

JUIN 2024

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



Avancées 2024 dans la myopathie facio- scapulo-humérale



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant la myopathie facio-scapulo-humérale (FSHD ou FSH) : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

AFMTELETHON
INNOVER POUR GUERIR





3

Faits marquants de ces 12 derniers mois

Le losmapimod
continue son développement



En préclinique, il réduit l'expression du gène *DUX4*.



Phase I : produit bien toléré.

Phase II (essai RedUX4) : pas d'effet sur l'expression dans le muscle des gènes régulés par *DUX4* mais il ralentirait l'évolution de la FSHD1 sur 1 an.



Phase d'extension de ReDUX4 : en cours pour évaluer ses effets sur 5 ans.

Phase III (essai REACH) : en cours sur 1 an chez 260 adultes atteints de FSHD1 ou FSHD2.



Un laboratoire de dimension internationale, Sanofi, a obtenu les droits pour sa future commercialisation en dehors des États-Unis.

L'Observatoire français
la collecte des données se poursuit



1264 patients inclus

41 centres investigateurs participants

2 publications scientifiques

8 projets satellites

Financé par l'AFMTELETHON 

www.fshd.fr

Un nombre croissant de désignation par les autorités de santé américaines (FDA) de **médicaments orphelins**



Candidats-médicaments avec le statut de médicaments orphelins, dans le but de faciliter les étapes de leur développement, dont



Nouvelles désignations obtenues en 2023 pour l'AOC 1020 et EPI-321.



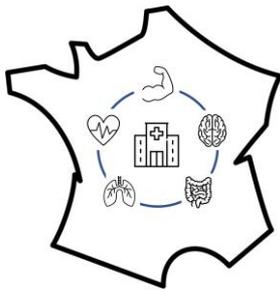
La myopathie facio-scapulo-humérale **FSHD**

Maladie musculaire (myopathie) d'origine génétique, elle se caractérise notamment par une diminution du volume des muscles (atrophie) et une faiblesse musculaire qui commencent généralement dans le haut du corps pour ensuite atteindre ensuite le tronc, le ventre, les jambes...

Principaux symptômes

-  **Des signes musculaires** possibles : au niveau du visage (facio), des épaules (scapulo), des bras (humérale), de l'abdomen, du thorax, des jambes, des muscles dits « releveurs » du pied qui permettent de soulever les orteils...
-  **Des signes non musculaires** possibles : problème d'audition, de vascularisation de la rétine, douleurs chroniques, fatigue importante...
-  Des atteintes souvent **asymétriques**, extrêmement variables d'une personne à l'autre, y compris au sein d'une même famille.

Traitements

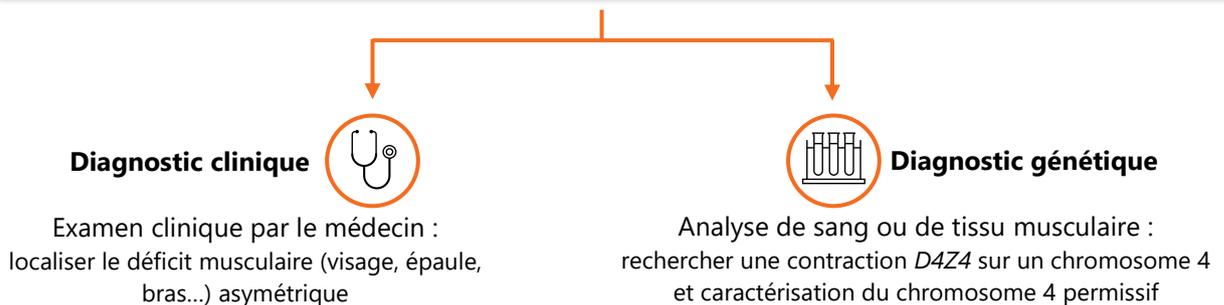


- Traiter les différents symptômes, notamment orthopédiques, avec **une prise en charge pluridisciplinaire** dans les Centres de référence ou de compétences.
- Prévenir les éventuelles complications.
- Améliorer la qualité de vie.



Une activité sportive (marche, natation, vélo...) modérée et régulière contribue à améliorer le bien-être et à réduire l'état de fatigue.

Diagnostic



Quelques chiffres



4,5 personnes atteintes de FSHD sur 100 000



114 articles scientifiques publiés entre mai 2023 et mai 2024 (PubMed)

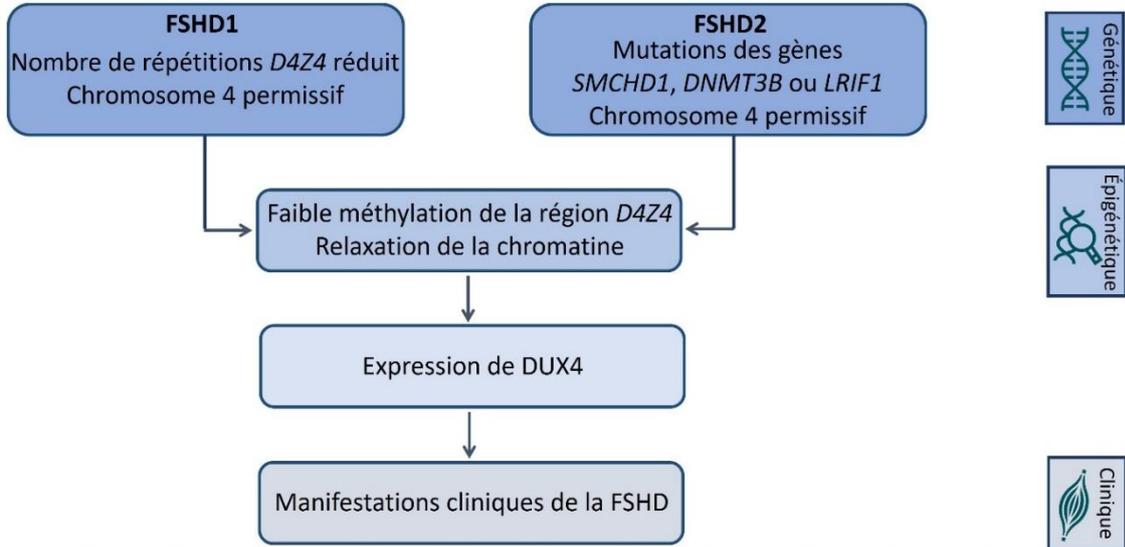


26 essais cliniques dont 8 en France (ClinicalTrials.gov au 31/05/24)

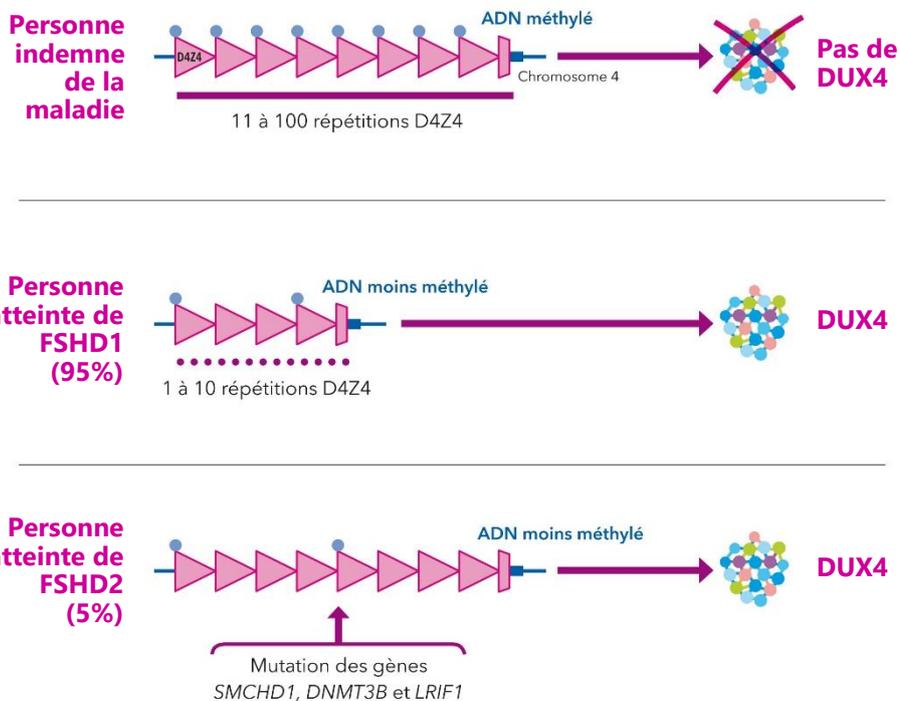


FSHD1 et FSHD2

On distingue deux types de FSHD, similaires sur le plan clinique mais **différentes sur le plan génétique**.



- Dans la FSHD1 et la FSHD2, **le gène *DUX4* est anormalement exprimé** dans les muscles.
- Il code la protéine *DUX4* qui participe, en activant d'autres gènes en cascade, à l'inflammation et la destruction des fibres musculaires.



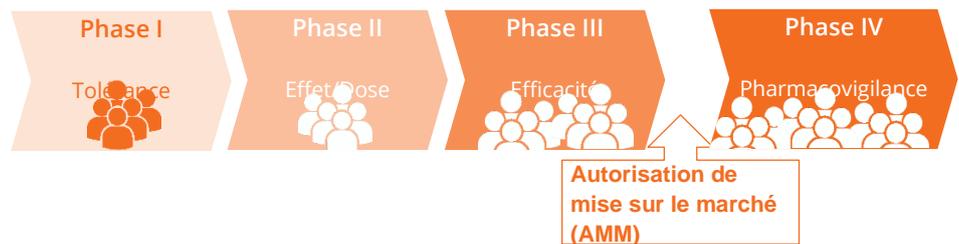
Pour en savoir plus sur la FSHD
www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/myopathie-facio-scapulo-humerales
www.afm-telethon.fr/Repères : Un Repère « Ma Maladie » consacré à la FSHD



Des essais cliniques

Les essais cliniques consistent à évaluer un traitement potentiel (candidat-médicament, dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie. Il est alors testé au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases (I, II, III, IV) qui vont donner des réponses spécifiques sur le produit : est-il bien toléré ? Quelle est la dose optimale ? Est-il efficace et sur quels critères (marche, fonctions motrices, respiration...). Après la mise sur le marché, le produit désormais utilisé en vie réelle continue d'être surveillé afin d'affiner les connaissances et d'identifier tout effet secondaire inattendu ou grave qui pourrait survenir.

www.afm-telathon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-essais-cliniques-en-pratique



Le losmapimod



Disponible sous forme de comprimés, le losmapimod inhibe une enzyme, la MAP-kinase p38 (MAP-kinase pour *Mitogen-Activated Protéine Kinase*), un régulateur de l'expression de la protéine DUX4. Développé par le laboratoire *Fulcrum Therapeutics*, il réduit l'expression du gène *DUX4* dans des modèles expérimentaux de la maladie.



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 dans ces pathologies mais il a été bien toléré.
- Le losmapimod a été désigné médicament orphelin dans la FSHD par les autorités de santé américaines, en 2020.



Un médicament orphelin

Il s'agit d'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.

Un essai de phase I

▪ Un essai de phase I a été mené chez **20 personnes atteintes de FSHD1** et 10 volontaires indemnes de cette maladie pour tester deux doses du losmapimod (7,5 ou 15 mg/jour) prises par voie orale deux fois par jour pendant 14 jours, comparées à un placebo pour certains participants. Le produit a été bien toléré.

Phase I
Tolérance

Deux essais de phase II

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

Phase II
Effet/Dose

▪ Son objectif était 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).



Résultats publiés de l'essai ReDUX4

▪ Après 12 mois de traitement, le losmapimod, en comparaison du placebo, semble ralentir l'évolution de la maladie. Il ralentirait notamment le remplacement des cellules musculaires par du tissu graisseux dans certains muscles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

▪ Les mesures des résultats de santé rapportés par les patients montrent des améliorations significatives sous losmapimod.

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

[Tawil R et al. Lancet Neurol. 2024](#)

▪ Tout participant de l'essai ReDUX4 peut intégrer son extension en ouvert, qui évalue la sécurité d'utilisation et l'efficacité du losmapimod à plus 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.

Extension de l'essai ReDUX4



France et
étranger



76
(18 à 65 ans)



Recrutement
terminé



Fév. 2020 – Janv. 2026
5 ans de suivi

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 FSHD1**, mené par *Fulcrum Therapeutics*.

Phase II
Effet/Dose

Essai du losmapimod dans la FSHD1



Pays-Bas



14
(18 à 65 ans)



Recrutement
terminé



Août 2019 – Janv. 2026
1 an de suivi

NCT04004000

Un essai de phase III

Sur la base des résultats positifs obtenus lors de l'essai ReDUX4 de phase II du losmapimod, un essai de phase III est en cours. Cet essai, appelé REACH, en double aveugle, randomisé et contre placebo, a terminé son recrutement de **260 participants adultes atteints de FSHD1 ou de FSHD2**. Il évalue la sécurité d'utilisation et l'efficacité du losmapimod pendant 48 semaines.

Fulcrum Therapeutics. Communiqué de presse du 8 mai 2024

Phase III
Efficacité

Essai REACH



France et
étranger



260
(18 à 65 ans)



Recrutement
terminé



Juin 2022 – Janv. 2026
1 an de suivi

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 candidat-médicament à base d'ARN

L'AOC 1020 est un petit ARN interférent (siRNA) associé à un anticorps qui se lie à un récepteur à la surface des cellules musculaires (le récepteur de la transferrine TfR1) afin de faciliter son entrée dans ces cellules. Ensuite, il se fixe spécifiquement à un ARN cible, l'ARN du gène *DUX4*, pour entraîner 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.

- 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 chez **72 personnes atteintes de FSHD1 ou FSHD2**.

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



Essai FORTITUDE



États-Unis



72
(18 à 65 ans)



Recrutement
en cours



Avril 2023 – Sept. 2025
1 an de suivi

NCT05747924

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

- Des premiers résultats dévoilés lors du Congrès 2024 de la *FSHD Society* montrent que le produit a été bien toléré. De plus, l'AOC 1020 semble diminuer l'expression des gènes régulés par DUX4 et améliorer la force musculaire.

L'ARO-DUX4



Un autre candidat-médicament sous la forme d'un ARN interférent, l'ARO-DUX4, vise également à inhiber DUX4. Un traitement par ARO-DUX4 de souris modèles de FSHD a diminué l'expression des ARN messenger *DUX4* ainsi que celles de gènes cibles de DUX4. Le poids, l'atrophie musculaire, la dysfonction musculaire de ces souris ont également été améliorés.

- Démarré en Nouvelle Zélande en février 2024 par le promoteur *Arrowhead Pharmaceuticals*, un essai est en cours pour évaluer les effets de l'ARO-DUX4 chez **52 adultes atteints de FSHD1**. Dans la première partie de l'essai, les participants reçoivent une dose unique du produit ou le placebo. Dans la deuxième partie, les participants prennent deux ou quatre doses du produit (ou le placebo).

Essai de l'ARO-DUX4 dans la FSHD1



Étranger



52
(18 à 70 ans)



Recrutement
en cours



Fév. 2024 – Juin 2025
1 an de suivi

NCT06131983

Phase I
Tolérance

Le R07204239



Le R07204239 est un candidat-médicament développé par le laboratoire *Hoffmann-La Roche* pour inhiber la myostatine.



Un anti-myostatine

Le R07204239 est un anti-myostatine, c'est-à-dire qu'il bloque la myostatine (un inhibiteur naturel de la croissance musculaire), dans le but d'augmenter la masse musculaire.

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 **48 adultes ambulants atteints de FSHD1 et FSHD2**.

Essai MANOEUVRE



Étranger



48
(18 à 65 ans)



Recrutement
terminé



Fév. 2023 – Oct. 2026
2 ans de suivi

NCT05548556

Phase II
Effet/Dose



Des antioxydants



▪ En 2012, une équipe du CHU de Montpellier avait mis en évidence dans la 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).



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.

▪ Un **premier essai clinique** avait été conduit pour évaluer les effets d'une association d'antioxydants (vitamine C, vitamine E, zinc et sélénium) contre placebo, chez 53 personnes atteintes de FSHD.

▪ En 2014, il a montré, après quatre mois de traitement, une réduction du stress oxydatif. De plus, une amélioration de l'endurance et de la force de contraction volontaire maximale du quadriceps (muscle de la cuisse) a été rapportée sous antioxydants. En revanche, aucune différence statistiquement significative pour la distance de marche parcourue en 2 minutes n'a été observée entre le groupe traité et celui sous placebo.

▪ En 2024, de nouveaux résultats concernant 10 patients sous antioxydants et 10 sous placebo ont été publiés. Ils ont mis en évidence une amélioration des volumes, de la qualité et de la force musculaires et une réduction du stress oxydatif sous antioxydants.

Wilson VD et al. Free Radic Biol Med. 2024

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

▪ Un **deuxième essai clinique**, en ouvert, d'une durée de 3 ans, mené par l'équipe montpelliéraine est en cours auprès de 200 personnes atteintes de FSHD. 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 **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...).*

Soins de routine dans la FSHD



France



200
(plus de 7 ans)



Recrutement
en cours



Avril 2015 – Mars 2025
3 ans de suivi

NCT02622438

Le satralizumab



▪ Une première étude menée sur des échantillons de sang de 100 adultes atteints de FSHD1 a mis en évidence une inflammation chronique, avec une hausse du taux de cytokines inflammatoires et une baisse de celui des cytokines anti-inflammatoires. Parmi ces cytokines figurent l'interleukine 6 (IL6), comme un biomarqueur potentiel de l'activité de la maladie.



- S'appuyant sur ces données, le CHU de Nice a démarré en janvier 2024 un nouvel essai pour évaluer les effets du satralizumab, un anticorps dirigé contre l'IL-6, pour **réduire l'inflammation**.

Essai REINFORCE

			
France et Canada	40 (18 à 65 ans)	Recrutement en cours	Janv. 2024 – Janv. 2027 2 ans de suivi

NCT06222827

Phase II
Effet/Dose

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 Children's Research Institute*, a évalué les effets du monohydrate de créatine sur la masse et la force musculaires d'enfants atteints de FSHD. Les données sont en cours d'analyse.

Essai du monohydrate de créatine

			
Australie	11 (5 à 18 ans)	Analyse en cours	Oct. 2017 – Juil. 2022 3 mois de suivi

NCT02948244

Phase II
Effet/Dose

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.

Essai STARFISH

			
États-Unis	20 (18 à 65 ans)	Analyse en cours	Déc. 2017 – Mars 2022 9 mois de suivi

NCT03123913

Phase I
Tolérance

Le filgrastim

- En Pologne, un essai de phase I est en cours de recrutement pour évaluer les effets du filgrastim qui est un dérivé du 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 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 a concerné des enfants et adolescents atteints de FSHD mais aussi de dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker.

Phase I
Tolérance

Essai du filgrastim



Pologne



27
(5 à 15 ans)



Analyse en
cours



Mars. 2013 – Déc. 2022
7 ans de suivi

NCT02814110



En France, des études observationnelles en cours

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...

- 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



États-Unis



160
(18 à 75 ans)



**Recrutement
terminé**



Mars 2018 – Mars 2023
2 ans de suivi

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 ainsi 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



France



100
(18 à 75 ans)



**Recrutement
terminé**



Sept. 2019 – Sept. 2025
2 ans de suivi

NCT04038138

- **L'étude ADVANCED** est en cours également avec le CHU de Nice pour valider des outils d'évaluation adaptés aux patients atteints de FSHD non marchants afin de préparer l'arrivée des futurs essais cliniques.

Étude ADVANCED



France



30
(18 ans et plus)



**Recrutement
en cours**



Avr. 2023 – Avr. 2027
2 ans de suivi

NCT05453461



- **L'étude PROGRESS-FSHD** étudie la faisabilité de l'évaluation à distance des malades à l'aide d'outils adaptés grâce à l'utilisation d'une application de téléphone mobile, appelée « myFSHD ». Celle-ci est à utiliser à domicile et à l'hôpital, avec des questionnaires à remplir par le participant sur la fatigue, la douleur, l'activité physique, le sommeil, la qualité de vie et le poids socio-économique de la maladie ainsi qu'une vidéo des scores et des échelles validées. Le suivi de cette étude se déroule à Paris, Lille et Nice.

Étude PROGRESS-FSHD

				NCT05453461
France	70 (18 à 75 ans)	Recrutement en cours	Mai 2023 – Mars 2025 2 ans de suivi	

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.

- Pour mieux comprendre l'histoire naturelle de la myopathie facio-scapulo-humérale de type 2 (FSHD2), valider des outils d'évaluation de sa progression et de biomarqueurs inflammatoires sanguins, **l'étude INSIGHT FSHD2** se déroule à Paris et à Nice. Aucun candidat-médicament n'est évalué dans cette étude d'histoire naturelle mais plusieurs examens médicaux sont effectués (prise de sang, tests musculaires et fonctionnels, imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire, évaluation de la fonction respiratoire, auto-questionnaires...).

Étude INSIGHT FSHD2

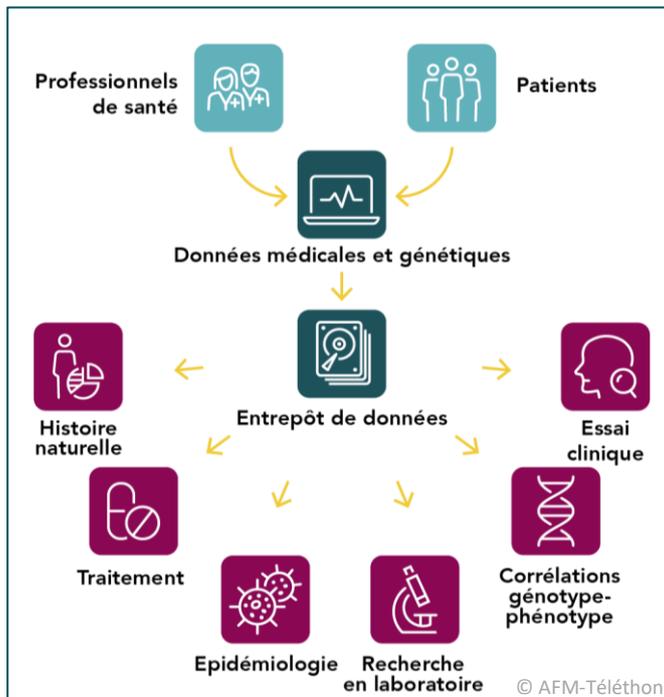
				NCT06079567
France	50 (18 à 75 ans)	Recrutement en cours	Oct. 2023 – Avr. 2026 1 an de suivi	



Des bases de données

Les bases de données et Observatoire 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.

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 des **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.

L'Observatoire national français des patients atteints de DMFSH



France



1 264 patients en mars 2024



Recrutement en cours



Créé en Juin 2013



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.



Résultats au 1^{er} mars 2024

▪ L'Observatoire contient **les données de 1264 patients** 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.

▪ Au total, **41 centres** participent à l'Observatoire.

 www.fshd.fr

D'autres registres à l'étranger

▪ D'autres pays comme le Royaume-Uni, les États-Unis, la Chine... ont également développé des registres nationaux sur la FSHD.

▪ S'appuyant sur le registre des Pays-Bas créé en 2015, une équipe néerlandaise a analysé les données de 373 participants qui ont répondu à une enquête de suivi jusqu'à six ans. Il en ressort que la fatigue et la faiblesse musculaire sont les symptômes les plus fréquemment rapportés. Une douleur au niveau de la tête et des épaules est souvent ressentie également.

[Kools J et al. Neuromuscul Disord. 2023](#)



D'autres pistes thérapeutiques à l'étude

Différentes pistes de traitements sont évaluées, tant pour agir sur les mécanismes moléculaires en cause dans la maladie (expression de DUX4 ou des gènes activés en aval...) que sur l'épigénétique ou l'organisation des muscles. Elles sont d'abord testées en préclinique, dans des modèles cellulaires ou animaux.



La recherche préclinique, une étape incontournable

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

Au cours de la phase préclinique du développement d'un candidat-médicament, les chercheurs étudient la pharmacologie, la pharmacocinétique et la toxicologie de la molécule : mécanismes d'action, propriétés physico-chimiques, devenir du composé dans l'organisme, organes ciblés, toxicité... La recherche préclinique permet ainsi de déterminer une première estimation de la dose, sans effet toxique, que l'on pourra administrer chez l'homme.

Ces données sont indispensables à la constitution du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du futur médicament auprès des agences réglementaires.

Cibler l'expression de DUX4



Le gène DUX4 code une protéine toxique

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 entraîne une série de réactions à l'origine de la destruction et de l'inflammation des fibres musculaires.

C'est pourquoi les chercheurs s'attachent à trouver des stratégies thérapeutiques dans le but d'inhiber DUX4.

- Une équipe japonaise a mis au point un oligonucléotide antisens, **MT-DUX4-ASO**, qui cible l'expression de DUX4 et de ces gènes qu'il active dans des modèles cellulaires de FSHD. Ce composé présente la particularité de ne pas être associé à un peptide ou autre fragment qui aide à mieux pénétrer dans les cellules cibles. Administré à une souris modèle de la maladie, il améliore la fonction motrice et ralentit l'évolution de la maladie. [Kakimoto T et al. Biomedicines. 2023](#)

- **La matrine 3 (MATR3)**, déjà connue pour être impliquée dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et une forme de myopathie distale, a été identifiée comme un inhibiteur « naturel » de DUX4. Cette protéine interagit naturellement avec DUX4 et bloque ainsi son expression ainsi que sa capacité à activer d'autres gènes en cascade. Administrée dans un modèle de cellules musculaires provenant de personnes atteintes de FSHD, elle restaure la viabilité et la différenciation de ces cellules musculaires.

[Runfola V et al. Cell Rep. 2023](#)

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).



Agir en aval de l'activité de DUX4

○→◇ D'autres gènes activés en cascade

□←○ La protéine DUX4, produite de façon aberrante dans la FSHD, est toxique : en activant anormalement d'autres gènes en cascade, elle entraîne la destruction des cellules musculaires.

D'autres stratégies thérapeutiques, moins étudiées, visent des mécanismes en aval de l'activité DUX4.

Un criblage de molécules qui seraient capables de réduire la toxicité induite par DUX4 dans des modèles cellulaires de FSHD a permis d'identifier cinq composés appartenant à la famille **des flavones**, qui agiraient en aval de l'activité DUX4 pour inhiber la toxicité qu'elle induit.

[Cohen J et al. Cell Death Dis. 2023](#)

Favoriser la régénération des muscles



Des muscles en dégénérescence

Chez l'adulte, la FSHD entraîne un affaiblissement progressif (dégénérescence) des tissus musculaires.

En parallèle des pistes agissant sur l'expression de DUX4 ou des gènes activés en cascade, d'autres traitements sont développés pour cibler directement le muscle en dégénérescence.

Le laboratoire *Satellos* développe un candidat-médicament, le **SAT-3247**, qui inhibe une protéine (AAK1) et régulerait ainsi la régénération musculaire de façon indépendante de DUX4. Administré par voie orale à des souris modèles de FSHD présentant une dégénérescence musculaire, il améliore leur force musculaire. Le laboratoire pourrait démarrer dans une autre maladie neuromusculaire, la myopathie de Duchenne, un essai avec ce composé prochainement.

[Satellos. Communiqué de presse du 13 février 2024](#)

[Satellos. Communiqué de presse du 4 mars 2024](#)

Moduler l'épigénétique



L'épigénétique

L'épigénétique est l'étude des facteurs autres que génétiques (alimentation, médicament, stress...) qui peuvent modifier l'activation des gènes.

- Dans la population générale, le chromosome 4 comprend entre 11 et 100 répétitions d'une petite séquence d'ADN *D4Z4*. Dans cette région, l'ADN est méthylé : il porte des groupes « méthyle », qui vont agir sur l'expression des gènes. Et la chromatine est très compacte, très enroulée. On parle de « facteurs épigénétiques » pour qualifier ces modifications de l'organisation de l'ADN.
- Dans la FSHD, il y a entre 1 et 10 répétitions *D4Z4*, l'ADN est moins méthylé (ou hypométhylé) et la chromatine est moins compacte, plus ouverte, ce qui va alors entraîner l'expression anormale du gène *DUX4* dans les muscles.

Agir sur la méthylation de la région *D4Z4* est également une piste thérapeutique à l'étude afin de supprimer l'expression de *DUX4*.

En 2023, le candidat-médicament **EPI-321** a reçu la désignation de médicament orphelin par les autorités de santé américaines (la FDA pour *Food and Drug Administration*). Ce produit repose sur une approche dérivée de CRISPR sans couper l'ADN dans le but de restaurer 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

La désignation de « **médicament orphelin** » s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité) dans les maladies rares, dans le but de faciliter les différentes étapes de leur développement.



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. Un premier essai clinique avec l'EPI-321 serait en préparation dans la FSHD.

Epic-Bio. Communiqué de presse du 16 novembre 2023

Échanger des régions entre les chromosomes 4 et 10



Des régions des chromosome 4 et 10 très similaires

Il existe une très grande similitude (près de 98 %) entre une région du chromosome 4 et une région du chromosome 10, incluant la zone des répétitions *D4Z4*. Cependant une diminution des répétitions *D4Z4* sur le chromosome 10 ne provoque pas de FSHD.

C'est pourquoi des équipes évaluent les effets de l'intégration de la région non toxique du chromosome 10 sur le chromosome 4.

Une équipe française a utilisé le système de ciseaux moléculaires CRISPR/Cas9 pour échanger les deux régions (translocation). Des modèles cellulaires de FSHD présentant cette translocation montrent une diminution de l'expression des gènes cibles de *DUX4* et de la sensibilité au stress oxydatif ainsi qu'une amélioration des capacités de différenciation.

Ma Y et al. Sci Adv. 2024

Identifier des marqueurs biologiques de la FSH



Un marqueur biologique ou biomarqueur

C'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...).

Dans la FSHD, l'étude de l'expression de *DUX4* représente un marqueur de la maladie puisque le gène est anormalement exprimé dans la maladie. Cependant, elle n'est pas facile à évaluer et de premiers essais cliniques, à l'image de l'essai ReDUX4 avec le losmapimod, ont mis en évidence d'autres biomarqueurs qui pourraient être plus sensibles pour suivre l'évolution de la maladie et l'efficacité d'un traitement.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM)



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 grasseuse dans les muscles (lorsque les cellules musculaires sont détruites, elles sont remplacées par des cellules grasseuses).

Deux études ont comparé par IRM à cinq ans d'intervalle l'évolution de groupes de muscles de jambes de patients atteints de FSHD. L'IRM semble être un bon marqueur de l'évolution de la maladie, et plus particulièrement de la fraction de graisse musculaire. Il pourrait être un marqueur d'intérêt dans le cadre de futurs essais cliniques, comme c'est le cas dans les essais du losmapimod.

Vincenten SCC et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023

Vincenten SCC et al. Clin Neurophysiol. 2024



Des marqueurs de l'inflammation

Une équipe française a analysé 34 biopsies de muscle de 22 patients atteints de FSHD1. Elle a observé une réponse inflammatoire élevée, avec une hausse de marqueurs de l'inflammation (comme l'expression de complexe majeur d'histocompatibilité CMH1, des dépôts de complexe d'attaque membranaire...). Des études histopathologiques ont mis en évidence un grossissement de certaines fibres musculaires (hypertrophie des fibres de type 1), des noyaux internalisés...

[*Hubregtse L et al. Neuromuscul Disord. 2024*](#)

Le gène *PAX7*

Comme il a été précédemment décrit que *DUX4* perturbe les voies de signalisation régulées par *PAX7* (un gène intervenant dans la myogenèse), des chercheurs anglais et néerlandais ont centré leur attention sur les gènes régulés par *PAX7*. L'analyse de l'expression des gènes en aval de *PAX7* s'est avérée plus discriminante que l'analyse des gènes en aval de *DUX4*, notamment pour distinguer muscle normal, muscle atteint et muscle avec une inflammation, et pour juger de la sévérité de la maladie.

[*Banerji CRS et al. Brain Commun. 2023*](#)

[*Kyba M et al. Brain Commun. 2023*](#)

Les "omiques" pour faire avancer la recherche



Les omiques, des technologies innovantes

Les omiques (*omics* en anglais) servent à identifier et quantifier différentes molécules :

- l'ADN des gènes par séquençage, pour la génomique,
- les modifications chimiques qui changent l'expression des gènes sans modifier l'ADN, pour l'épigénomique,
- les ARN transcrits à partir des gènes de l'ADN, pour la transcriptomique,
- les protéines, pour la protéomique,
- les métabolites, pour la métabolomique,

Elles peuvent être utilisées pour établir la carte d'identité d'une maladie à l'échelle moléculaire et mieux comprendre ses mécanismes qui seront autant de cibles pour de nouveaux traitements.

Une équipe allemande a réalisé une méta-analyse des 13 données « omiques » incluant 171 échantillons FSHD et 129 échantillons contrôle.

Les résultats confirment le rôle important de *DUX4*. De nouveaux acteurs, encore méconnus dans la FSHD, ont aussi été identifiés comme une dérégulation de gènes codant des protéines de la jonction neuromusculaire, une régulation négative du spliceosome, impliqué dans la maturation (épissage) des ARN messagers, ainsi que des altérations de l'expression des protéines de l'enveloppe nucléaire.

[*Schätzl T et al. Commun Biol. 2024*](#)

Le rôle de *SMCHD1* se précise

▪ En étudiant des tissus de personnes atteintes de FSHD2, une équipe française, soutenue par l'AFM-Téléthon, a montré que *SMCHD1* agirait sur des facteurs génétiques tels que la méthylation de l'ADN ou la compaction de la chromatine ainsi que sur la régulation de gènes.

[*Laberthonnière C et al. Nucleic Acids Res. 2023*](#)

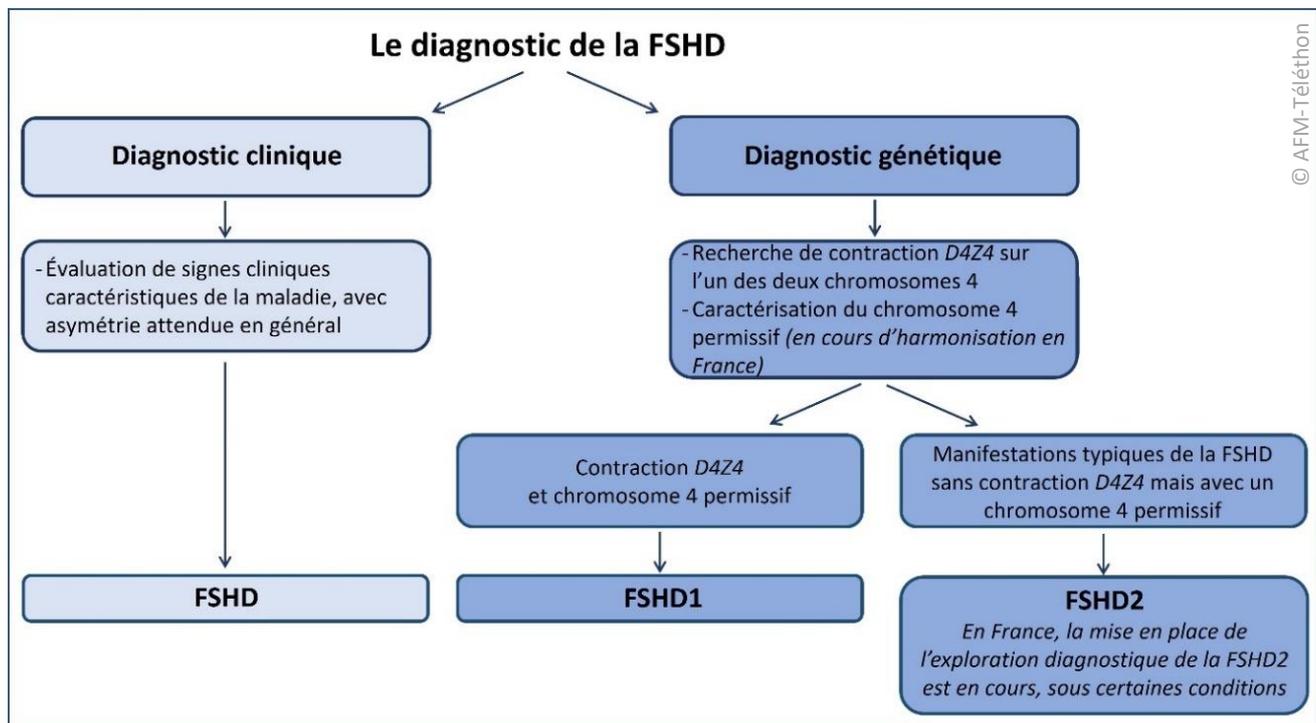


- Une équipe australienne suggère de son côté que SMCHD1 agirait sur l'architecture de la chromatine et l'inhibition de certains gènes de façon indépendante.

[Tapia Del Fierro A et al. Nat Commun. 2023](#)

Améliorer le diagnostic de la FSHD

Jusqu'à présent, le diagnostic de la FSHD 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.



- Parmi les 2 363 échantillons analysés par peignage moléculaire par cette équipe sur une période de 11 ans, un diagnostic positif à la FSHD1 a été posé pour 859 patients (par un nombre de répétition *D4Z4* inférieur à 10). Un résultat négatif a été obtenu pour 1 357 patients, qui comprend des patients atteints de FSHD2. Les autres résultats incluent notamment des profils plus atypiques.

- L'équipe marseillaise de Dr Frédérique Magdinier a également identifié 54 patients atteints de FSHD présentant des anomalies au niveau des chromosomes 4 et 10 qui ne sont pas retrouvées chez les personnes indemnes de la maladie et soulignent la complexité des réarrangements entre ces régions.

[Delourme M et al. Neurol Genet. 2023](#)

- Une nouvelle méthode, la technologie « Nanopore Oxford » s'appuyant sur le séquençage du génome entier a permis d'identifier sept patients atteints de FSHD et d'exclure six parents non atteints et 10 personnes



indemnes de la maladie également testés. Cette nouvelle méthode pourrait être un nouvel outil de diagnostic moléculaire pour la FSHD.

[Yeetong P et al. *Neuromuscul Disord.* 2023](#)

D'autres résultats d'études cliniques

Des techniques pour améliorer les expressions 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.

▪ Une équipe néerlandaise, constatant l'impact psychologique et social important de l'atteinte faciale chez de nombreuses personnes atteintes de FSHD, a recherché des solutions pour améliorer leur communication et leur qualité de vie. Elle a retrouvé dans la littérature cinq catégories de techniques apportant une modification des mimiques et de la qualité de vie, applicables dans la FSHD :

- l'apprentissage de stratégies de compensation de communication,
- l'orthophonie,
- la rééducation faciale,
- la participation à des réunions de patients,
- la restauration chirurgicale du sourire.

Seuls trois articles concernaient spécifiquement la FSHD : des séances d'acupuncture faciale dans un cas, l'injection dans la peau d'un produit de comblement de chaque côté du menton dans un autre et une chirurgie pour remonter la lèvre inférieure dans le troisième article. Cependant, il s'agit encore de cas isolés.

[Rasing NB et al. *J Neuromuscul Dis.* 2024](#)

[Rasing NB et al. *Disabil Rehabil.* 2023](#)

▪ Selon une étude sur le manque d'expressivité du visage, notamment dans la FSHD, plusieurs stratégies se sont avérées bénéfiques pour compenser ces troubles. Parmi celles-ci figurent le fait d'exagérer les mouvements des muscles du visage pour mieux montrer une émotion ou d'informer son entourage de sa maladie et de ses symptômes.

[Rasing NB et al. *Disabil Rehabil.* 2023](#)

Des problèmes pour avaler, digérer ou uriner ?

Encore peu décrits, les troubles gastrointestinaux et génito-urinaires semblent bien présents dans la FSHD.

Ces résultats proviennent d'une enquête menée par l'association américaine *FSHD Society* auprès de 701 participants, âgés de plus de 18 ans. Plus la myopathie est avancée, plus ces symptômes deviennent fréquents et impactent négativement la qualité de vie. Cela s'explique notamment par la faiblesse des muscles squelettiques liée à la FSHD, comme celle des muscles du visage qui participent à la déglutition et qui sont de plus en plus atteints avec la progression de la maladie. Pourtant, aucune différence dans les traitements proposés pour soigner ces troubles (diarrhée, constipation, incontinence urinaire...) n'a été rapportée entre les malades et les personnes non malades.

[Cole MR et al. *Muscle Nerve.* 2023](#)



Faire de l'exercice avant 30 ans pour atténuer les manifestations

Avoir une activité physique, organisée en séances d'entraînement au moins deux fois par semaine pendant minimum 3 mois, entre l'âge de 6 et 30 ans, est associé à une moindre sévérité clinique de la FSHD1. C'est ce que révèle une enquête menée auprès de 368 personnes atteintes de la maladie âgées en moyenne de 37 ans. Les participants sportifs ont principalement utilisé des équipements adaptés pour leur pratique (salle ou terrain sportifs notamment) et réalisé des exercices d'intensité modéré à intense.

Bettio C et al. BMC Musculoskelet Disord. 2024



Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans la myopathie facio-scapulo-humérale sur le site de l'AFM-Téléthon :



www.afm-telethon.fr > **actualités dans la myopathie facio-scapulo-humérale**