



Lettre du  
Groupe d'Intérêt FSHD  
n°20 - Sept. 2021

## Édito

Une orientation plus scientifique est donnée à cette nouvelle édition de la lettre Entre Nous. Suite logique à notre précédente lettre relative à la découverte de l'AFM-Téléthon et à son fonctionnement, l'équipe du groupe FSHD souhaite partager ses connaissances sur les rouages scientifiques de l'Association. Ce numéro 20 est donc dédié à la direction scientifique de l'AFM-Téléthon, à savoir comment les projets de recherche sont sélectionnés, suivis et financés. Au travers d'une interview, vous apprendrez comment les chefs de projets de la direction scientifique approchent les chercheurs du monde entier pour les inciter à proposer leurs projets au Comité Scientifique de l'AFM-Téléthon.

Nous évoquerons également le congrès de la FSHD Society (USA) dont l'AFM-Téléthon est partenaire. Ce congrès s'est tenu les 24 & 25 juin derniers en visio-conférence rassemblant médecins, chercheurs, professeurs, laboratoires, industries pharmaceutiques, associations..., autour d'un même thème : les avancées de la recherche sur la dystrophie Facio-Scapulo-Humérale. Quelques interventions ont retenu notre attention. Nous partageons ainsi avec vous nos réactions et nos espérances sur certains projets qui devraient aboutir à des essais cliniques d'ici le début d'année 2022.

Bonne lecture.

# ENTRE NOUS



### BLOG

<https://fsh.afm-telethon.fr>  
Suivez l'actualité de la recherche scientifique et médicale sur notre nouveau blog

### BOÎTE MAIL

[fsh@afm-telethon.fr](mailto:fsh@afm-telethon.fr)

### FACEBOOK

<https://www.facebook.com/groupeFSH>

### PERMANENCE TÉLÉPHONIQUE

01 69 13 58 51

Tous les mardis (sauf jours fériés) entre 16h30 et 19h  
Si vous souhaitez nous parler à un autre moment, envoyez-nous un message sur notre boîte mail nous indiquant vos disponibilités et votre n° de téléphone.

### JOURNÉES D'INFORMATION EN RÉGION

Des occasions de rencontres à ne pas manquer ! Nous organisons, avec l'aide des Services Régionaux et des Délégations de l'AFM-Téléthon, des réunions d'information à destination des malades et de leurs familles. Du fait de la Covid19, nous vous proposons des rencontres virtuelles. Les Visios du 4<sup>e</sup> trimestre seront à thème : la diététique, les enjeux d'une déclaration MDPH...

## FSHD Society 28<sup>e</sup> CONGRÈS

Les 24 & 25 juin 2021 s'est déroulé le 28<sup>ème</sup> congrès international de la FSHD Society en partenariat avec l'AFM-Téléthon (entre autres). Plus de 350 participants étaient réunis pour échanger autour des recherches de pointe sur notre pathologie, la dystrophie Facio-Scapulo-Humérale. Ce congrès s'est déroulé autour de quatre grands thèmes : les inhibiteurs DUX4, Génétique & Épigénétique, les biomarqueurs, et les recherches prometteuses. Les visio-conférences ont mis en évidence certains sujets qui promettent des cibles thérapeutiques, et de nouvelles pistes de recherche que nous vous décrivons en pages 3 & 4 de cette lettre. Bien entendu, les résultats de l'essai clinique de phase 2 de Fulcrum Therapeutics y ont été dévoilés car très attendus par la communauté FSHD.

**mise en évidence  
de cibles thérapeutiques**

C'est à l'occasion de ce type de congrès international que l'AFM-Téléthon décèle les projets potentiellement novateurs pour faire avancer la recherche sur notre pathologie. La cheffe de projets scientifiques AFM spécialiste de la FSHD y repère des sujets méritant d'être présentés en Comité Scientifique de l'AFM-Téléthon pour un éventuel financement. Telle une éditrice, elle retravaille le projet avec les chercheurs et/ou le laboratoire dans le but de le présenter au Comité Scientifique. De très belles rencontres se font lors des congrès qui aboutissent parfois à des projets prometteurs tel que celui de Julie DUMONCEAUX. Découvrez dans l'interview en page 2 le dénouement de certaines rencontres lors de congrès internationaux.



# Zoom sur le CONSEIL SCIENTIFIQUE

Le Conseil Scientifique de l'AFM-Téléthon est organisé en 8 commissions thématiques. Les projets proposés à l'AFM-Téléthon dans le cadre des appels d'offres sont sélectionnés par les commissions concernées, sur leur qualité scientifique et leur pertinence au regard de la stratégie de l'association. En outre, le Comité Scientifique de l'AFM-Téléthon s'appuie sur un réseau mondial de plus de 6 000 experts pour aider le Conseil d'Administration de l'AFM à évaluer les dossiers à financer.

## Plus spécifiquement, comment fonctionne cette direction scientifique ?

Chaque année, le Conseil Scientifique de l'AFM-Téléthon, évalue plusieurs centaines de projets au travers d'appels d'offres annuels. L'AFM-Téléthon finance également des projets stratégiques scientifiques de plusieurs centaines de milliers d'euros échelonnés sur le moyen et le long termes.

Les chefs de projets AFM-Téléthon aident les porteurs de projets à présenter et défendre l'intérêt de leur recherche avant audition devant le Comité Scientifique. L'objectif de cet accompagnement est de soutenir les chercheurs, et de les aider à synthétiser de façon pédagogique leur

**un réseau mondial  
de plus de 6 000 experts**

projet pour répondre aux impératifs de l'AFM-Téléthon.

## Quelles sont les attentes du Conseil Scientifique de l'AFM-Téléthon ?

Le Comité Scientifique auditionne les projets en présence de spécialistes et experts de la pathologie et de l'approche thérapeutique. Puis, ce même Comité Scientifique rend un avis au Conseil d'Administration qui décide en dernier ressort du financement et du suivi.

Pour rappel, le Conseil d'Administration est composé uniquement de malades et de parents de malades, et prend toutes ses décisions avant tout dans l'intérêt des patients. Chaque projet stratégique retenu est suivi ensuite par un Conseil d'Orientation Scientifique qui accompagne et conseille les chercheurs tout au long de leur parcours.

Force est de constater que le Comité Scientifique de l'AFM-Téléthon est un atout précieux. Le passage du laboratoire à l'industrialisation nécessite un investissement en temps, en argent et en recherches. Les associations de malades et de familles de malades sont donc essentielles pour soutenir et faire avancer la recherche.

## Rencontre avec CHRISTINE ROUGEAU

Christine ROUGEAU occupe la fonction de cheffe de projets à la direction scientifique de l'AFM-Téléthon. Elle est référente sur certaines pathologies dont la FSHD. Elle est notamment à l'origine du soutien de l'AFM-Téléthon

aux travaux de Julie DUMONCEAUX concernant les leurres DUX4. Nous avons interviewé Christine pour qu'elle nous parle de la direction scientifiques de l'AFM-Téléthon et plus spécifiquement de son métier.

## INTERVIEW

### Peux-tu nous expliquer le fonctionnement de la direction scientifique dans laquelle tu travailles ?

Il y a deux services distincts au sein de la direction scientifique de l'AFM. Un secrétariat permanent de la direction scientifique qui s'occupe des appels d'offres. Ce sont des demandes de financement annuel faites par des laboratoires (privés ou universitaires) pour des budgets modérés. Le second service, avec des chargés de projets dont je fais partie, s'occupe de projets plus importants. Il s'agit de projets stratégiques qui courent sur plusieurs années et pour des budgets beaucoup plus importants. Concernant la FSHD, l'AFM-Téléthon finance un projet stratégique pour le laboratoire de Julie DUMONCEAUX à l'université de Londres, et un pôle stratégique à Marseille, dont fait partie Frédérique MAGDINIER qui travaille sur l'épigénétique de la FSHD.

Les projets sélectionnés par les chargés de projets et le Conseil Scientifique sont présentés au Conseil d'Administration (constitué de patients ou parents de patients élus) qui statue in fine sur les projets à financer.



### Qu'est-ce qui t'intéresse dans ta fonction de cheffe de projets ?

Ce qui est passionnant, c'est de faire le lien entre recherche fondamentale et industrie pharmaceutique. Ce sont deux domaines que j'ai pratiqués dans ma carrière avant l'AFM, et je sais que les chercheurs ont besoin d'un coup de pouce pour sauter le pas vers l'industrialisation de leur découverte.

Ce qui est intéressant aussi, c'est de faire des ponts entre les pathologies. Chaque chargé de projets se spécialise dans quelques maladies neuromusculaires ou maladies rares. Moi par exemple, je suis particulièrement les myopathies FSH et Duchenne (entre autres), et je repère les avancées dans une maladie pouvant être utilisées dans une autre. C'est l'avantage d'être dans une association généraliste.

### Si tu devais retenir ce qui te plaît le plus, ce serait ...

Les projets scientifiques. Ils sont passionnants car être à la charnière des projets, c'est un rôle que je prends réellement à coeur. Par ailleurs, cette fonction m'oblige à être toujours à la pointe de l'expertise scientifique et de développer sans cesse une pédagogie adaptée à divers publics (CA, familles, scientifiques, groupes d'intérêt...).



## Importance des BIOMARQUEURS

Généralement, nous nous focalisons sur l'avancée des recherches et les résultats d'essais cliniques en cours. Néanmoins, certains sujets comme les biomarqueurs méritent également notre attention. Comme nous l'a fait remarquer à juste titre Christine ROUGEAU, cheffe de projets scientifiques à l'AFM-Téléthon, la recherche sur les biomarqueurs est aussi importante que celle sur le traitement contre la FSHD. Mais répondons d'abord à la question suivante :

**des biomarqueurs identifiants dans le sang**

### Qu'est-ce qu'un biomarqueur ?

Les biomarqueurs sont des indicateurs mesurables d'une fonction biologique. Il existe de nombreux types de biomarqueurs en médecine. Certains sont utilisés pour vérifier la fonction ou la santé d'un organe ou bien comme mesure de substitution de l'efficacité d'un médicament. En effet, les biomarqueurs permettent de valider très tôt si un traitement fonctionne et si ses effets sont positifs sur notre état de santé (exemple le taux de glycémie dans le sang en cas de diabète). Toute la difficulté dans la FSHD est de pouvoir déceler rapidement l'effet d'un traitement médicamenteux alors que la maladie évolue lentement. Pour accélérer la mise sur le marché d'un traitement, il est urgent de trouver une corrélation entre un biomarqueur et un effet clinique. Parce que les approches actuelles de thérapie ciblent DUX4 - le gène toxique qui cause la

maladie - les chercheurs trouveraient très utile d'avoir un biomarqueur pouvant mesurer le niveau de DUX4. Malheureusement, DUX4 lui-même est très difficile à mesurer directement. Cependant, parce que DUX4 n'est normalement pas actif dans le muscle, et parce que lorsqu'il est actif, c'est un commutateur qui active une série d'autres gènes, les gènes régulés par DUX4 pourraient potentiellement devenir des biomarqueurs pour rendre compte indirectement du niveau de DUX4.

### Vous voyez où nous voulons en venir ?

Si les fibres musculaires avec DUX4 actif sécrètent un ensemble unique de protéines dans le sang, il peut être possible de les mesurer dans un test sanguin. Ce biomarqueur sanguin indiquerait l'activité du DUX4 dans tout le corps et serait une mesure plus fiable de l'impact d'un médicament sur le niveau de DUX4. Ainsi, de nouvelles orientations autres que les IRM ont été révélées lors de ce 28<sup>ème</sup> congrès de la FSHD Society. Il s'agit donc de trouver des biomarqueurs identifiants dans le sang. Ce sont de nouveaux espoirs comme biomarqueurs de sérum de sévérité de la FSHD chez les patients atteints de cette pathologie. Car sans biomarqueurs efficaces et fiables, les médicaments ne peuvent être mis sur le marché.

## Focus sur les INHIBITEURS DE DUX4



Plusieurs stratégies thérapeutiques visant à inhiber DUX4 ont été présentées lors du congrès international de la FSHD Society. Certaines approches sont prometteuses et ont retenu toute notre attention. C'est pourquoi, nous avons décidé de vous détailler plus spécifiquement trois approches qui devraient vraisemblablement déboucher sur des essais cliniques en 2022.

- **Identification du premier inhibiteur endogène de DUX4** présentée par Paola GHEZZI de l'Institut Scientifique Universitaire Saint Raffaele.

L'équipe italienne a identifié MATRIN3 (MATR3) comme étant un inhibiteur endogène direct de DUX4. MATR3 bloque l'expression du DUX4 et sa capacité à activer l'expression d'autres gènes en cascade. En conséquence, l'administration MATR3 sauve la viabilité cellulaire et la différenciation myogénique des cellules musculaires FSHD alors qu'il est sans danger pour les cellules musculaires saines. MATR3 est considéré par l'équipe italienne comme une molécule thérapeutique pour développer un traitement rationnel de la FSHD. Aucune indication ne nous a été formulée concernant un essai clinique proche.

- **Traitements oligonucléotidiques ciblés et modernes empêchant l'expression de DUX4** présentés par Nelson HSIA du laboratoire américain Dyne Therapeutics Inc.

L'approche de Dyne Therapeutics consiste à augmenter

l'efficacité d'un oligonucléotide en lui associant un fragment d'anticorps ciblant un récepteur de transferrine (spécifique du muscle) dans l'objectif de permettre à l'oligo de se diriger directement dans le muscle. Les résultats semblent probants du fait de la diminution de l'expression de DUX4. Dyne Therapeutics prévoit un essai clinique en 2022.

- **Développement d'un ARNi thérapeutique, ARO-DUX4 pour le traitement de la FSHD** présenté par Jonhatan VAN DYKE de Arrowheads Pharmaceuticals Inc.



Dans le but de trouver un traitement spécifique à DUX4 pour les patients atteints de FSHD, l'équipe américaine de Arrowheads Pharmaceuticals a développé ARO-DUX4, un traitement à base d'ARNi (ARN Interférents) ciblant spécifiquement DUX4. ARO-DUX4 a réussi à diminuer DUX4 et ses gènes cibles. Dans une souris modèle FSHD, le traitement par ARO-DUX4 a empêché et inversé les augmentations de l'expression des gènes cibles DUX4 et DUX4. En outre, ARO-DUX4 a empêché et inversé la perte de poids corporel induite par DUX4, la fibrose musculaire et a atténué la sévérité des lésions histopathologiques dans le muscle squelettique provoquées par l'expression de DUX4. Ces résultats précliniques suggèrent qu'ARO-DUX4 est un candidat médicament sérieux pour un développement clinique. Johnatan VAN DYKE nous a d'ailleurs annoncé qu'un essai clinique devrait débuter en fin d'année 2021 ou au plus tard au 1<sup>er</sup> trimestre 2022.



Resultats

# ESSAI CLINIQUE FULCRUM

A l'occasion du 28<sup>ème</sup> congrès de la FSHD Society, les résultats de la phase 2 de l'essai clinique de Fulcrum Therapeutic ReDUX4 avec le losmapimod étaient attendus par la communauté FSHD. Voici ce que nous avons retenu de l'exposé et du sentiment mitigé que nous en retirons.

**Tout d'abord, rappelons**

**l'objectif de cette phase 2 de l'essai clinique Fulcrum Therapeutics.** Il s'agissait d'évaluer l'efficacité du médicament losmapimod à inhiber l'expression aberrante de DUX4 et de ses gènes cibles. La bonne tolérance du losmapimod a donc été évaluée dans un essai clinique de phase II



contre placebo sur 80 patients atteints d'une FSHD traités pendant un an.

La première déconvenue est d'apprendre que le critère principal de l'essai, à savoir une réduction significative de l'expression du gène DUX4 sous losmapimod, n'a pas été atteint. Le laboratoire Fulcrum Therapeutics qui développe le produit fait tout de même part d'améliorations sur la fonction musculaire et la qualité de vie des malades, ainsi que sur l'infiltration graisseuse dans les muscles. Ces résultats devront toutefois être confirmés dans le temps.

Les résultats de cette phase 2

semblent à première vue décevants à ce stade. Toutefois, le fait de ne pas atteindre le critère d'évaluation principal, à savoir démontrer la diminution de l'expression de DUX4, ne signifie pas que le médicament losmapimod n'a aucune efficacité sur la pathologie mais seulement que la méthode utilisée n'était pas suffisante pour le démontrer. D'où l'importance de trouver des biomarqueurs (bons outils de mesure de la maladie).

La Phase 3 conduite sur un panel plus important avec des méthodes et critères différents devrait sans doute nous donner une vision plus claire de l'efficacité potentielle du losmapimod sur les patients FSHD, et espérons-le plus encourageante.

Lancement d'un

## RÉSEAU COLLABORATIF



La FSHD est à la porte des essais thérapeutiques cliniques. De plus en plus, nous observons un intérêt pour la FSHD de la part de plusieurs industries pharmaceutiques et de laboratoires privés. Quelques essais sont actuellement en cours, et la course à la découverte d'un médicament pour soigner la FSHD s'avère très positive pour nous, personnes atteintes d'une FSHD. Les lignes directrices pour les essais cliniques, la réglementation & la participation pharmaceutiques, et les dispositions en matière de soins de santé dans les pays européens diffèrent par rapport au process des Etats-Unis. Il est donc nécessaire qu'une stratégie globale spécifiquement adaptée à la situation européenne soit mise en place.

Afin d'offrir à la communauté européenne des patients FSHD une meilleure position dans les discussions avec les chercheurs en sciences cliniques et fondamentales et avec l'industrie pharmaceutique, **l'association FSHD Europe - dont l'AFM-Téléthon fait partie - a lancé un réseau européen d'essais cliniques de la FSHD.**

Le réseau a organisé une visio-conférence au printemps 2021 avec les objectifs suivants:

- Créer un réseau européen d'essais cliniques dédiés à la FSHD
- Développer l'engagement des cliniciens et chercheurs dans la recherche clinique en Europe
- Harmoniser les critères de diagnostic clinique et génétique, de registres et de mesures des résultats
- Échanger les expériences cliniques et le matériel génétique de référence
- Mettre l'Europe sur un pied d'égalité avec les États-Unis en matière de préparation aux essais cliniques dans la FSHD
- Harmoniser le traitement et les soins pour tous les patients européens atteints d'une FSHD

Ce réseau collaboratif travaillera en étroite collaboration avec le réseau d'essais cliniques Treat-NMD et les réseaux européens de référence pour les maladies rares.



## Recherche BÉNÉVOLES

**Le Groupe FSHD de l'AFM-Téléthon recherche des bénévoles. Pas besoin d'être un as de la biochimie parlant couramment anglais pour postuler !**

Chaque équipier du groupe choisit des tâches en fonction de ses envies, de ses compétences et du temps qu'il peut consacrer à l'association. Quelques heures suffisent à faire grandir nos activités !

Vous pouvez par exemple aider à répondre aux emails ou au téléphone, organiser des rencontres en région, préparer des visio-conférences, rédiger des articles pour nos supports papiers et digitaux, représenter le groupe dans des instances comme l'Observatoire FSHD (<https://fshd.fr>), ou auprès de groupes pharmaceutiques ... Il y a tant d'activités à développer que nous serions heureux d'être épaulés dans l'organisation du Groupe. Soyez assurés que l'AFM-Téléthon accompagne et forme chaque bénévole désireux de participer à la vie associative. N'hésitez donc plus, et rejoignez-nous !

Envoyez-nous un mail à [fsh@afm-telethon.fr](mailto:fsh@afm-telethon.fr)