



# 1 heure avec Julie DUMONCEAUX

Chercheuse en neurosciences à l'Université Collège de Londres,  
spécialiste de la recherche sur la FSHD

## Compte-rendu de la visio-conférence du 26/10/2023 organisée par le GI FSHD de l'AFM-Téléthon

### Table of Contents

COMPRENDRE LA FSHD .....	2
1. Quel est le rôle de DUX4 ? .....	2
2. Pourquoi l'expression de DUX4 pose problème ? .....	2
3. Comment sont développés les traitements ? .....	2
4. Comment s'exprime un gène ? .....	2
STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES .....	3
1. Bloquer la synthèse de l'Arn .....	3
2. Détruire l'Arn messenger .....	3
PHARMACO DYNAMIQUE OU LA RÉUSSITE D'UN TRAITEMENT .....	4
1. Quelles sont les difficultés d'un traitement par injection dans le sang ? .....	4
2. Quid de la thérapie cellulaire ? .....	4
LES PHASES D'UN ESSAI CLINIQUE .....	5
LES ESSAIS CLINIQUES FSHD EN COURS .....	6
ReSOLVE .....	6
LOSMAPIMOD de Fulcrum .....	6
FORTITUDE de Avidity .....	6
MANOEUVRE de Roche .....	6
LES ESSAIS À VENIR .....	6
QUESTIONS/RÉPONSES .....	7
l'IA (intelligence artificielle) et la fshd .....	7
Comment participer aux essais cliniques ? .....	7
L'âge du patient a-t-il une importance ? .....	7
Qui peut prétendre aux essais cliniques – fshd1 / fshd2 ? .....	7
A quel horizon une commercialisation d'un traitement ? .....	8
Les patients français peuvent-ils participer aux essais cliniques à l'étranger ? .....	8
Pourquoi dux4 n'agit pas sur tous les muscles ? .....	8

## COMPRENDRE LA FSHD

La FSHD (Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale) représente environ 3 000 cas en France. Parmi ces malades, 95% présentent un FSHD de type 1 (FSHD1).

L'origine moléculaire de la FSHD1 et de la FSHD2 est certes différente. Toutefois, la résultante est une décompaction de l'ADN D4Z4. Cette décompaction de l'ADN D4Z4 permet l'expression d'un gène qui est à l'intérieur de chacune des répétitions. Ce gène se nomme DUX4. Parce que l'ADN est décompacté, le gène DUX4 va pouvoir s'exprimer.

### 1. Quel est le rôle de DUX4 ?

Le gène DUX4 s'exprime naturellement à l'état embryonnaire chez l'être humain (au stade 2 à 4 cellules). Ensuite, son expression s'éteint définitivement (sauf dans les testicules et thymus). Or il reste en veille chez les patients FSHD.

### 2. Pourquoi l'expression de DUX4 pose problème ?

DUX4 est un facteur de transcription, c'est-à-dire qu'il active une cascade de gènes qui est toxique pour les cellules musculaires. Il en résulte une mort cellulaire, et par conséquent, une atrophie des muscles.

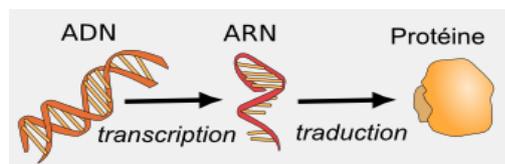
Cf. document AFM-Téléthon : [https://www.myobase.org/index.php?lvl=notice\\_display&id=77584](https://www.myobase.org/index.php?lvl=notice_display&id=77584)

### 3. Comment sont développés les traitements ?

La première étape est une expérience sur les cellules de patients FSHD (grâce aux biopsies). Si ces expériences que l'on appelle in vitro sont concluantes, elles se poursuivent sur des modèles animaux. Les chercheurs vérifient l'efficacité des molécules testées, puis leur toxicité (en augmentant les doses). Si ces tests sont concluants, alors, la molécule peut entrer en essai clinique chez l'être humain.

### 4. Comment s'exprime un gène ?

Dans nos cellules, nous avons de l'ADN qui contient des gènes qui permettent de fabriquer des protéines. Le gène DUX4 fabrique la protéine DUX4 qui est toxique. L'étape qui permet de passer de l'ADN à l'ARN s'appelle la transcription. Et l'étape qui permet de passer de l'ARN à la protéine s'appelle la traduction. Par conséquent, si les chercheurs veulent bloquer DUX4, ils peuvent bloquer n'importe laquelle de ces étapes.



#### Plusieurs possibilités d'intervention pour trouver un traitement à la FSHD :

- Bloquer la synthèse de l'ARN (pour éviter la transcription)
- Détruire l'ARN car sans ARN pas de protéine (pour éviter la traduction)
- Empêcher la protéine d'être fonctionnelle



## STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

### 1. Bloquer la synthèse de l'Arn

Plusieurs possibilités :

**Utiliser des petites molécules existantes** qui servent dans d'autres maladies. Les chercheurs vérifient si ces molécules peuvent être utilisées dans une autre indication que celle pour laquelle elles avaient été pensées à l'origine. C'est le cas pour le Losmapinod (traitement pour les maladies cardiovasculaires) en cours d'essai clinique par Fulcrum. Lors d'expérience dans des cellules, cette molécule a montré qu'elle pouvait avoir un impact sur DUX4 en diminuant son expression. Comme ces molécules existent déjà, elles sont plus faciles à synthétiser avec un coût moindre, leur toxicité est connue, et par conséquent les essais cliniques pour la FSHD seront plus courts. Toutefois, ces molécules restent peu spécifiques à DUX4. On s'interroge donc sur leurs actions au niveau des organes dans une administration chronique de la molécule chez les patients FSHD.

**Utiliser le système CRISPR-Cas9** (prix Nobel de chimie en 2020). Ce système était utilisé à l'origine au niveau des bactéries pour qu'elles se défendent contre des infections des virus. Les chercheurs ont donc détourné ce système pour l'utiliser chez l'être humain. On parle de ciseau moléculaire. Ce système a été amélioré notamment dans la recherche contre la FSHD.

- Par exemple, ce système peut être couplé à un effecteur pour recompacter l'ADN D4Z4 afin que DUX4 ne puisse plus s'exprimer. Deux laboratoires travaillent sur le sujet : Epic Bio et Renogenyx.
- Deuxième possibilité d'utilisation de CRISPR-Cas9, c'est la modification du site poly(A) de DUX4. L'Arn messenger de DUX4 est par nature instable. En y adjoignant un poly(A), l'Arn messenger reste stable. Si on bloque le polyA, l'Arn de DUX4 redevient instable et ne produit plus de protéine toxique. Il s'agit de recherches essentiellement académiques menées notamment par le laboratoire de Julie Dumonceaux à Londres.

- ↳ **Les avantages de ces techniques**, c'est que l'ADN est modifié. La correction est donc permanente. Le CRISPR-Cas9 est apporté par une navette qui est un vecteur viral de type AAV. Il s'agit d'une seule injection pour le patient FSHD.
- ↳ **Les inconvénients de ces techniques**, c'est de cibler des régions du génome qu'il ne faudrait pas atteindre. Autrement dit, il peut y avoir un risque de bloquer l'expression d'un autre gène que DUX4 alors que ce gène doit s'exprimer. Le coût est également prohibitif. Enfin, le 3e inconvénient est la réponse immune (certains patients FSHD ayant déjà eu le virus dans leur vie ont développé une réponse immune qui empêchera le médicament de fonctionner).

Voir le document de l'AFM : <https://www.afm-telethon.fr/fr/termes/crisprcas9>



## 2. Détruire l'Arn messenger

Les Gapmer, les antisens, ou les SiRNA sont les approches thérapeutiques les plus développées dans les maladies neuromusculaires, car elles sont relativement simples. Plusieurs laboratoires travaillent sur le sujet dont **Dyne, Mirecule, Avidity, Arrowhead**... La recherche travaille également sur la meilleure façon de faire pénétrer les antisens dans le muscle. En effet, la pénétration des antisens dans le muscle étant faible, les antisens doivent être couplés à une molécule qui permettra une bonne pénétration. Les différentes compagnies ont développé des systèmes différents.

- ↳ **Les avantages de ces techniques** : facile à produire et peu coûteux. Le fait de procéder à des injections chroniques permet d'arrêter le traitement si des effets indésirables sont observés chez les patients FSHD. Il est possible de faire varier les doses et le temps entre chaque injection.
- ↳ **Les inconvénients de ces techniques**, ce sont des injections récurrentes chez les patients FSHD. Il est possible de vectoriser les antisens/siRNA/miRNA. Dans ce cas, un vecteur AAV est utilisé, ce qui permet de ne faire qu'une seule injection. Néanmoins, cette approche présente aussi les inconvénients liés aux vecteurs AAV (voir plus haut).

## 3. Bloquer l'action de DUX4

Deux possibilités développées par des laboratoires privés comme **Althay Therapeutics** et des laboratoires académiques comme celui de **Julie Dumonceaux** à Londres.

- Utiliser un leurre pour que la protéine DUX4 s'y lie et n'active plus la cascade de gènes toxiques.
  - Utiliser un peptide qui se lie à DUX4, bloquant ainsi l'action de DUX4.
- 
- ↳ **Les avantages de ces techniques** : facile à produire et peu coûteux. Le fait de procéder à des injections chroniques permet d'arrêter le traitement si des effets indésirables sont observés chez les patients FSHD. Il est possible de faire varier les doses et le temps entre chaque injection.
  - ↳ **Les inconvénients de ces techniques**, ce sont des injections récurrentes chez les patients FSHD. Un des points cruciaux et communs de ces stratégies thérapeutiques est la délivrance. Autrement dit, il faut que le candidat médicament aille dans tous les muscles. Plusieurs possibilités : conjuguer les oligonucléotides à un peptide, utiliser des nanoparticules, ou bien administrer des anticorps conjugués aux oligonucléotides.

## PHARMACO DYNAMIQUE OU LA RÉUSSITE D'UN TRAITEMENT

### 1. Quelles sont les difficultés d'un traitement par injection dans le sang ?



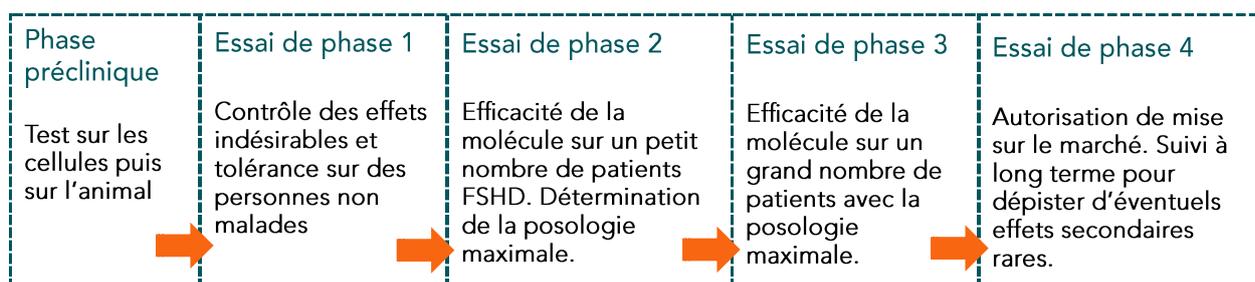
### 2. Quid de la thérapie cellulaire ?

La thérapie cellulaire travaille avec des cellules souches qui sont reprogrammées en cellules musculaires avec un ADN réparé. Le laboratoire Vita Therapeutics travaille sur cette approche.

- ↳ **Inconvénients** : action extrêmement locale. Impossible d'injecter les cellules dans la circulation sanguine pour atteindre tous les muscles affectés.

Cf. blog FSHD : <https://fsh.afm-telethon.fr/therapie-cellulaire-dans-la-fshd/>

## LES PHASES D'UN ESSAI CLINIQUE

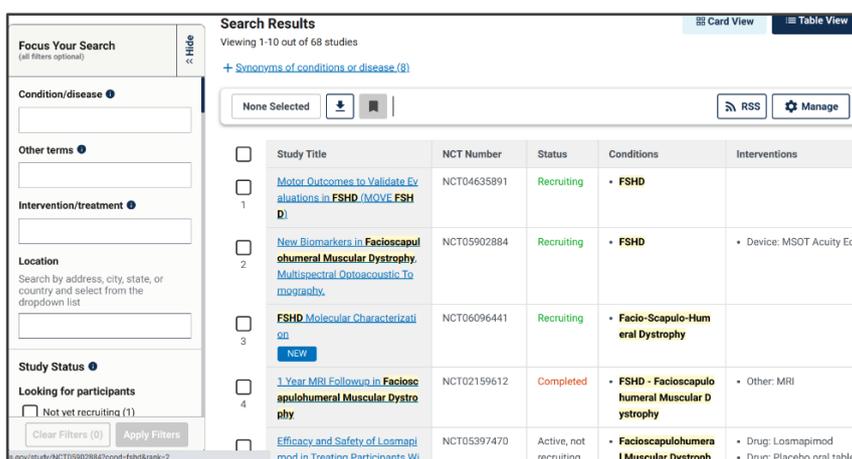


La base des essais thérapeutiques dans le monde : le site américain Clinical Trials (<https://clinicaltrials.gov/>). Mais attention, la base et le site sont en anglais. Actuellement, 68 essais cliniques sur la recherche FSHD sont soit en cours, soit terminés. Certains essais sont observationnels (Resolve et Move+ par exemple) signifiant une observation clinique de la maladie pour comprendre comment elle fonctionne. Les essais interventionnels sont des essais qui ont une incidence directe sur la trajectoire de la maladie.

Les objectifs des essais observationnels sont non seulement de comprendre la maladie mais surtout de détecter les biomarqueurs. La découverte des marqueurs permettra de vérifier si un essai clinique interventionnel a une incidence bénéfique sur les patients.

La base présente chaque essai et son protocole : la maladie neuromusculaire concernée, le lieu (ville, pays et centre), son statut (recrute, en cours, fini), et les critères d'inclusion des volontaires

Exemple



Study Title	NCT Number	Status	Conditions	Interventions
Motor Outcomes to Validate Evaluations in FSHD / MOVE FSHD	NCT04635891	Recruiting	• FSHD	
New Biomarkers in Facioscapulo-humeral Muscular Dystrophy. Multispectral Optoacoustic Tomography.	NCT05902884	Recruiting	• FSHD	• Device: MSOT Acuity Ech
FSHD Molecular Characterization	NCT06096441	Recruiting	• Facio-Scapulo-Humeral Dystrophy	
1 Year MRI Followup in Facioscapulo-humeral Muscular Dystrophy	NCT02159612	Completed	• FSHD - Facioscapulo-humeral Muscular Dystrophy	• Other: MRI
Efficacy and Safety of Losmapimod in Treating Participants With	NCT05397470	Active, not recruiting	• Facioscapulo-humeral Muscular Dystrophy	• Drug: Losmapimod • Drug: Placebo oral tablet



## LES ESSAIS CLINIQUES FSHD EN COURS

### **ReSOLVE**

C'est une étude mondiale d'histoire naturelle, qui en France est menée au CHU de Nice par le professeur Sabrina Sacconi. Les participants bénéficient d'un suivi médical, mais ils ne reçoivent aucun candidat-médicament.

Voir l'article AFM à ce sujet : <https://www.afm-telathon.fr/fr/essais/dystrophie-musculaire-facio-scapulo-humerale-etude-resolve-france>

### **LOSMAPIMOD de Fulcrum**

Médicament censé bloquer l'expression de DUX4.

Les résultats de la phase 2 de cet essai ont conclu que le médicament ne provoque pas d'amélioration dans l'expression des gènes cibles de DUX4. Malgré cela, les patients ont réagi favorablement au Losmapimod. L'un des paramètres mesurés est le 'Reachable Workspace', qui est une mesure vérifiant l'évolution du mouvement de l'épaule. Les patients inclus dans l'essai ayant reçu le Losmapimod ont montré une amélioration du mouvement des épaules. Sur la base de ces résultats, la FDA américaine a autorisé un essai de phase 3 à Fulcrum. 230 patients ont été recrutés (la moitié des patients recevront le Losmapimod, l'autre moitié recevra le placebo). Il y a 2 sites en France, situés à Paris et Nice.

Voir l'article AFM à ce sujet : <https://www.afm-telathon.fr/fr/essais/myopathie-facio-scapulo-humerale-extension-de-lessai-reDUX4>

### **FORTITUDE de Avidity**

Essai en phase 2 (étape permettant d'assurer la tolérabilité) réalisé aux États-Unis et aux Pays-Bas auprès de 72 participants. Utilisation du complexe anticorps/oligo dans la FSHD pour détruire l'ARN messager de DUX4. L'essai Avidity n'est pas prévu en France.

Cf YouTube [https://www.youtube.com/watch?v=Y7LGoDoPs\\_c](https://www.youtube.com/watch?v=Y7LGoDoPs_c) (vidéo en anglais)

### **MANOEUVRE de Roche**

Essai en phase 2 visant la régénération de la force musculaire. L'être humain possède un système qui permet de réguler la croissance musculaire pour que le muscle grossisse à juste mesure. Cette régulation finie de la masse musculaire est en partie basée sur la molécule qui s'appelle la **myostatine**. La myostatine est un régulateur négatif de la masse musculaire. Lorsqu'un individu a de la myostatine, il n'augmente plus sa masse musculaire.

De nombreux essais cliniques ont été réalisés sur des myopathies différentes dont la FSHD (essai Acceleron) avec des résultats sur les patients décevants. Beaucoup d'essais ont été arrêtés du fait des résultats non probants pour diverses raisons, dont le fait que les patients présentant une très forte perte de la masse musculaire n'ont plus que très peu de myostatine dans le sang. Chez les patients FSHD, la quantité de myostatine dans le sang est réduite, mais il y en a toujours.

La molécule de Roche est censée faire mieux Elle est complètement modifiée par rapport à ce qui a été fait précédemment. L'essai Manoeuvre n'est pas prévu en France.

## LES ESSAIS À VENIR

- ↳ **Essais à venir** : Avidity, arrowhead (ciblent l'ARNm de DUX4)
- ↳ **À plus long terme** : miReculé, Dyne, Epic Bio etc...



## Questions/Réponses

### L'IA (intelligence artificielle) et la FSHD

Intéressant pour les maladies musculaires, notamment pour les essais observationnels. Utiliser l'IA pour mieux analyser des données de façon plus précise sur un plus grand nombre.

Cela peut également être utile pour le diagnostic FSHD dans l'étude des IRM et les inflammations. En fonction des données du patient et du type d'inflammation, avoir la possibilité via l'IA de détecter la pathologie serait une avancée dans le diagnostic (projet MYOpathIA à Toulouse)

Permettre également de trouver des points communs entre patients serait un atout pour les essais cliniques. En effet, plus le profil des patients FSHD est homogène dans un essai clinique, plus les résultats seront précis.

### COMMENT PARTICIPER AUX ESSAIS CLINIQUES ?

Conseil de Julie Dumonceaux : en parler avec son neurologue, avec son centre de référence des maladies neuromusculaires ou avec le centre organisateur de l'essai (vous référer au site Clinical Trials).

Être atteint de la maladie FSHD ne suffit pas à répondre aux critères d'inclusion d'un essai clinique. Il y a également des critères d'exclusion qui peuvent être l'âge, la FSHD1/FSHD2, la capacité à marcher, l'évolution physique, les antécédents médicaux, les traitements antérieurs ou en cours, etc. Seul le centre investigateur peut décider ou non de la sélection d'un patient pour l'essai.

Par ailleurs, la condition physique d'un patient FSHD se dégrade avec le temps. Par conséquent, recevoir un traitement alors qu'il y a de moins en moins de muscles, cela est difficile à analyser dans le cadre d'un essai clinique. Comment réparer un muscle lorsqu'il n'existe plus.

### L'ÂGE DU PATIENT A-T-IL UNE IMPORTANCE ?

L'âge fait partie des critères d'exclusion. Les essais en cours limitent l'accès aux personnes âgées de 18 à 65 ans.

### QUI PEUT PRÉTENDRE AUX ESSAIS CLINIQUES – FSHD1 / FSHD2 ?

Les deux sont éligibles à la plupart des essais cliniques.

### À QUEL HORIZON UNE COMMERCIALISATION D'UN TRAITEMENT ?

On peut espérer une commercialisation dans les prochaines années, 5 à 10 ans. Exemple du Losmapinod susceptible d'être commercialisé dans les 5 années à venir. C'est l'essai clinique le plus avancé.



## **LES PATIENTS FRANÇAIS PEUVENT-ILS PARTICIPER AUX ESSAIS CLINIQUES À L'ÉTRANGER ?**

Cela est envisageable. Il faut se renseigner auprès du centre organisateur de l'essai clinique.

## **POURQUOI DUX4 N'AGIT-IL PAS SUR TOUS LES MUSCLES ?**

Ce que l'on sait, c'est que certains muscles sont préférentiellement atteints au départ de la pathologie, ce sont les muscles du visage, des épaules et des bras. Ce qui n'est pas le cas de tous les patients FSHD. Au fur et à mesure du temps, l'ensemble des muscles est atteint, car DUX4 a un effet délétère sur l'ensemble des muscles. Il est possible que certains muscles tolèrent moins bien l'expression de DUX4.

DUX4 agit peut-être sur le diaphragme, car certains patients peuvent avoir des problèmes respiratoires. Par contre il n'agit pas sur le muscle cardiaque (pas de cardiomyopathie dans le cas de la FSHD).