



Lettre du
Groupe d'Intérêt FSHD
n°22 - Octobre 2022

Édito

Ce qui fait bouger les lignes aujourd'hui dans la recherche consacrée à la FSHD, c'est avant tout l'intention collective d'une urgence partagée à trouver un remède pour vaincre la maladie. C'est aussi l'engagement de représentants et défenseurs des patients atteints d'une FSHD qui parlent d'une seule voix afin de faire connaître auprès des instances publiques, des laboratoires privés, des chercheurs, l'importance, l'urgence, la nécessité de développer une thérapie pour vaincre la dystrophie Facio-Scapulo-Humérale.

Nous témoignerons dans ce nouveau numéro des avancées de la recherche soulignées lors du 29^e congrès de la FSHD Society. Les progrès dans la compréhension de la régulation du DUX4, les conséquences de son activation, les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'atrophie musculaire dans la FSHD, et l'augmentation des stratégies interventionnelles reflètent un paysage prometteur pour le développement de thérapies.

Nous évoquerons également l'importance de l'Observatoire FSHD de Nice qui est en tout point semblable aux processus menés par de nombreux pays (USA, Grande Bretagne, Italie, Pays-Bas...) ayant pour objectif de recenser un maximum de patients atteints de la maladie. Retrouvez dans l'interview de Benoit SANSON les finalités de ces bases de données.

Bonne lecture !

ENTRE NOUS



BLOG

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

BOÎTE MAIL

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. Au programme

- 08 /12/2022 : Vivre avec la maladie de 18h à 20h (Visio)
- 10/12/2022 : Vivre avec la maladie de 10h à 12h (Visio)
- 04/03/2023 : Journée FSHD à Nancy (présentiel)

Que retenir du 29^e CONGRÈS DE FSHD SOCIETY ?

Pendant six jours au cours du mois de juin 2022, la FSHD Society a organisé son 29^e congrès international. Une série d'ateliers et de conférences ont réuni des intervenants du monde entier : scientifiques, cliniciens, organismes gouvernementaux, sociétés biopharmaceutiques et organismes de financement. Plus de 230 scientifiques se sont réunis pour partager leurs dernières découvertes. De nouvelles approches thérapeutiques ont été évoquées. Nous avons relevé quelques actualités importantes que nous partageons avec vous au travers de ces quelques lignes.



Quelle découverte scientifique a retenu notre attention ?

Sans doute, les présentations étaient trop pointues pour que nous comprenions tout (après tout nous ne sommes ni scientifiques, ni chercheurs). Toutefois, les recherches du groupe de **Paola GHEZZI** de l'Institut scientifique San Raffaele en Italie, ont suscité notre intérêt. L'équipe de Paola GHEZZI a identifié MATRIN 3 (MATR3) comme la première protéine endogène capable d'inhiber à la fois l'expression et l'activité de DUX4. MATRIN3 a été découpé en plusieurs morceaux, et un petit fragment capable d'inhiber DUX4 s'est distingué. Ce fragment a été synthétisé pour être évalué comme un médicament possible dans des modèles murins. Ces résultats seront essentiels à la conception d'une molécule inhibitrice de DUX4 à base de médicaments MATR3 qui, en perspective, pourrait être appliquée à un spectre de maladies associées à une expression ou à une activité aberrante de DUX4.

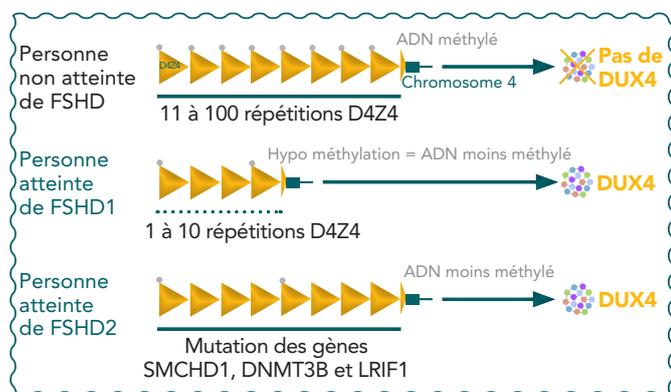


Zoom sur le 29^e CONGRÈS DE LA FSHD SOCIETY

Et, quoi de nouveau en épigénétique ?

Rappelons en quelques lignes ce qu'est l'épigénétique. Alors que la génétique correspond à l'étude des gènes, l'épigénétique s'intéresse à la couche d'informations complémentaires qui définit comment les gènes vont être utilisés par une cellule... ou ne pas l'être. En d'autres termes, l'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes n'impliquant pas de modification de la séquence ADN et pouvant être transmis lors de divisions cellulaires. Les modifications épigénétiques ne sont pas inscrites dans l'ADN, et sont donc réversibles si l'environnement change.

Anna KARPUKHINA du groupe de recherche dirigé par Yegor VASSETZKY à l'Institut Gustave Roussy à Villejuif et à l'institut Koltsov à Moscou, a présenté une stratégie complexe pour restaurer l'organisation normale de la boucle ADN/chromatine dans les noyaux des cellules musculaires FSHD dans le but de diminuer l'expression du gène DUX4. Pour rappel, les contractions répétées dans la FSHD1 sont associées à une hypo méthylation locale et à une modification de la relaxation de la chromatine du chromosome 4, ce qui augmente la probabilité de l'expression toxique du gène DUX4 dans le muscle squelettique. A titre d'information, ce projet est financé par l'AFM-Téléthon.



Quelles nouvelles compréhensions de la maladie et de son mécanisme ?

L'équipe de **Michael KYBA** de l'Université du Minnesota (USA), a découvert un nouveau mécanisme de toxicité DUX4 causant le suicide cellulaire. Ce processus est normalement contrecarré par la protéine FAIM2. Toutefois DUX4 interfère de deux manières : en induisant une enzyme qui détruit FAIM2 et par le microARN miR-3202 qui bloque la synthèse FAIM2. La suppression du miR-3202 sauverait FAIM2 et pourrait constituer une nouvelle stratégie thérapeutique. L'équipe américaine mise donc sur la sauvegarde de la protéine FAIM2 pour réguler DUX4.

Solve FSHD, nouvelle société canadienne de philanthropie au budget de 100 M\$

Quelles sont les pistes des recherches interventionnelles ?

Barbora MALECOVA du laboratoire américain Avidity Biosciences a présenté des données précliniques très encourageantes sur un petit ARN inhibiteur (siRNA) ciblant l'ARNm DUX4 dans l'objectif de le détruire. Cet agent est couplé à un anticorps qui reconnaît le récepteur 1 de la transferrine, qui se trouve principalement sur la membrane musculaire. L'anticorps délivre le siRNA au muscle. Une protection musculaire complète s'est produite lorsque le médicament a été injecté dans le sang de souris. Nous apprenons en ce début de mois d'octobre 2022 que Avidity Biosciences a reçu l'autorisation officielle de la FDA aux États-Unis pour procéder à une étude de phase 1 de l'AOC 1020, une nouvelle classe de thérapies à ARN (AOC = Conjugués d'Oligonucléotides d'Anticorps).

Autre recherche intéressante, celle de l'équipe d'**Afroz RASHNONEJAD** de l'Ohio State University (USA). Ils sont aux premiers stades du développement d'un virus AAV qui exprime un système CRISPR/Cas13 pour couper l'ARNm DUX4, ce qui empêcherait DUX4 de produire une protéine toxique.

Bien entendu, nous ne pouvons pas terminer cet aperçu sans vous parler du lancement de l'essai clinique FULCRUM de phase 3. **FULCRUM Therapeutics** soutient que les résultats de la phase 2 démontrent un ralentissement de la maladie voire une stabilité chez les patients traités par losmapimod par rapport au placebo. La phase 3 devrait confirmer ou infirmer ces résultats à plus grandes échelles puisque le recrutement de patients est beaucoup plus large qu'en phase 2.

Pour conclure, quelles perspectives enthousiasmantes avons-nous notées ?

En conclusion de ce 29^e congrès de la FSHD Society, nous accueillons l'arrivée d'une nouvelle société canadienne de philanthropie de capital-risque - **Solve FSHD** - dotée d'un budget de 100 millions de dollars. Eva CHIN, directrice générale de Solve FSHD, a décrit les objectifs de l'organisation visant à faciliter la transition de la recherche fondamentale au développement de médicaments. Nous souhaitons qu'ils aient d'excellentes intuitions et qu'ils placent leur budget dans des essais thérapeutiques prometteurs. Solve FSHD vient de financer pour un montant de 1 M\$ miReclue Inc. pour sa thérapie à ARN anti DUX4.

Malgré tout, nous sommes surpris de ne pas avoir entendu le laboratoire **Arrowsheads Pharmaceuticals Inc.** qui nous avait tant enthousiasmé l'année passée. Mais nous apprenons à l'occasion des journées dédiés aux patients que le laboratoire Arrowsheads Pharmaceuticals Inc. confirme sa volonté d'essai clinique puisque la phase 1 de ARO-DUX 4 devrait débuter en début d'année 2023.



En quoi consiste L'OBSERVATOIRE FSHD ?

La nécessité de créer des bases de données dans l'objectif de recenser un maximum de patients atteints d'une dystrophie Facio-Scapulo-Humérale a été longuement évoquée lors du 29^e congrès de la FSHD Society. Dans le but d'inciter les laboratoires pharmaceutiques, les médecins et les chercheurs à travailler sur la FSHD, il est essentiel de démontrer qu'il existe un nombre important de patients atteints de cette pathologie. A travers l'interview de Benoît

SANSON, chargé de mission dans le service Système Nerveux Périphérique & Muscle du CHU de Nice, nous souhaitons souligner le rôle important de l'Observatoire FSHD dirigé par le Pr SACCONI. Cette base de données FSHD, soutenue financièrement par l'AFM-Téléthon, a non seulement l'objectif de recenser en France la population atteinte d'une FSHD mais aussi d'aider à mettre en place de futurs essais thérapeutiques.

INTERVIEW

Groupe d'Intérêt : Quand et pourquoi est né cet Observatoire ?

BS : Dans sa forme actuelle, l'Observatoire a été créé en 2013 par le service neuromusculaire du CHU de Nice, avec des financements de l'AFM-Téléthon. Mais ce projet a été pensé et développé bien en amont, le Professeur Sabrina SACCONI en étant le chef de file. Le but est d'avoir des données pertinentes, fiables pour le plus grand nombre de patients atteints de FSHD. Cela permet des études épidémiologiques, et facilite la mise en place d'essais cliniques en France. Nous cherchons aussi à mieux caractériser les formes atypiques qui concernent environ 20% des patients lesquels pourront bénéficier de solutions thérapeutiques adaptées.



GI : Quelle est la particularité de l'Observatoire français ?

BS : En Italie ou aux Etats-Unis, les bases de données FSHD ne comportent que les questionnaires remplis par les médecins. Les données sont certes précises, mais la saisie est tellement chronophage qu'il est difficile d'augmenter significativement le nombre de patients. L'Angleterre a, quant à elle, fait le choix de se focaliser sur les données provenant des patients eux-mêmes. Il est plus facile d'obtenir ces données mais les informations vont moins loin, sont moins poussées que dans la première solution. La particularité de l'Observatoire français est d'allier les deux : un questionnaire rempli par le médecin et un auto-questionnaire complété par le patient. En procédant ainsi, on augmente la qualité des données. Si des incohérences sont identifiées, l'Observatoire interpelle le médecin. Le suivi qui se fait par auto-questionnaire est alors plus fiable.

GI : Concrètement, comment s'inscrire dans cette base de données ?

BS : L'auto questionnaire seul suffit pour être référencé dans la base de données. Mais un consentement éclairé doit impérativement être signé au préalable. Vous pouvez trouver ces documents à l'adresse suivante : <https://fshd.fr/documents> . Il faut les imprimer, signer le consentement avec un médecin (par exemple votre généraliste), remplir l'auto-questionnaire et envoyer les originaux par voie postale à notre service où les données sont alors saisies. Bien que la collecte des données, leur saisie et leur vérification (quand c'est possible) soient fastidieuses, nous

avons environ 6 mois d'avance sur les prévisions. C'est-à-dire que nous avons prévu d'atteindre mille patients en mars 2022, or la base a enregistré son millième participant en novembre 2021. Nous pouvons compter sur l'aide des Centres de Références Neuromusculaires, et nous organisons des déplacements pour promouvoir l'Observatoire.

Par exemple, un déplacement à Lyon a permis de rencontrer 39 personnes en 3 jours. Il s'agit de l'un des plus gros observatoires au monde dédié à une maladie neuromusculaire, en terme de nombre de participants. Lorsque l'auto-questionnaire sera saisissable en ligne, le suivi des patients dans le temps en sera facilité. En revanche, nous rencontrons parfois des freins administratifs. Nous ne sommes autorisés que depuis fin avril 2021 à conserver les coordonnées des patients. Pour l'instant, nous n'avons ces coordonnées que pour environ 20% des patients. Nous espérons en avoir la presque totalité dans 5 ans. Depuis 2021, les patients doivent signer un nouveau consentement, même ceux qui participent depuis longtemps.

GI : A-t-on déjà utilisé les données de l'Observatoire ?

BS : Les chercheurs se sont récemment appuyés sur l'Observatoire pour démarrer des essais notamment pour déterminer les centres à impliquer. Il est évidemment plus logique de cibler des centres où sont suivis plus de patients présentant le profil adéquat. Vous avez sans doute entendu parler de ReSolve, étude qui vise à identifier des indicateurs de mesure pour valider l'efficacité des traitements dans les futurs essais thérapeutiques. Pour cette étude, des patients de type I et marchants étaient recherchés. L'étude a commencé à Nice, puis a été étendue à Paris et Lille. On s'attend à une multiplication des essais cliniques dans les prochaines années; des essais qui auront besoin de l'Observatoire, voire d'un consortium d'Observatoires, au regard du faible nombre de patients pouvant parfois correspondre au profil recherché dans un pays donné. Les patients FSHD doivent noter que l'Observatoire ne les contactera pas directement pour leur proposer un essai clinique : la législation européenne ne le permet pas. La démarche doit être initiée par le patient FSHD qui trouvera des notifications dédiées dans son espace personnel sur le site de l'Observatoire.



Comment fonctionne un ESSAI CLINIQUE ?

Nous évoquons depuis plusieurs mois déjà l'arrivée d'essais cliniques soit pour tenter de réguler l'expression de DUX4 soit pour stabiliser la transcription du gène DUX4.

Mais savez-vous réellement comment fonctionne un essai clinique ?

Ce dont il faut prendre conscience, c'est que le temps des chercheurs n'est pas le temps des malades. Pour pouvoir prescrire un nouveau traitement chez l'homme, il faut s'assurer chez un nombre significatif de personnes qu'il est bien toléré et efficace dans la maladie à traiter. De l'idée d'une thérapie à l'autorisation administrative de son utilisation chez l'homme, il peut s'écouler plusieurs années.

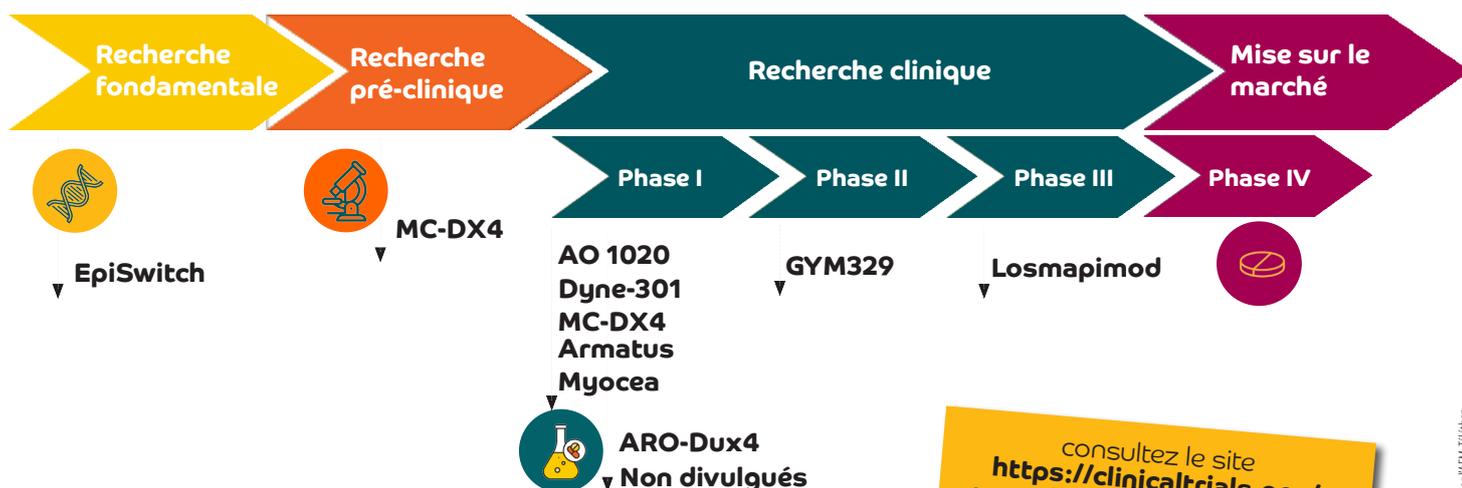
Tout commence par la recherche fondamentale : imaginer des thérapies, identifier des candidats médicaments et créer des modèles cellulaires et animaux. Puis la recherche pré-clinique arrive en étape 2. Elle consiste à étudier le candidat médicament sur des cellules en culture (in vitro)

le temps des chercheurs n'est pas celui des malades

et sur des modèles animaux (in vivo). Ensuite, la recherche clinique s'étale dans le temps selon 3 phases. Il s'agit alors d'évaluer chez l'homme le candidat médicament. Si ce dernier est un succès, sa mise sur le marché est validée par les instances sanitaires et gouvernementales.

Oserions-nous dire que les lignes bougent ?

Plusieurs recherches fondamentales de la FSHD ont atteint le stade de la recherche pré-clinique et sont aujourd'hui aux portes des essais cliniques. Le schéma ci-dessous vous explique les différentes étapes d'un essai clinique avec l'annotation des candidats médicaments en cours d'expérimentation. Selon la FSHD Society, plus de 20 recherches fondamentales ont franchi le cap de la recherche pré-clinique, et entrent dans le vif du sujet de la recherche clinique. Nous avons choisi de faire un arrêt sur image avec le schéma ci-dessous indiquant la phase des médicaments en cours d'essai. Il semblerait qu'une dizaine d'essais se cachent sous l'intitulé 'Non divulgués'.



consultez le site <https://clinicaltrials.gov/> pour obtenir la liste des essais cliniques en cours de recrutement

Qui peut participer À UN ESSAI CLINIQUE ?

Toute personne majeure peut-être volontaire pour participer à un essai clinique. Cependant, pour être retenue, elle doit répondre à des critères d'inclusion (âge, condition physique, co-morbidités, etc.). En effet, ces critères permettent de constituer une population homogène pour ne pas biaiser les résultats. Des essais cliniques sont également ouverts aux enfants mineurs avec la signature du consentement des parents.



Seriez-vous prêt(e) à vous engager dans un essai clinique ?

Bien avant qu'un essai clinique se mette en place, il faut s'informer, être conseillé et réfléchir avec le corps médical et le service régional de l'AFM-Téléthon à ce qu'implique un essai clinique. Il faut identifier et anticiper les conséquences sur son quotidien, son organisation, ses contraintes, et le coût financier éventuel (frais de déplacement, hébergement pas toujours pris en charge dans le cadre d'un essai clinique).

Comment entrer dans un essai clinique ?

L'essai se met en place dans des centres appelés investigateurs. Le recrutement des patients peut alors débuter. Une consultation spécifique préalable permet de vérifier si le volontaire répond à l'ensemble des critères d'inclusion, et s'il est informé sur le déroulement de l'essai, des objectifs, des conséquences au quotidien, et des précautions à prendre.

Si le patient accepte de s'engager, il signe un formulaire de consentement éclairé. Suivront des examens médicaux complémentaires pour confirmer l'inclusion. La durée d'un essai clinique peut varier de plusieurs mois à plusieurs années. L'essai terminé, c'est le début de la phase d'analyse des résultats sur plusieurs mois. Si ces résultats sont en faveur de son efficacité, le médicament peut être prescrit dans le cadre d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) par les autorités de santé françaises. Le produit est alors délivré dans des conditions bien définies dans le cadre hospitalier.