

## Pour vous

Nous avons le grand plaisir de vous adresser notre première lettre d'information.

Le **Groupe d'Intérêt FSH** est en activité depuis deux ans, maintenant. Il a, à son actif, un certain nombre d'actions (internes, avec les autres Réseaux AFM, avec les médecins/chercheurs), de rencontres (familles FSH, homologue étranger, etc.).

Nous envisageons de rédiger régulièrement un courrier pour vous tenir informé au mieux sur notre Groupe et sur tout ce qui se passe concernant la FSH.

*Notre groupe est constitué de 14 membres, actuellement, qui ont décidé de ne pas rester passifs face à la maladie. Nous cherchons à inciter, par notre présence et notre action, les chercheurs, les scientifiques, les médecins ... à intensifier leurs travaux.*

*Nous sommes aussi à votre disposition !*

*Et vous avez plusieurs moyens pour nous joindre, discuter, passer un moment avec nous :*

### le blog

Pour vous tenir informé des nouvelles de la vie du groupe, de la veille scientifique, des partages d'expérience sur les aides techniques, le domaine médical ou paramédical. Si vous vous abonnez à la newsletter (colonne de droite sur le blog), vous serez averti des mises à jour. → <http://groupefsh.blogs.afm-telethon.fr>

### la boîte mail : [fsh@afm.genethon.fr](mailto:fsh@afm.genethon.fr)

Vous avez une demande particulière :

- \* elle concerne le scientifique, le médical, le blog : adressez votre message à SYLVIE.
- \* elle concerne les journées d'information et de communication : adressez votre message à JEAN-PIERRE.
- \* elle concerne une info. pratique, adressez votre message à ANNIE.
- \* Pour toute autre demande, adressez votre message à MARIE-MARTINE.

### La permanence téléphonique, tous les jeudis (sauf férié) entre 14h et 16h.

Cette plage horaire ne vous convient pas et vous souhaitez entrer en contact avec nous par téléphone, envoyez un petit message sur la boîte mail nous indiquant vos disponibilités et votre n° de téléphone. Nous vous appellerons, c'est promis !

### Les journées d'information en région.

Des occasions de rencontre, puisque nous venons chez vous !

Nous organisons 2 ou 3 fois par an, avec l'aide des services régionaux et des Délégations de l'AFM, des réunions d'information à destination des malades et familles de malades. Notre ordre du jour type prévoit de faire le point sur : la prise en charge médicale, avec un médecin du centre hospitalier de référence régional, la prise en charge paramédicale (kinésithérapie, soutien psychologique) avec des référents AFM, les avancées de la recherche, avec un chercheur de l'Institut de Myologie par exemple. Nous pouvons aussi aborder d'autres sujets (douleur, chirurgie, aides techniques etc.) s'il y a des demandes particulières.

2011 : Toulouse (novembre 2011) 2012 : Paris (mars 2012) - Limoges (22 septembre 2012).

2013 : Montpellier (23 mars 2013) - Reims (mars 2013) - Bretagne (octobre 2013).

Les dates pour 2013 sont à confirmer.

## ✍ Un peu de science

### La recherche

Beaucoup d'avancées ont eu lieu ces dernières années vers la compréhension du mécanisme de la FSH, étape nécessaire avant la recherche d'un traitement.

Et ces progrès devraient continuer sur leur lancée. En effet, l'AFM a émis fin août 2011, comme chaque année, un appel d'offre en direction des chercheurs (*call for proposal*) pour les inciter à soumettre des dossiers de demandes de financement.

Cet appel d'offre comportait 3 chapitres :

- Recherche fondamentale et physiopathologie des maladies neuromusculaires
- Développement d'approches thérapeutiques pour les maladies rares
- Prise en charge clinique et soins

Et le point très positif et important pour nous, c'est la phrase qui concluait le 2e point (thérapeutiques) : « *Une attention particulière sera portée aux projets concernant aux myopathies Charcot-Marie-Tooth et FSH.* »

Pour tous les sujets ci-dessous, vous pouvez trouver des détails et / ou des liens vers les articles publiés sur le blog du GI FSH <http://groupefsh.blogs.afm-telethon.fr>.

### Dux 4

Le gène DUX 4 serait responsable (seul ou pas) de la dystrophie FSH pour beaucoup de chercheurs (mais pas tous, voir DBE-T).

### Silencage in vitro et in vivo

Deux articles parus à l'été 2011, et une synthèse de Daniel Perez, président de la FSH Society américaine, décrivent une avancée très encourageante vers le traitement de la myopathie FSH. Ces deux articles font état d'essais de traitement de "silencage" de gènes par ARN interférent (ou interférence ARN, RNAi en anglais) sur des souris FRG<sub>1</sub> (souris surexprimant le gène FRG<sub>1</sub> et présentant des symptômes analogues à la FSH).

Cette avancée est importante à plusieurs titres :

- Chez les souris-FRG<sub>1</sub> traitées des améliorations ont été constatées tant sur le plan tissulaire que fonctionnel.
- Cette méthode pourrait être appliquée à un autre gène, par exemple DUX<sub>4</sub>, puisque FRG<sub>1</sub> n'est qu'un des gènes mis en cause dans l'explication du mécanisme de la FSH. Cela implique que le (ou les) gènes responsables de la myopathie FSH soient plus clairement identifiés qu'aujourd'hui.
- Cette méthode pourrait être appliquée à d'autres myopathies à transmission autosomique dominante, comme certaines myopathies des ceintures ou la myotonie de Steinert, concernant ainsi un bien plus grand nombre de malades (ce qui est favorable pour attirer les laboratoires de recherche et l'industrie pharmaceutique éventuellement).

En octobre 2011, un article de l'équipe du Pr Belayew (Mons Belgique) montre l'efficacité (du point de vue de la structure cellulaire) du silencage de DUX<sub>4</sub> sur des cellules musculaires en culture.

En juillet 2012 un article de l'université de l'Ohio rapporte le silencage de DUX<sub>4</sub> in vivo chez une souris, avec corrections des symptômes musculaires associés.

## DBE-T (Laboratoire du Pr Gabelini à Milan)

Comme vous le savez sans doute, la FSH est associée à une zone de répétition située sur le chromosome 4 en 4q35. Le nombre de répétitions d'un motif appelé D4Z4 est supérieur à 11 chez les personnes saines et inférieur à 10 chez les malades FSH.

Selon les auteurs de cet article, la variabilité de sévérité de l'atteinte et son asymétrie suggèrent fortement qu'elle est due à un phénomène épigénétique (= non lié à UN gène particulier, et donc à UNE protéine, comme la myopathie de Duchenne par exemple, mais lié à quelque chose qui se passe « autour » du gène). Et de fait, la méthylation de l'ADN et la structure de la chromatine (« enveloppe » de l'ADN dans sa forme compactée) sont altérés chez les patients FSH. Ces changements provoquent la de-répression de plusieurs gènes dans la région 4q35 (c'est-à-dire que ces gènes, par exemple DUX4, mais aussi FRG1 etc., qui sont normalement « silencieux » deviennent actifs et produisent donc des protéines qui sont toxiques pour le muscle). Mais le déclencheur de ce phénomène était encore inconnu.

Polycom (PcG) est un des groupes de protéines qui régulent l'expression des gènes. Les auteurs font l'hypothèse que chez les sujets sains, le PcG se fixe sur les répétitions D4Z4 et empêche les gènes voisins de s'exprimer. Chez les patients FSH, le faible nombre de répétition D4Z4 ne permet pas l'action de « silençage » de PcG et provoque la production de DBE-T, un ARN non codant (= ncARN, ne fabriquant pas de protéine) qui permet aux gènes voisins de s'exprimer.

La complexité de la FSH pourrait être mieux expliquée si on l'envisage comme un syndrome du « gène voisin » (DUX4, mais aussi FRG1 et d'autres) et si on vise non pas de supprimer l'expression de tel ou tel gène, mais de supprimer le régulateur de l'expression de tous ces gènes.

DBE-T serait donc la cible thérapeutique à viser pour normaliser l'expression des gènes en 4q35.

## Diagnostic

Une publication d'octobre 2011 annonçait la mise au point d'une nouvelle méthode de diagnostic de la FSH par peignage moléculaire. Cette recherche a été menée par une équipe française dirigée par Nicolas Lévy de l'hôpital de la Timone à Marseille et a été financée par l'AFM.

Un communiqué de presse de la société Genomic Vision datant du 16 avril annonce la commercialisation de ce test. Cette nouvelle a été relayée dans plusieurs revues professionnelles, comme les Echos ou le Quotidien du pharmacien.

Ce nouveau test par peignage moléculaire sera plus rapide et plus fiable que l'ancienne méthode, qui était peu concluante dans 20 à 40 % des cas.

## Stress oxydatif

Publication de l'équipe de Montpellier (Dalila Laoudj-Chenivresse). L'étude a porté sur des biopsies musculaires et des analyses de sang sur des malades FSH comparés à des volontaires sains, et leur corrélation avec les performances physiques. Il a été montré que chez les malades FSH le stress oxydatif est plus élevé et les mitochondries ont un mauvais fonctionnement. Les malades FSH présentent un taux faible d'antioxydants (zinc, sélénium, vitamine C par exemple). Tout cela est corrélé avec un mauvais fonctionnement musculaire.

Ces résultats suggèrent que les antioxydants pourraient atténuer ou retarder les dommages dus au stress oxydatif et pourraient être utiles pour préserver la fonction musculaire dans la FSHD. Cette supplémentation en antioxydants a fait l'objet d'un essai dans le laboratoire de Dalila Laoudj-Chenivresse. Les résultats sont attendus.

## ✍ Parmi nos actions

Le GRAF (Groupe de réflexion et d'Action FSH) consiste à entrer en contact et collaborer avec les scientifiques, les chercheurs, les médecins travaillant sur notre pathologie.

Notre première rencontre nous a permis de mieux connaître ces personnalités et de leur permettre de nous identifier.

La prochaine aura lieu en 2013 (Avril) et sera destinée à confronter les chercheurs sur leur théorie et leur découverte autour de DUX4. Nous avons aussi l'intention de sensibiliser les médecins sur les difficultés respiratoires propres aux personnes atteintes de FSH.

## ✍ Un témoignage de Colette, membre du Groupe

Dans notre pathologie, certains connaissent des périodes de **douleurs musculaires** jour et nuit, qui ne sont guère supportables, bien sûr il existe une panoplie d'antalgiques qui peuvent nous soulager momentanément.

Mais avaler souvent des médicaments n'est pas toujours bénéfique, ceux-ci entraînent souvent des effets secondaires. Cela a été mon souci, j'en ai parlé à la neurologue de la consultation qui me prend un rendez-vous au centre anti-douleurs du CHU.

C'est une rhumatologue qui m'a reçue, après lui avoir expliqué mes soucis, elle me propose d'essayer un appareil à stimulation électrique : un « **TENS ECO 2** », c'est son nom. C'est une infirmière du service qui m'a expliqué son fonctionnement, il faut simplement appliquer les patchs à l'endroit de la douleur, qui sont reliés à l'appareil par 2 électrodes.

Celui-ci s'achète en pharmacie et il est remboursé, les patchs eux, non.

☺ Inutile de vous dire que j'ai essayé cet engin, qui allait être un fidèle compagnon, m'accompagnant souvent car en effet il me soulage sans prendre aucune pilule, une petite merveille, il ne résout pas tous mes problèmes, mais il m'apporte un plus dans la journée, finalement, je ne lui en demande pas plus !

## ✍ Votre avis nous intéresse

Cette lettre d'informations de Groupe d'Intérêt FSH de l'AFM résume une année d'activités. Si vous la recevez c'est que vous avez contacté le groupe et nous avez transmis votre adresse. Si vous l'obtenez par un autre biais et que vous souhaitez recevoir la prochaine, transmettez-nous votre adresse mail (préférable) ou postale par mail ou téléphone.

**Faites-nous part de vos souhaits, de vos idées, de vos témoignages, de vos critiques !**

## ✍ Deux pensées pour l'Automne

« La vie est un défi à relever, un bonheur à mériter, une aventure à tenter » Mère Thérèse.

« La vie, c'est comme une bicyclette, il faut avancer pour ne pas perdre l'équilibre » Albert Einstein.