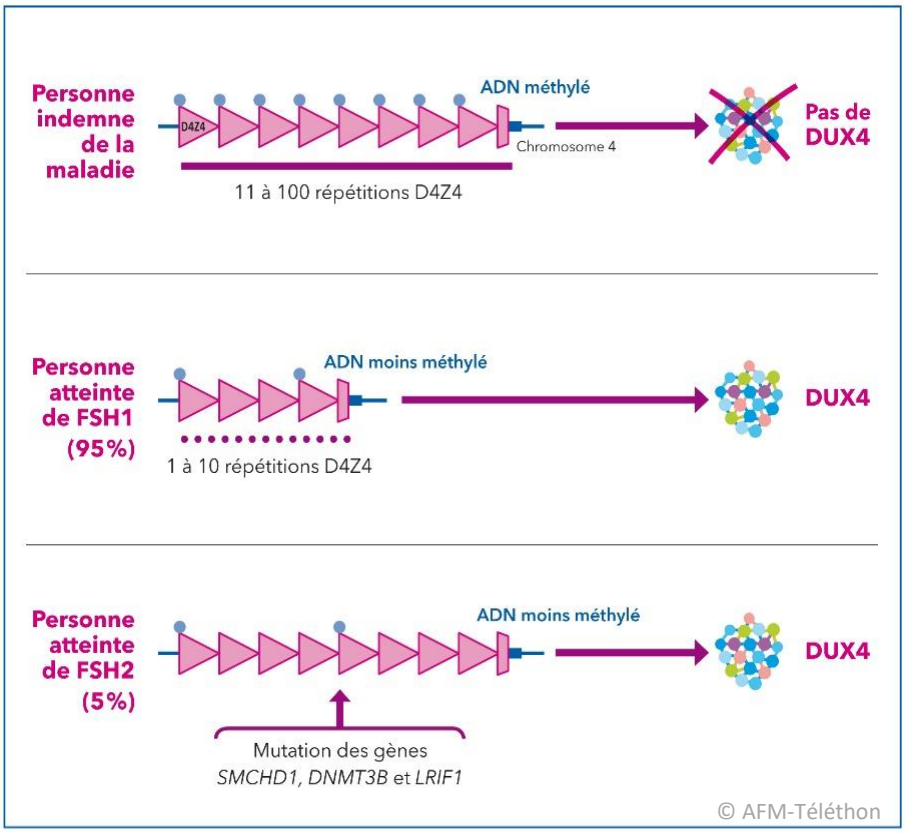
▪ Les personnes atteintes de **FSHD de type 2 (FSHD2)** n'ont pas de diminution du nombre de répétitions *D4Z4* sur le chromosome 4 mais présentent, elles aussi, une relaxation de la chromatine et une hypométhylation de l'ADN dans cette région du chromosome 4.
Cette relaxation de la chromatine est associée chez 85% des personnes atteintes de FSHD2 à des **anomalies dans le gène *SMCHD1***, sur le chromosome 18, et chez un petit nombre de personnes atteintes de FSHD2 sans anomalie du gène *SMCHD1*, à des **anomalies dans le gène *DNMT3B***, sur le chromosome 20 ou, comme cela a été identifié en 2020, à des **anomalies dans le gène *LRIF1***, sur le chromosome 1.
Comme dans la FSHD1, les malades doivent également présenter un chromosome 4 permissif.



Une expression de DUX4 inappropriée

Dans les répétitions *D4Z4*, il existe un gène, le **gène *DUX4***, qui code le facteur de transcription DUX4. Chez les personnes indemnes de la maladie, le gène *DUX4* est inactif.

Dans la FSHD, le gène *DUX4* est anormalement exprimé
Dans les deux types de FSHD, 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 dégradation 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 FSHD. Ces constats ont amené les chercheurs à proposer que *DUX4* serait nécessaire, mais pas suffisant, pour induire une FSHD.

*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.*

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.

Quatre phases cliniques

Le saviez-vous ?

Des essais cliniques en 4 phases

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**

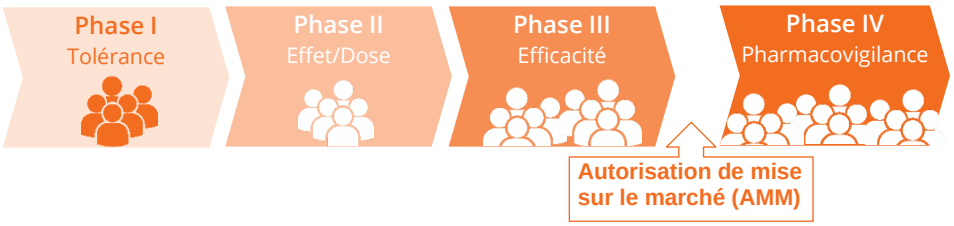
Menée sur un groupe homogène de volontaires atteints de la maladie, la phase II étudie l'innocuité et l'efficacité du produit et va déterminer la dose optimale à utiliser.

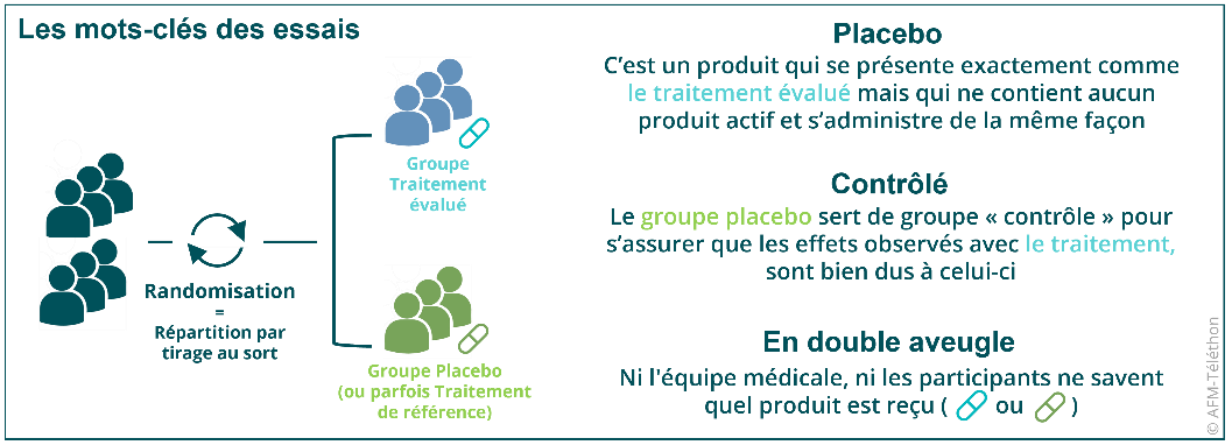
- **Phase III : Efficacité thérapeutique**

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.





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 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 FSHD par les autorités de santé américaines, en mars 2020.

Un médicament orphelin
Un médicament orphelin est un médicament développé pour le traitement d'une maladie dite « orpheline », c'est-à-dire 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. Le but est 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* ont identifié le losmapimod comme un 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 Août.

Un essai de phase I

Phase I
Tolérance

- Fort de ces découvertes, *Fulcrum Therapeutics* a conduit un essai de phase I du losmapimod chez **20 personnes atteintes de FSHD1** 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 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 FSHD, il se montrerait actif dans les muscles : p38 est inhibé dans leurs biopsies musculaires.

Mellion ML et al. Br J Clin Pharmacol. 2021 Avr.

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 FSHD1**, âgées de 18 à 65 ans, dans 4 pays dont la France (CHU de Nice).

▪ Tout participant de l'essai ReDUX4 pouvait intégrer son extension en ouvert, qui évalue la sécurité d'utilisation et l'efficacité du losmapimod à long terme (jusqu'à 5 ans).

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

Des premiers résultats à différents moments

▪ **Après 4 mois de traitement** chez 29 participants, aucune différence significative sur l'expression du gène *DUX4* n'a été montré sous losmapimod ou sous placebo (critère principal de l'essai). En revanche, une analyse de biopsies exprimant fortement *DUX4* au début de l'étude montrerait une réduction significative de cette expression chez les 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 FSHD. 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 à nouveau 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).
Fulcrum Therapeutics. Communiqué de presse du 24 juin 2021.

Phase II
Effet/Dose

Essai ReDUX4 de phase II dans la FSHD1

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

▪ De premiers résultats de la phase d'extension de l'essai semblent montrer que le losmapimod entrainerait une diminution de l'infiltration graisseuse dans les muscles intermédiaires.
Fulcrum Therapeutics. Communiqué de presse du 12 octobre 2022.

Phase II
Effet/Dose

Extension de l'essai ReDUX4, en ouvert dans la FSHD1

En France et à l'étranger

76 participants (18 à 65 ans)

Recrutement terminé

5 ans suivi

Fév. 2020 – Fév. 2025

NCT04264442

▪ Le losmapimod fait également l'objet d'un autre essai de phase II, en ouvert, aux Pays-Bas avec 14 participants atteints de FSHD1, mené par *Fulcrum Therapeutics*.

Essai de phase II du losmapimod dans la FSH1

Phase II
Effet/Dose

Aux Pays-Bas

14 participants (18 à 65 ans)

Recrutement terminé

1 an de suivi

Août 2019 – Janv. 2024

NCT04004000

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 démarrer un essai de phase III.

▪ Cet essai, appelé REACH, en double aveugle, randomisé et contre placebo, doit recruter **230 participants adultes atteints de FSHD1 ou de FSHD2**. Il va évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité du losmapimod sur une période de 48 semaines.

Fulcrum Therapeutics. Communiqué de presse du 5 juillet 2022.

Essai REACH de phase III du losmapimod dans la FSHD1 ou FSHD2

Phase III
Efficacité

En France
et à l'étranger

230 participants (18 à 65 ans)

Recrutement en cours

1 an de suivi

Juin 2022 à Janv. 2026

NCT05397470

L'AOC 1020

Développé par *Avidity Biosciences*, l'AOC 1020 est un petit ARN interférent qui **cible l'ARN messager *DUX4***.

▪ Dans des modèles animaux, une injection intraveineuse unique de l'AOC 1020 a ralenti le développement de leur faiblesse musculaire.

Un médicament à base d'ARN
L'AOC 1020 est un petit ARN dit interférent (siRNA) : il a été créé pour se fixer spécifiquement à un ARN cible, l'ARN du gène *DUX4*, entrainant sa destruction.

▪ L'AOC 1020 bénéficie du statut de **médicament orphelin** dans la FSHD, accordé par les autorités de santé américaines et européennes et de **« *fast track* »**, une procédure qui permet d'accélérer certaines étapes de son développement.

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

- Un essai de phase I/II, l'essai FORTITUDE, est en cours aux États-Unis pour étudier la tolérance, le devenir du médicament dans l'organisme, depuis son absorption jusqu'à son élimination (pharmacocinétique), et l'efficacité de l'AOC 1020 contre placebo dans la FSHD1 et FSHD2.

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Essai FORTITUDE

Aux États-Unis

72 participants (18 à 65 ans)

Recrutement en cours

1 an de suivi

Avr. 2023 – Sept. 2025

NCT05747924

Le RO7204239

Le R07204239 est un candidat-médicament développé par le laboratoire Hoffmann-La Roche pour inhiber la myostatine. Il est testé dans un essai de phase II, l'essai MANOEUVRE, afin d'évaluer ses effets sur le volume musculaire contractile des muscles quadriceps chez des adultes ambulants atteints de FSHD.

Un anti-myostatine
Le R07204239 est un anti-myostatine, c'est-à-dire qu'il bloquercette protéine qui inhibe naturellement la croissance musculaire.

Phase II
Effet/Dose

Essai MANOEUVRE

Aux États-Unis et au Danemark

48 participants (18 à 65 ans)

Recrutement en cours

2 ans et demi de suivi

Fév. 2023 – Déc. 2025

NCT05548556

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 FSHD 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, les résultats de l'équipe montpelliéraine montraient, en cas de FSHD, 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 FSHD.
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 FSHD

En France

200 participants (plus de 7 ans)

Recrutement terminé

3 ans de suivi

Avril 2015 – Mars 2025

NCT02622438

▪ L'évaluation des apports nutritionnels de 74 femmes et 85 hommes atteints de FSHD a mis en évidence un déficit en vitamines et en minéraux malgré une alimentation variée et équilibrée. Les apports alimentaires moyens en zinc et en vitamine C et E se révèlent plus faibles que les apports nutritionnels recommandés quotidiennement. Les apports énergétiques et protéiques quotidiens sont également moins élevés dans la FSHD. Du côté des apports caloriques quotidiens, ils sont plus faibles chez les adultes femmes que hommes. Ces résultats ont été publiés par l'équipe montpellieraine qui travaille depuis quelques années sur le rôle du stress oxydatif et des antioxydants (vitamines, minéraux…) dans la FSHD.
Amzali S et al. Nutrients. 2023 Mars.

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,* a évalué les effets du monohydrate de créatine sur la masse et la force musculaires d'enfants atteints de FSHD.

Phase II
Effet/Dose

Essai du monohydrate de créatine

En Australie

20 participants (5 à 18 ans)

Essai terminé, données en cours d'analyse

3 mois de suivi

Oct. 2017 – Juil. 2022

NCT02948244

La testostérone et l'hormone de croissance

▪ Aux États-Unis, L'Université de Rochester a mené l'essai STARFISH pour évaluer la testostérone associée à l'hormone de croissance chez des hommes atteints de FSHD. Les données sont en cours d'analyse.

Phase I
Tolérance

Essai STARFISH

Aux États-Unis

20 participants (18 à 65 ans)

Essai terminé, données en cours d'analyse

9 mois de suivi

Déc. 2017 – Mars 2022

NCT03123913

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 FSHD mais aussi de dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker.

Essai du filgrastim

Phase I
Tolérance

En Pologne

27 participants (5 à 15 ans)

Recrutement en cours

7 ans de suivi

Mars 2013 – Déc. 2022

NCT02814110

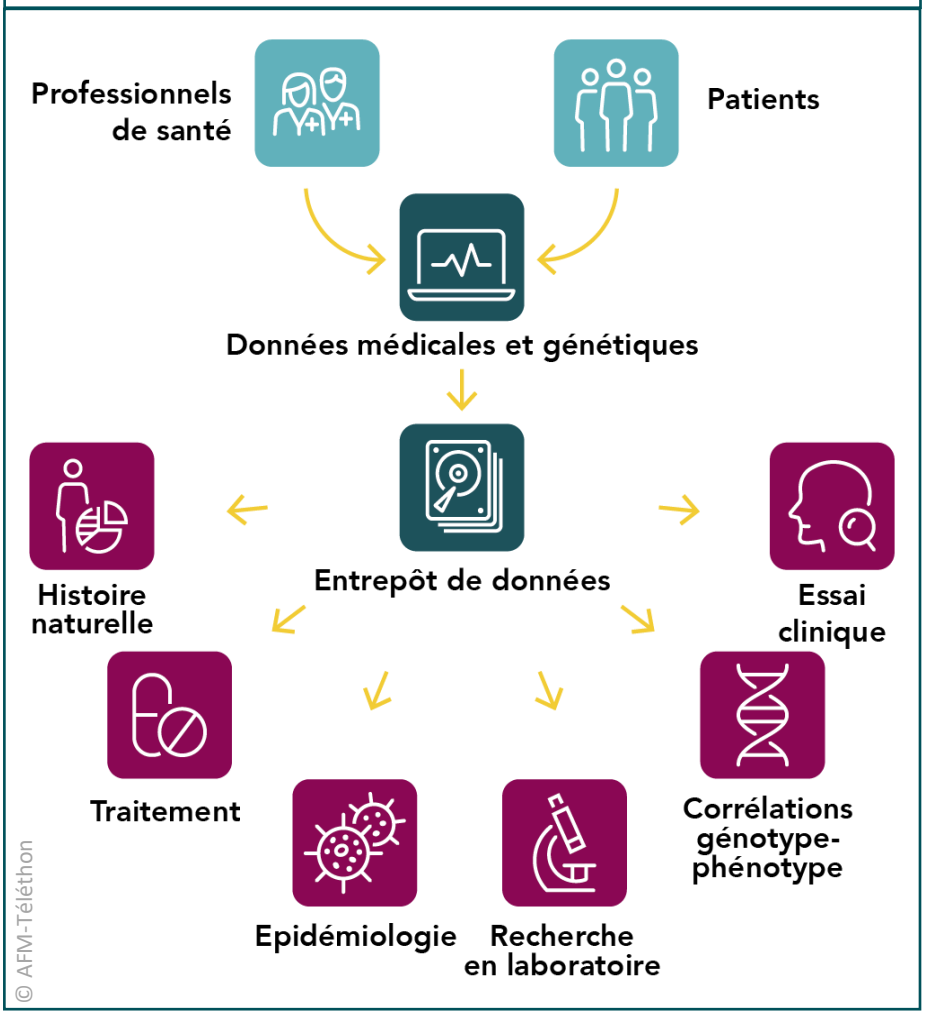
Des bases de données

*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.*

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.

Entrepôt de données
Un entrepôt de données est un recueil de données génétiques 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 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 FSHD afin d'améliorer les connaissances sur la maladie et d'accélérer la mise au point de médicaments.

▪ Cet Observatoire prend en compte aussi bien les contributions des médecins que celles des patients (auto-questionnaire).
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.
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.

▪ Au 20 décembre 2022, l'Observatoire contenait **les données de 1025 adultes** lesquels sont en très grande majorité atteints de FSHD de type 1 (FSHD1). L'objectif d'atteindre 1 000 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.

▪ Le coordinateur de l'Observatoire pour les adultes est le Pr Sabrina Sacconi (Centre de Référence des maladies neuromusculaires et SLA, CHU de Nice - Hôpital Archet 1). 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

1025 adultes au 20 décembre 2022

Des registres à l'étranger

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

Registre national britannique des patients atteints de FSHD

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 FSHD 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 FSHD

En Chine

Créé en Janvier 2001

Recrutement en cours

Objectif : 1000 patients d'ici décembre 2031

NCT04369209

Des études observationnelles

Les études observationnelles permettent de mieux connaitre 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 lors des 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 FSHD (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 huit 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.

▪ 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 (algorithme) de la FSHD. Cet outil de « e-santé » pourrait faciliter le diagnostic de la maladie (formes modérées notamment) et le suivi de sa progression par télémédecine 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 FSHD1.

Étude pilote CYTOKINE-FSHD

En France

30 participants (18 à 75 ans)

Recrutement terminé

21 mois suivi

Janv. 2018 – Mars 2022

NCT04694456

▪ 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 FSHD.

*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 FSHD en imagerie et spectrométrie

Aux États-Unis

75 participants (12 ans et plus)

Recrutement terminé

21 mois de suivi

Mars 2012 – Juin 2023

NCT01671865

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

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

En Turquie

24 participants (18 à 65 ans)

Essai terminé, données en cours d'analyse

Une visite

Nov. 2021 – Août. 2022

NCT05022355

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

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

En Turquie

36 participants (18 à 50 ans)

Essai terminé, données en cours d'analyse

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 FSHD.

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

Étude des facteurs d'instabilité de l'épaule

Au Royaume-Uni

14 participants (18 et plus)

Essai terminé, données en cours d'analyse

Un jour

Mars 2022 – Oct. 2022

NCT05239520

D'autres pistes thérapeutiques à l'étude

Quelques pistes explorées dans la FSHD
- **Un oligonucléotide antisens optimisé VivoPMO-PACS4** pour inhiber le gène *DUX4* dans des souris modèles de FSHD.
- **Les flavones** pour bloquer la toxicité induite par DUX4 dans des modèles cellulaires de FSHD.
- **Une stratégie de thérapie cellulaire** pour remplacer le muscle malade de modèles de souris atteintes de FSHD.
- **Des approches d'édition du génome** pour cibler les gènes *DUX4* ou *SMCHD1*.

Cibler l'expression de *DUX4*

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

Pour contrer l'expression anormale du gène *DUX4*, une équipe anglaise avait mis au point **un oligonucléotide antisens optimisé pour mieux cibler les cellules musculaires, appelé VivoPMO-PACS4,** qui réduit l'expression de *DUX4* ainsi que des gènes activés par la protéine DUX4.

- Dans une nouvelle étude, cette équipe a administré sur le long terme (8 semaines) le VivoPMO-PACS4 à une souris modèle dans laquelle la maladie était déjà installée depuis quelques semaines. L'expression de *DUX4* a été considérablement réduite (de 60%), la masse et la force musculaires ont été augmentée, la fibrose diminuée.
Lu-Nguyen N et al. Biomedicines. 2022 Juil.

Agir en aval de l'activité de DUX4

Les stratégies thérapeutiques développées dans la FSHD ciblent principalement l'expression du gène *DUX4* ou de la protéine qu'il code. Les thérapies visant les mécanismes en aval de l'activité DUX4 ont été moins étudiées.

- En 2019, une équipe américaine avait mis en évidence une accumulation aberrante et toxique d'acide hyaluronique induite par DUX4. Un traitement par un inhibiteur de la synthèse de l'acide hyaluronique n'avait pas eu d'impact direct sur DUX4 dans un modèle cellulaire de FSHD, mais avait permis d'empêcher l'accumulation d'acide hyaluronique, réduisant ainsi la toxicité induite par DUX4.

- Cette même équipe a réalisé un criblage de molécules afin d'isoler celles qui seraient capables de réduire la toxicité induite par DUX4 dans des modèles cellulaires de FSHD. **Cinq composés, des flavones, qui agiraient en aval de l'activité DUX4 pour inhiber la toxicité induite par DUX4,** auraient ainsi été identifiés dans des cultures de cellules atteintes de FSHD.
Cohen J et al. Res Sq [Preprint]. 2023 Fév.

Remplacer le muscle malade avec des cellules souches saines

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

La thérapie cellulaire
La thérapie cellulaire consiste à remplacer des cellules malades par des cellules souches. Dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, la transplantation de cellules souches dans de petits muscles a pour but de favoriser la régénération de ces muscles et d'améliorer leur fonction motrice.

▪ Une nouvelle étude américaine a démontré, dans des souris modèles de FSHD, la faisabilité d'**une stratégie de thérapie cellulaire en remplaçant du muscle malade par des cellules progénitrices dérivées de cellules souches pluripotentes de souris**. Ces cellules sont capables de se différencier en de nombreuses cellules, comme des cellules musculaires.
Les muscles de la patte dans lesquels ont été injectées des cellules souches présentaient une fibrose diminuée et une force de contraction augmentée par rapport à des souris non transplantées.
Azzag K et al. NPJ Regen Med. 2022 Sept.

Modifier le génome

L'édition du génome (ou *gene editing*)
L'expression « édition du génome » désigne un ensemble de techniques utilisées pour modifier les séquences d'ADN qui constituent le génome, telles que les nucléases, les TALENs… Désormais, la plus connue est **le système CRISPR/Cas9** qui vient couper l'ADN à un endroit précis du génome, dans n'importe quelle cellule de manière simple, rapide et efficace. Ainsi, il permet notamment d'inactiver ou corriger un gène défectueux. Depuis sa découverte, le système CRSPR/cas9 a beaucoup évolué et est maintenant aussi utilisé pour modifier précisément une base de l'ADN, sans avoir à couper l'ADN.

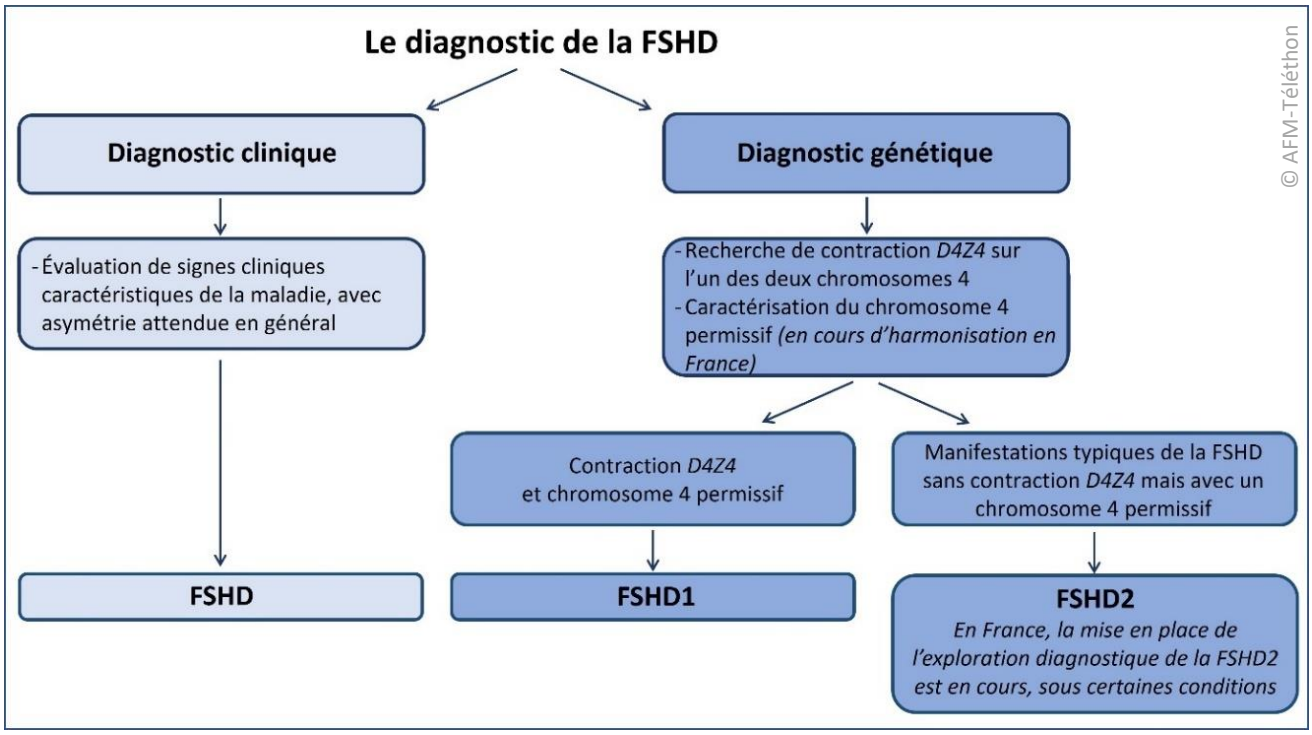
▪ Dans la FSHD, plusieurs équipes utilisent ces approches pour inhiber ou piéger DUX4 à toutes les étapes de sa production, au niveau de l'ADN ou de l'ARN messager comme au niveau de la protéine. D'autres équipes cherchent plutôt à cibler le gène *SMCHD1*. Dans une revue publiée récemment, deux chercheuses font **le point sur l'ensemble de ces stratégies thérapeutique d'édition génomique à l'étude dans la FSHD**, avec les premiers succès mais aussi les challenges liés à leurs développements et leurs utilisations.
Mariot V et al. Front Genome Ed. 2022 Juil.

▪ Lors de la 26ème réunion annuelle de l'*American Society of Gene & Cell Therapy* (ASGCT) qui s'est déroulée du 16 au 20 mai 2023 à Los Angeles (États-Unis), le laboratoire *Epic-Bio* a présenté **des données précliniques de son candidat-médicament, l'EPI-321.** Ce produit repose sur une approche dérivée de CRISPR sans couper l'ADN pour venir cibler la méthylation de la région *D4Z4* et supprimer l'expression de *DUX4*.
Une administration unique d'EPI-321 inhiberait l'expression de *DUX4* et des gènes qu'il active dans des modèles cellulaires dérivés de patients atteints de FSHD, ainsi que dans un modèle murin humanisé de la maladie. D'autres résultats ont mis en évidence, 24 jours après l'injection, une augmentation de 55 % de la survie des cellules musculaires dans ce modèle de souris.
Epic-Bio. Communiqué de presse du 19 mai 2023.

▪ Une autre équipe a présenté lors de cette réunion annuelle ses travaux utilisant **une construction associant un vecteur viral (AAV) à un petit ARN pour venir cibler l'expression de *DUX4* (AAV-shDUX4).** Injectée à des souris modèles de FSHD, ce traitement a entrainé une baisse de l'expression des gènes activés par DUX4 et de ceux impliqués dans la fibrose ainsi qu'une augmentation des niveaux de myostatine.
26ème réunion annuelle de l'American Society of Gene & Cell Therapy (ASGCT). Molecular Therapy. Mai 2023.

Améliorer le diagnostic de la FSHD

Jusqu'à présent, le diagnostic de la FHSD repose sur une évaluation de signes cliniques caractéristiques de la maladie, associée à des paramètres génétiques tels que la recherche de contraction *D4Z4* et la caractérisation du chromosome 4 permissif. Le diagnostic génétique requiert cependant des techniques complexes, comme le peignage moléculaire, une technique créée par une équipe de Marseille qui permet d'étirer les molécules d'ADN pour mieux y détecter les anomalies génétiques.



▪ Afin de compléter ou d'améliorer le diagnostic de cette maladie, une équipe allemande propose d'**utiliser des paramètres épigénétiques basés sur le profil de méthylation de la région *D4Z4***.
En mettant au point une technique qui détermine les niveaux de méthylation des répétitions *D4Z4*, ainsi que de l'unité *D4Z4* la plus distale, elle a ainsi pu distinguer des patients atteints de FSHD de personnes indemnes de la maladie mais aussi des patients atteints de FSHD1 de ceux atteints de FSHD2. Ce nouveau marqueur diagnostique pourrait également être utile pour suivre la sévérité de la maladie, qui s'avère corrélée au niveau de méthylation de *D4Z4*.
Erdmann H et al. Brain. 2023 Avr.

▪ Des chercheurs japonais ont mis au point une nouvelle technologie, basée sur l'emploi de CRISPR/Cas9. Elle a permis de **séquencer de très longs fragments d'ADN génomique, dont les zones répétées *D4Z4*,** et d'étudier, simultanément, le degré d'hypométhylation de ces zones d'intérêt. L'hypométhylation de *D4Z4* et la diminution du nombre d'unités répétées *D4Z4* sont ainsi confirmées dans la FSHD1. Dans la FSHD2, la taille de la région *D4Z4* ne varie pas mais l'hypométhylation y est très importante. Cette technologie pourrait simplifier le diagnostic positif de la FSHD en biologie moléculaire.
Hiramuki Y et al. J Transl Med. 2022 Nov.

Des interactions moléculaires et cellulaires

Un nouveau partenaire moléculaire de DUX4

La protéine DUX4 codée par le gène *DUX4* active en cascade d'autres gènes qui vont être impliqués dans l'inflammation et la destruction des fibres musculaires.

▪ Une équipe italienne, soutenue par l'AFM-Téléthon, avait montré que la production d'un ARN non-codant, DBE-T (pour *D4Z4 binding element-transcript*), était impliquée dans l'expression anormale du gène *DUX4*.
En poursuivant leurs travaux, cette équipe a mis en évidence une interaction directe entre DBE-T et WDR5, une protéine de remodelage de la chromatine. **WDR5** serait recruté au niveau de la région *D4Z4* par DBE-T pour activer l'expression de *DUX4* dans les cellules musculaires. Il pourrait constituer une cible thérapeutique d'intérêt puisque son inhibition dans des cultures de cellules atteintes de FSHD restaure la différenciation musculaire et allonge leur durée de vie.
Mocciaro E et al. Nucleic Acids Res. 2023 Avr.

Des interactions entre cellules

Une équipe franco-russe avait montré que des myoblastes exprimant *DUX4* entrainaient une migration anormale à leurs côtés de cellules souches mésenchymateuses, des cellules qui peuvent se différencier en graisse (adipocytes) et contribuer à la formation de fibrose. Elles pourraient ainsi être impliquées dans la fibrose observée dans la FSHD.
▪ En étudiant plus en détails ces cellules, cette équipe souligne l'importance des interactions entre les myoblastes et les cellules souches mésenchymateuses dans le développement de la FSHD : les myoblastes attirent les cellules souches mésenchymateuses auprès d'elles, stimulent leur multiplication et leur sécrétion de collagène (un composant des tissus conjonctifs et de la fibrose), ce qui empêcherait la fusion des myoblastes et la formation de myotubes, étapes essentielles à la formation de muscle.
Kiseleva E et al. Cell Physiol. 2022 Août.

*Les **myoblastes** sont les cellules précurseurs (cellules souches) des cellules musculaires.*

*Un **myotube** est une cellule musculaire en cours de maturation. Issue de la fusion des plusieurs myoblastes (les cellules souches du muscle). C'est une cellule allongée (en « tube ») qui comporte plusieurs noyaux, comme la fibre musculaire mature qu'il va devenir.*

D'autres résultats d'études cliniques

Une grande enquête menée par FSHD Europe

▪ Une enquête sur les attentes des patients et aidants vis-à-vis de futurs essais cliniques dans la FSHD a été conduite par FSHD Europe, organisation dont l'AFM-Téléthon est membre.
Plus de mille participants (1147 exactement), autant de femmes que d'hommes, âgés de 50 ans en moyenne et provenant de 26 pays européens dont la France ont répondu à cette enquête.

Les principaux résultats

▪ Les répondants sont surtout atteints de FSHD1 (68%), contre 7 % de FSHD2, les autres n'ayant pas de diagnostic génétique, et âgés en moyenne de 50 ans.
▪ Une grande moitié utilisent des aides à la marche ou un fauteuil roulant.
▪ Les premiers symptômes ont débuté pour 40% des participants entre l'âge de 11 et 20 ans, avec un décollement des omoplates (31%) puis une faiblesse des membres inférieurs (22%) puis des membres supérieurs (19%).
▪ Le délai moyen pour poser le diagnostic après l'apparition des premiers symptômes a été de 7,9 ans.
▪ La kinésithérapie, l'ergothérapie, des exercices et des aides à la mobilité sont les moyens les plus utilisés pour améliorer l'état de santé.
▪ Les principaux facteurs de motivation pour participer à un essai clinique sont de pouvoir bénéficier du traitement, d'avoir accès aux résultats de l'essai et de fournir, collectivement, des bénéfices aux patients atteints de FSHD.
▪ Par contre, la distance et l'accessibilité du centre investigateur de l'essai ainsi que la crainte d'avoir des effets secondaires sont des freins à une participation à un essai clinique.
▪ Les patients soulignent également l'importance d'avoir des informations claires tout au long de leur participation à l'essai clinique ainsi qu'un retour sur les résultats de cet essai.
Ces données pourront aider à favoriser l'implication des patients atteints de FSHD dans de futurs essais cliniques.
FSHD European patient survey report. 2022.

Des recommandations pour les troubles du rythme cardiaque

▪ Des spécialistes internationaux de pathologie neuromusculaire associés à des cardiologues ont établi des recommandations pratiques pour évaluer et prendre en charge les troubles du rythme cardiaque rencontrés dans les maladies telles que la myopathie facio-scapulo-humérale.
Les conclusions du document sont le fruit d'une analyse de la littérature sur le sujet, mais aussi d'échanges sur les pratiques et expertise des spécialistes du domaine. Les auteurs insistent sur la nécessité d'une décision partagée entre le clinicien référent, le patient et sa famille, surtout quand il s'agit de traitements invasifs, et sur la fréquente dissociation entre symptômes moteurs et symptômes cardiaques d'où la nécessité d'une surveillance rythmique systématique, à intervalles réguliers.
Groh WJ et al. Heart Rhythm. 2022 Avr.

Surveiller la qualité de sommeil

Jusqu'à présent, peu de travaux se sont intéressés au sommeil dans la FSHD.
▪ Une équipe américaine a mené une enquête sur le sujet auprès de 690 personnes atteintes de FSHD, de 12 à 74 ans. Il en ressort que deux tiers

d'entre elles souffrent d'une qualité de sommeil altérée, indépendamment de l'âge et du sexe mais principalement liée aux douleurs nocturnes, et 15% de somnolence diurne excessive. Cette équipe suggère une surveillance de la qualité du sommeil des patients atteints de FSHD par leur médecin.
Hoffmann HM et al. Muscle Nerve. 2022 Oct.

Une enquête sur la grossesse et l'accouchement

La grande majorité des grossesses se passent bien chez les femmes atteintes de maladies neuromusculaires. Cependant, certaines complications peuvent survenir.

▪ Une étude internationale parue en décembre 2022 a analysé les expériences de grossesse et d'accouchement de 305 femmes atteintes de maladies neuromusculaires, collectées via des questionnaires en ligne, totalisant 721 grossesses. Parmi les 26 maladies neuromusculaires concernées, la FSHD concernait 42% de ces femmes.
Les résultats de cette enquête mettent en évidence 21% des grossesses interrompues par une fausse-couche et 8% interrompues volontairement. Parmi les grossesses menées à terme, 38% ont donné lieu à une césarienne et 19% à un accouchement assisté par voie basse, des moyennes significativement plus élevées que celles de la population générale.
Une détérioration de la force musculaire a été enregistrée durant 43% des grossesses, un risque significativement plus élevé chez les femmes symptomatiques au début de leur grossesse. Après l'accouchement, 23% des femmes indiquent n'avoir jamais retrouvé leur état de santé antérieur ; *a contrario*, la majorité des participantes avaient récupéré complétement après trois mois, y compris 75% des femmes ayant perdu la marche avant leur grossesse. Si l'allaitement a été possible (parfois avec aides techniques) pour les 52% de femmes l'ayant envisagé, une femme sur cinq a dû y renoncer (fatigue, douleur, absence de lait...).
Les auteurs recommandent d'envisager un suivi périnatal, une évaluation obstétrique spécialisée et une consultation en ergothérapie avant et après l'accouchement.
Ursula Moore et al. Neuromuscul Disord. 2022 Déc.

L'IRM, un outil pour évaluer la FSHD

L'imagerie par résonance magnétique (IRM)
L'IRM est une technique d'imagerie médicale utile pour explorer les muscles. Elle permet par exemple de quantifier le degré d'infiltration graisseuse dans les muscles (lorsque les cellules musculaires sont détruites, elles sont remplacées par des cellules graisseuses).

▪ Un consortium international de chercheurs a mis au point des techniques et algorithmes novateurs pour étudier la dégénérescence musculaire chez 17 adultes atteints de FSHD. Ceux-ci ont ainsi passé une imagerie musculaire corps entier à plusieurs semaines d'intervalle. Les chercheurs ont retenu comme critères pertinents d'évaluation le volume d'infiltration graisseuse (MFI), la fraction de graisse musculaire (MFF), le tout comparé à des items de gravité clinique. Ce type d'imagerie pourrait s'avérer être un biomarqueur d'intérêt pour suivre l'évolution de la maladie mais aussi dans le cadre de futurs essais cliniques.
Mellion ML et al. Neurology. 2022 Juin.

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

▪ Une équipe américaine a réalisé des IRM des membres inférieurs ainsi que des biopsies musculaires dans les muscles tibiaux antérieurs (dans la partie avant de la jambe) chez 34 personnes atteintes de FSHD. Les résultats montreraient une tendance à une forte association entre les données des IRM, l'expression des gènes régulés par DUX4 dans les biopsies et l'activité de la maladie.
Wong CJ et al. bioRxiv [Preprint]. 2023 Fév.

Une échelle fonctionnelle pour évaluer l'atteinte musculaire du visage

L'atteinte des muscles du visage fait partie de la description classique de la FSHD, notamment au niveau des yeux et de la bouche.

▪ Des chercheurs néerlandais ont mis au point une nouvelle échelle afin d'en apprécier l'importance et le retentissement fonctionnel. Un travail préparatoire avec les patients eux-mêmes, concernant leur vécu de la maladie dans cette région du corps, a permis de mettre au point et d'améliorer l'échelle. Une nouvelle approche dérivée de la méthode Rasch a été utilisée et a permis un important gain de temps pour l'analyse. Le score fonctionnel ainsi mesuré pourrait être utilisé dans le cadre du suivi médical ou d'essais cliniques.
Mul K et al. Disabil Rehabil. 2022 Mai.

Focus sur quelques congrès

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

La FSHD au cœur d'ateliers de travail ou congrès

▪ **L'ENMC** a organisé deux ateliers, l'un sur l'imagerie musculaire dans la FSHD en vue de préparer de futurs essais cliniques (22-24 avril 2022), l'autre sur le diagnostic génétique, la classification clinique, les outils de mesure et les biomarqueurs pour la mise en place de futurs essais cliniques dans la FSHD (30 septembre-2 octobre 2022). Ces deux ateliers ont été menés à l'initiative d'un réseau européen d'essais cliniques dans la FSHD créé afin de mettre en relation les experts européens de la FSHD et de faciliter la mise en place d'essais cliniques, de rendre plus accessibles les futurs traitements…
Monforte M et al. Neuromuscul Disord. 2023 Janv.
Montagnese F et al. Neuromuscul Disord. 2023 Mai.

▪ Le ***2022 FSHD International Research Congress***, organisé par *la FSHD Society* les 16 et 17 juin 2022 aux États-Unis, a permis de faire le point sur les connaissances sur la maladie et les stratégies thérapeutiques à l'étude. **L'édition 2023** s'est tenue les 15 et 16 juin à Milan (Italie) pour échanger sur les essais cliniques, la recherche et la génétique, la forme infantile…
Leung DG et al. Neuromuscul Disord. 2023 Fév.

▪ À l'occasion de **Myology 2022,** organisé par l'AFM-Téléthon du 12 au 16 septembre à Nice, une session a été consacrée à la FSHD, sur les réponses inflammatoires, les cellules souches pluripotentes induites et l'hétérogénéité clinique et génétique.

*
* *

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