Historique sur la dystrophie FSH : (Découverte de DUX4)

INTRODUCTION

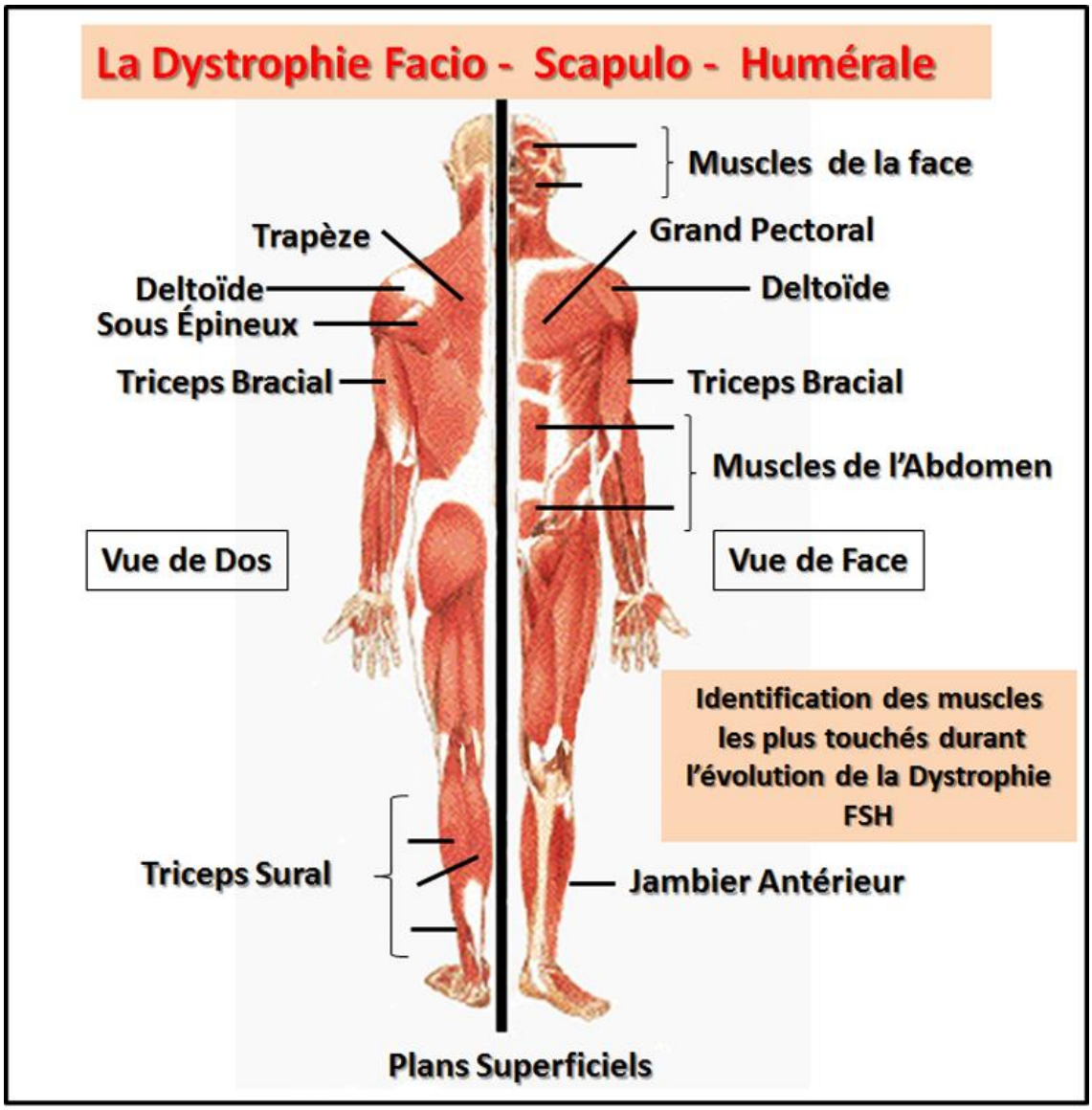
Parmi les maladies musculaires primitives, dégénératives, d'évolution progressive, et que l'on classe parmi les myopathies familiales et héréditaires, il existe un type particulier de dystrophie avec une atteinte principale définie cliniquement comme une **atteinte facio-scapulo-humérale.** Dès l'année 1868, en utilisant un procédé d'électrisation musculaire (précurseur de l'électromyographie moderne) le docteur Guillaume Duchenne de Boulogne rapporte pour la première fois, une description médicale précise d'une myopathie nouvelle (maladie musculaire) correspondant à un déficit moteur qui va conduire à une perte rapide de la marche chez un jeune garçon. Il est alors indiqué une nouvelle notion rapportée comme un processus de «paralysie progressive pseudo hypertrophique» (Duchenne (de Boulogne), G., 1868. Recherches sur la paralysie musculaire pseudo-hypertrophique et paralysie myosclérosique. *Arch Gén Méd* 11, 305,421-552). Progressivement, d'autres médecins se sont penchés sur cette atteinte musculaire et parmi eux souvent des neurologues. Signalons au début de cette recherche un spécialiste Allemand Wilhelm Heinrich Erb, ainsi que 2 spécialistes Français, Théophile Joseph Louis Landouzy et Joseph Jules Déjérine qui vont échanger des informations puis ensemble établir un diagnostic clinique précis de cette nouvelle pathologie.

C'est donc une atteinte musculaire débutant généralement par les muscles de la face (des paupières, orbiculaires et des lèvres) qui progresse par une faiblesse des muscles de la ceinture scapulaire (muscles servant à fixer les omoplates sur le squelette). Arrivent ensuite des pertes de force musculaire au niveau des bras (tout en laissant intact les muscle de l'avant-bras) puis une évolution qui touche les muscles abdominaux, les membres inférieurs (Jambiers antérieurs) et cela pouvant progressivement affecter toute la musculature. Si l'atteinte est au début marquée par son asymétrie, son évolution est généralement lente avec parfois des paliers qui estompent la dissymétrie initialement observée.

Ces nouvelles observations seront **publiées dès 1884** par les 2 spécialistes Français et l'on trouve dans la liste ci-jointes les références de leurs premières observations : [*Landouzy L, Déjérine J : De la myopathie atrophique progressive (myopathie héréditaire, débutant dans l'enfance par la face, sans altération du système nerveux).* ***Comptes rendus de l'Académie des sciences, Paris, 1884, 98: 53-55*** *; De la myopathie atrophique progressive.* ***Rev Med 1885;5:253-366****. ; De la myopathie atrophique progressive; myopathie héréditaire, sans neuropathie, débutant d'ordinaire dans l'enfance par la face.* ***Paris, F. Alcan, 1885*** *; Contribution à l'étude de la myopathie atrophique progressive (myopathie atrophique progressive, à type scapulo-huméral).* ***Comptes rendus de la Société de biologie, 1886, 8 Sér, volume 38: 478-481****.*]

On va alors parler du **syndrome de Erb-Landouzy-Déjérine**, puis progressivement seulement du syndrome de Landouzy-Déjérine pour finir par enregistrer cette pathologie comme la maladie (ou Dystrophie) de Landouzy-Déjérine.

La Dystrophie Facio Scapulo Humérale

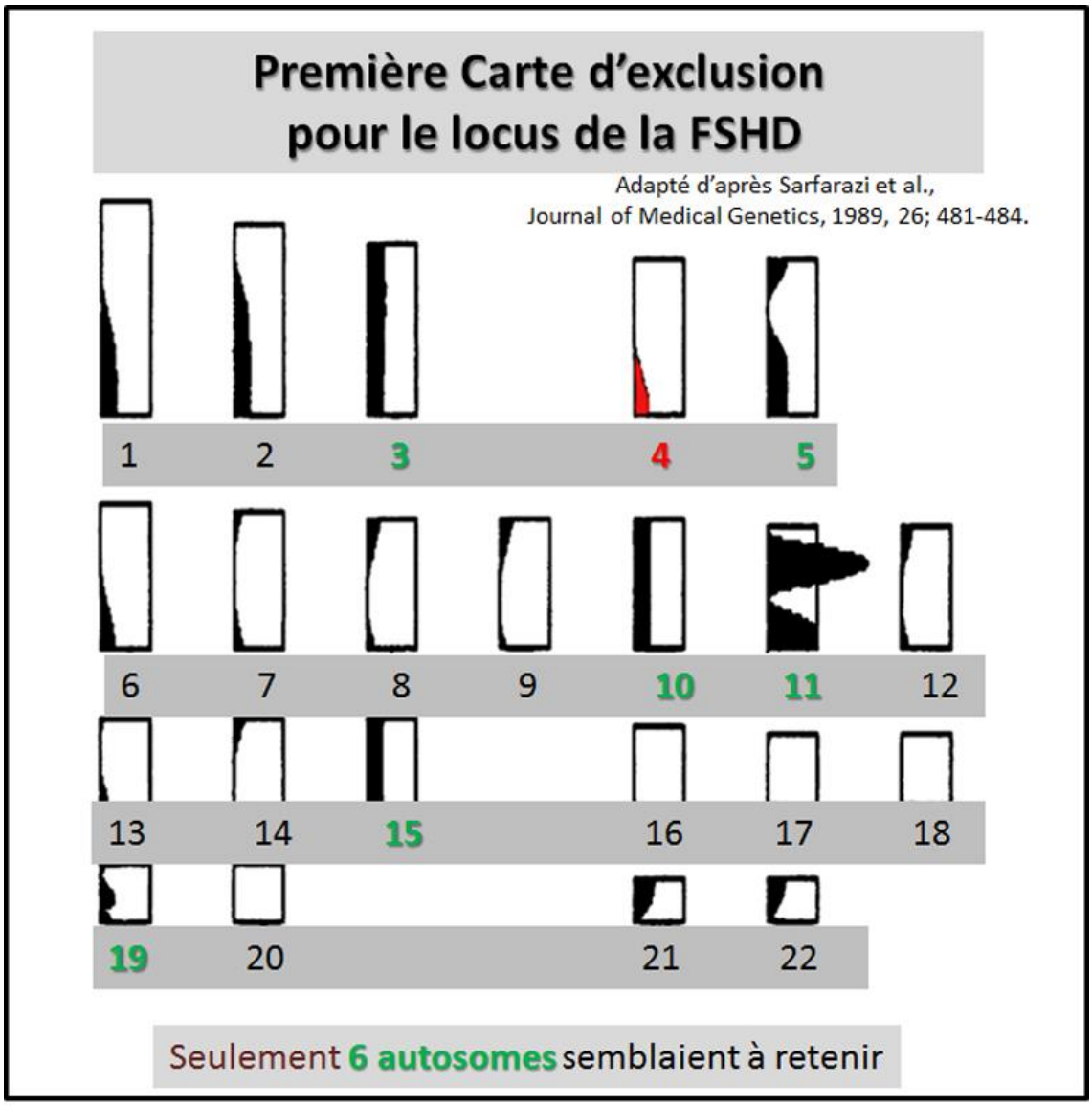


La clinique nous donne alors une représentation schématique des **principaux muscles atteints dans les cas de maladie de Landouzy-Déjérine.**, comme montré sur une illustration présentée ci-contre.

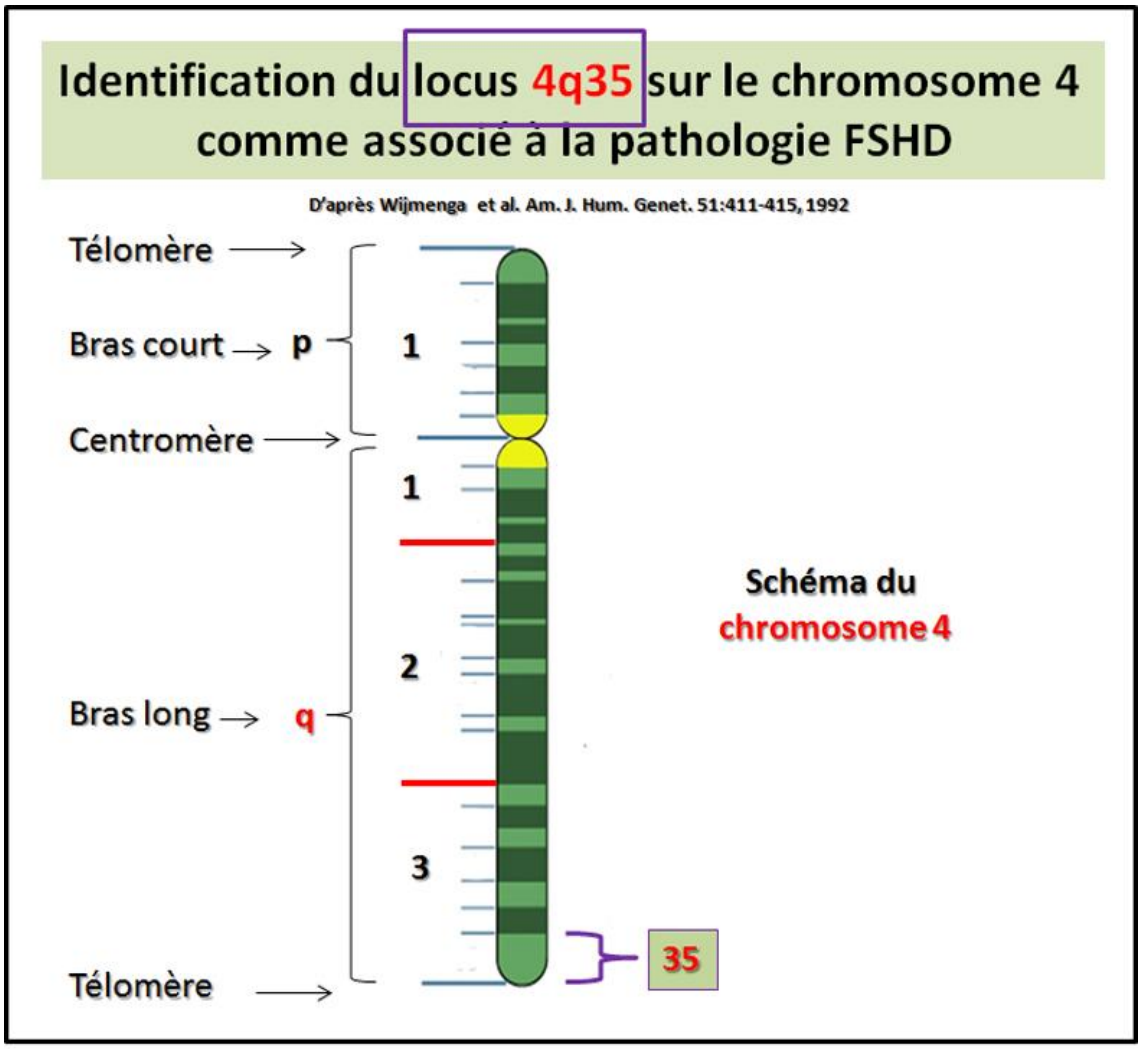
Ainsi cliniquement cette pathologie se manifeste par l'occlusion incomplète des yeux durant le sommeil ; puis l'atrophie gagne d'autres muscles de la face. Il y a des difficultés à boire avec une paille et/ou à siffler. Ensuite le membre supérieur est difficile à élever au-dessus de l'horizontale.

De nombreux autres médecines firent ensuite des observations complémentaires décrivant des enfants atteints de **Dystrophies de type de Landouzy-Déjérine**. Ainsi des travaux rapportent le cas de 3 jeunes enfants de 3, 4 et 5 ans issus d'une famille de six enfants qui paraissent cliniquement atteints de cette maladie. Un autre exemple relate le cas d'une fillette âgée de 10 ans, et un suivi sur cette pathologie donne des observations concernant une autre fillette qui consulta à 7 ans puis à 15 ans. De tels travaux sont illustrés dans une littérature déjà ancienne avec quelques photos les signes cliniques de cette pathologie et ces dernières peuvent être consultées dans l'article en référence.

Il faut attendre l'année 1950, pour trouver un premier travail qui présente une étude de l'anomalie référencée maintenant comme FSHD (Facio-Scapulo-Humeral Dystrophy) avec un grand groupe d'individus provenant d'une grande famille et dans certains cas des enfants qui sont d'origine polygamiques. Cela présenta une occasion exceptionnelle pour établir une meilleure définition clinique de la pathologie. Puis vers les années 1980 un intérêt croissant pour les FSHD va permettre une meilleure définition de la pathologie. Le constat est déjà que l'on se trouve face à la grande variabilité des cas associés à cette maladie avec des complexités génétiques et Patho-Physiologiques croissantes. En particulier les discussions cliniques aboutirent cependant à postuler qu'un seul gène pouvait probablement être responsable de la maladie de Landouzy-Déjérine



Les travaux commencent avec diverses sondes ADN en étudiant un groupe de 455 patients issus de 25 familles différentes atteintes de Dystrophie FSH. Une carte avec la mise au point d'un programme baptisé EXCLUDE donnait des premiers éléments. Même si dans cette approche les chercheurs proposaient que les Chromosomes 3, 5, 10, 11, 15, et 19 semblaient à retenir (indiqués avec la couleur verte), une illustration reproduite ci-dessous montre que la possibilité pour un locus différent sur le chromosome 4 (indiqué en rouge) pouvait également correspondre au locus recherché.

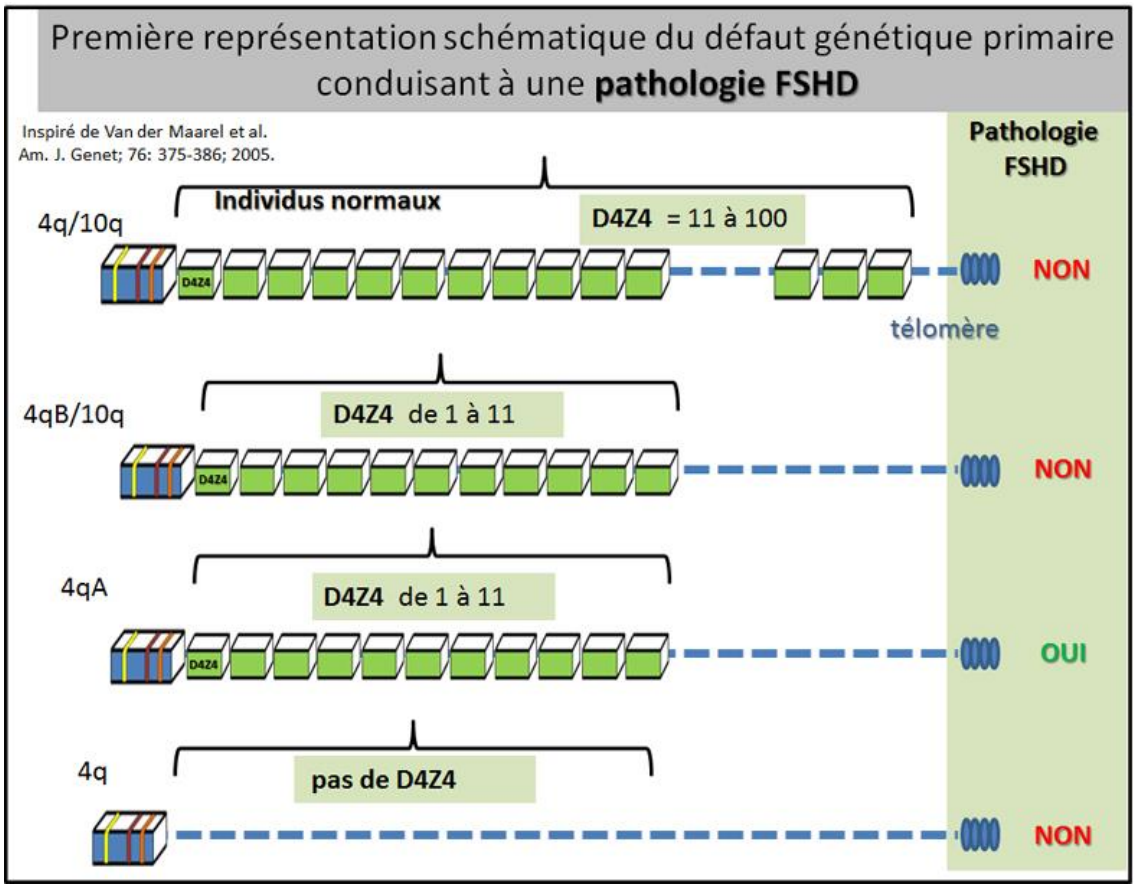


Les zones colorées noires et celle en rouge étaient donc potentiellement des loci possibles tandis que les zones blanches étaient à exclure. Puis un travail en 1990 excluait 23% du génome . Mais c'est **seulement plus de 100 ans après la première description Clinique** de la maladie que des progrès pour l'identification d'un gène avancent rapidement. Dans les **années «90»** les chercheurs commençaient finalement à découvrir que des régions **du chromosome 4 étaient liées à la pathologie FSHD**, et avec un ciblage pour la région 4qter, cela va finalement donner un locus en position 4q35 comme cela est illustré dans le schéma ci-contre.

Suite à de nombreux travaux une carte de restriction va être construite autour du locus DAF104S1, à l'aide d'une sonde spécifique pour ce locus la sonde **p13E-11**. Puis une zone plus petite contenant plusieurs séquences répétitives en tandem donnait une zone de 3,2 kb, dans laquelle vont être détecté des réarrangements de l'ADN responsable d'un profil trouvé pour la Dystrophie musculaire Facio-Scapulo-Humérale (FSH). Ce travail fait suite à une recherche pionnière dans la zone du 4qter avec la sonde p13E-11. Alors apparait pour la première fois le terme **de** D4Z4 **pour désigner une** unité répétitive dont on trouve en de nombreuses versions et dont le détail de structure est défini dans l'article en référence. Ainsi ce fragment D4Z4 d'une longueur exacte de 3303 bp possède entre autres séquences, 2

séquences dites «Homeobox» et plusieurs microsatellites. Le contenu en couple de bases GC est relativement élevé (73%) pour seulement 35% dans les zones non répétitives. Par la suite les études vont se porter sur une meilleure analyse de cette zone du locus 4q35 pour finalement conduire à la caractérisation de fragments polymorphiques démontrant qu'ils sont constitués d'une répétition de 3,2 kb en tandem, dont le nombre peut varier entre environ 12 et 96 chez l'individu normal**.** Par contre chez les patients FSHD, le nombre entier de ces répétitions en tandem est largement diminué, se limitant à **seulement quelques exemplaires.**

Cependant, des informations supplémentaires ne permirent pas immédiatement de comprendre le rôle de ces séquences répétitives et la conséquence de réduction en nombre car on observa rapidement que si ce phénomène se trouvait bien en position 4q35 du chromosome 4, la même chose était observée sur le chromosome 10 en 10qter, ce qui pouvait indiquer un second locus pour la pathologie référencée FSHD. Pourtant même si l'homologie entre les zones 4qter et 10qter était formellement établie, il fut établi l'existence en fait du rôle de la mitose pour réaliser une interaction transchromosomale entre les chromosomes 4 et 10.



Cependant, d'une part il y avait existence de 2 formes alléliques notée 4qA and 4qB pour ce motif et une association unique avec seulement 1 des 2 variants 4q du subtélomère**,** et d'autre part que les contractions du motif D4Z4 sur le chromosome 10 n'étaient pas associées à une pathologie de type FSHD**.** De plus il existait le cas de contraction du nombre de motif D4Z4 sur le variant 4qB sans avoir de pathologie FSHD. Si les divers travaux publiés indiquent que même la réduction des motifs D4Z4 à 1 seul conduisait à une Dystrophie FSH, le fait de ne pas posséder un seul motif D4Z4 sur le chromosome 4 en 4q35 lui n'entrainait pas de FSHD. **Ainsi en compilant l'ensemble des informations ci-dessus** on peut établir un schéma récapitulatif de ces zones contenant des motifs D4Z4 et l'on obtiendra l'illustration suivante.

Recherche de gènes potentiellement candidats :

Puis si le motif D4Z4 ne présentait pas dans un premier temps d'identification évidente pour un quelconque gène. On va concevoir cette séquence comme étant une zone de l'ADN dite « Junk DNA ». Alors ce fut au-delà de ces zones de répétition en tandem D4Z4 que l'intérêt se porta en particulier et chronologiquement la découverte de plusieurs gènes dont la liste est la suivante:

- Un premier gène proche des répétitions D4Z4 est localisé approximativement à une distance de 100 kb. Ce gène est identifié sous le sigle de FRG_1 (soit la protéine dite : **F**SHD **R**egion **G**ene **1** protein) sans que ce dernier ne semble à associer avec la FSHD. Le locus du gène codant pour FRG1 chez l'homme sera déterminé comme 4q35. Pour autant le rôle de cette protéine FRG1 dans le muscle squelettique a été rapporté, tout comme sa distribution cellulaire dans le cas d'une sur-expression, et on peut disposer de plus d'informations sur ce sujet dans l'article en référence. Actuellement de récentes information indiquent qu'il existerait en association avec la FSHD dite de type 1 (relative à FRG1) des activités biochimique de **FRG1** impliquant une liaison avec l'actine et avec l'ARN (voir détails).
- Un autre gène dont la séquence est fortement similaire à celle de la Tubuline va porter le nom de TUB_{4q} (soit la protéine dite : Putative TUbulin Beta-4q chain) et se situer environ 20 kb en avant du précédent. Le locus du gène chez l'homme sera déterminé dans un premier temps comme 4q35, mis qui est désormais indiqué comme codée par le locus 19p13.3
- Au cours du temps un autre gène encore plus proche situé seulement à une distance de 37 kb fut baptisé FRG_2 pour une terminologie signifiant **F**SHD Region Gene 2 protein. Le locus du gène chez l'homme sera déterminé également comme 4q35.
- Progressivement il fut également identifié une autre protéine mitochondriale avec la terminologie ANT_1 pour **ATP/ADP A**denine >**N**ucleotide **T**ranslocator de type 1, qui va être considéré. Le locus du gène référencé SLC25A4 chez l'homme sera déterminé comme 4q35.1, avec une distance d'environ 5Mb des répétitions D4Z4. Cependant cette protéine ANT_1 fut associé avec la FSHD selon un premier travail. Ainsi en réponse à un stress oxydant le taux de cette protéine ANT_1 est rapporté comme particulièrement élevé.

Par ailleurs des tentatives d'explications présentent un type de réarrangement structural de la région 4q35 pouvant conduire à une régulation des gènes FRG_1 et ANT_1

- Dans la zone référencée 4q35.2 on va trouver des séquences codantes pour 3 autres gènes qui sont :

* ZFP42, qui est un marqueur des cellules souches pluripotentes et qui se trouve environ 0,7/0,9 kb du gène connu pour s'exprimer dans le muscle et référencé chez l'homme comme **FAT1.**

***** TRIML1 **and** TRIML2 , ce sont 2 protéines qui sont dites «RING finger»

Pour autant, il fut alors évident que proche du motif D4Z4 il existait un site particulier baptisé FR-MAR dont l'activité devait jouer un rôle dans le développement de cette pathologie. Des données supplémentaires indiquent cette région baptisée FR-MAR (=Fshd-Related-Matrix-Attachment-Region) cible d'une méthylation sur un site CpG, perdrait son efficacité chez le

patient FSHD. Un schéma issu de l'article en référence permet d'identifier la zone concernée par la présence d'une telle séquence baptisée FR-MAR et ce dernier sera présenté dans l'illustration résumant la situation après les avancées présentées ci-après.

Tableau des cibles potentielles impliquées dans la FSHD

Protéine	Taille	gène	Id Swiss Prot
FRG1	29 kDa	4q35	Q14331
FRG2	30,5 kDa	4q35	Q64ET8
SLC25A4 = ANT1	33 kDa	4q35	P12235
FAT1	506 kDa	4q34-q35	Q14517
TRIML1	53 kDa	4q35.2	Q8N9V2
TRIML2	44 kDa	4q35.2	Q8N7C3
DUX_4	45 kDa	4q35.2	Q9UBX2
PITX1	34 kDa	5q31	P78337
ZSCAN4	59 kDa	19q13.43	Q8NAM6

Cependant actuellement comme cela est indiqué dans la suite de cette présentation toutes ces études finissent par indiquer que l'on n'a pas trouvé parmi ces protéines le candidat responsable de la pathologie FSHD. Ce constat est cependant à moduler car des travaux démontraient clairement que l**a** morphologie était différente si l'on comparait les myoblastes issus d'un muscle sain ou d'un muscle atteint par la FSHD. Mais il demeure qu'il n'y a pas aujourd'hui de corrélation formellement établie entre une protéine et la pathologie FSHD dans la région 4q35.2. Pour compléter ce chapitre figure ci-dessous un tableau récapitulatif des données de séquences sur chacune de ces cibles potentielles en tenant compte des résultats les plus récents.

Nouvelles perspectives avec les gènes DUX

Mais chronologiquement, dans le même temps, on va cependant découvrir qu'une zone de 3,3kb similaire à 87% à la zone définie comme D4Z4, renfermait une partie codante de seulement 170 résidus, que l'on va nommer DUX_1 en anglais Double homeobox protein 1. Et dans la même publication on va décrire une version plus courte de seulement 80 résidus mais totalement similaire que l'on baptisera **DUX_2** signifiant en anglais comme attendu Double homeobox protein 2**.**

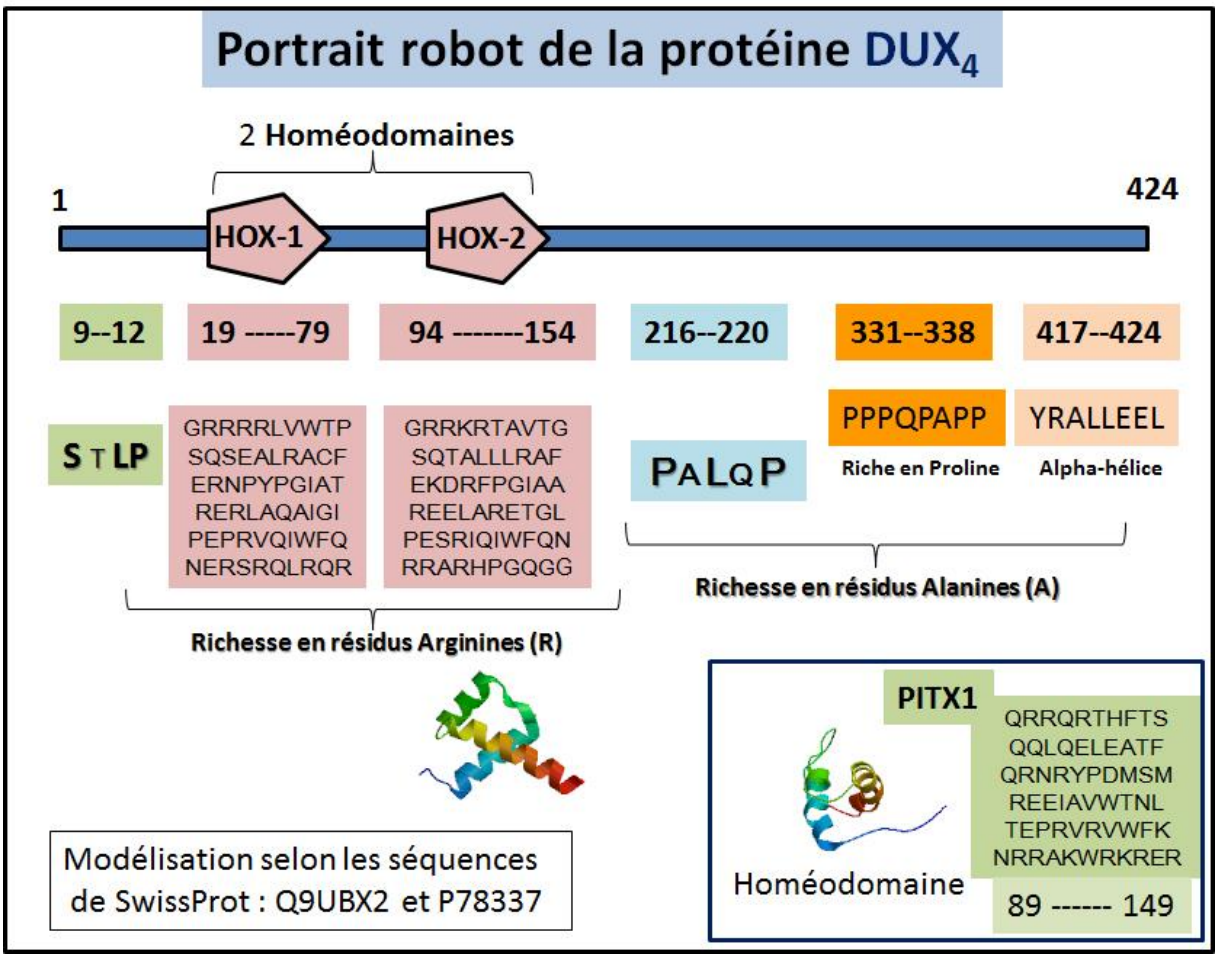
Au début des années 2000, le même groupe de recherche indique qu'il existe d'autres version DUX que l'on va baptisée DUX_3 et DUX_5 tandis que la description de **DUX_4** va être plus particulièrement étudiée dans de nombreux autres travaux.

En effet, il fut tout d'abord découvert que cette zone D4Z4 refermait également des informations et en particulier plusieurs séquences codantes initialement trouvée de 371, qui va être identifié comme **DUX_4**, puis des séquences publiées de 424, 485, 424 résidus furent baptisées **DUX_4** pour **Double homéodomain protein DUX4-fl** , Double homeobox protein 4 **et/ou Double homeobox protein 4/10**

Tableau récapitulatif des diverses versions de l'entité DUX

Protéine	Taille	Id Swiss Prot
DUX 1	20 kDa	O43812
DUX 2	9 kDa	O75505
DUX 3	22 kDa	Q96PT4
DUX 4	52 kDa	C3U399
DUX 4_{FL}	45 kDa	C3U3A0
DUX 4c	39,5 kDa	Q6RFH8
DUX 5	22 kDa	Q96PT3

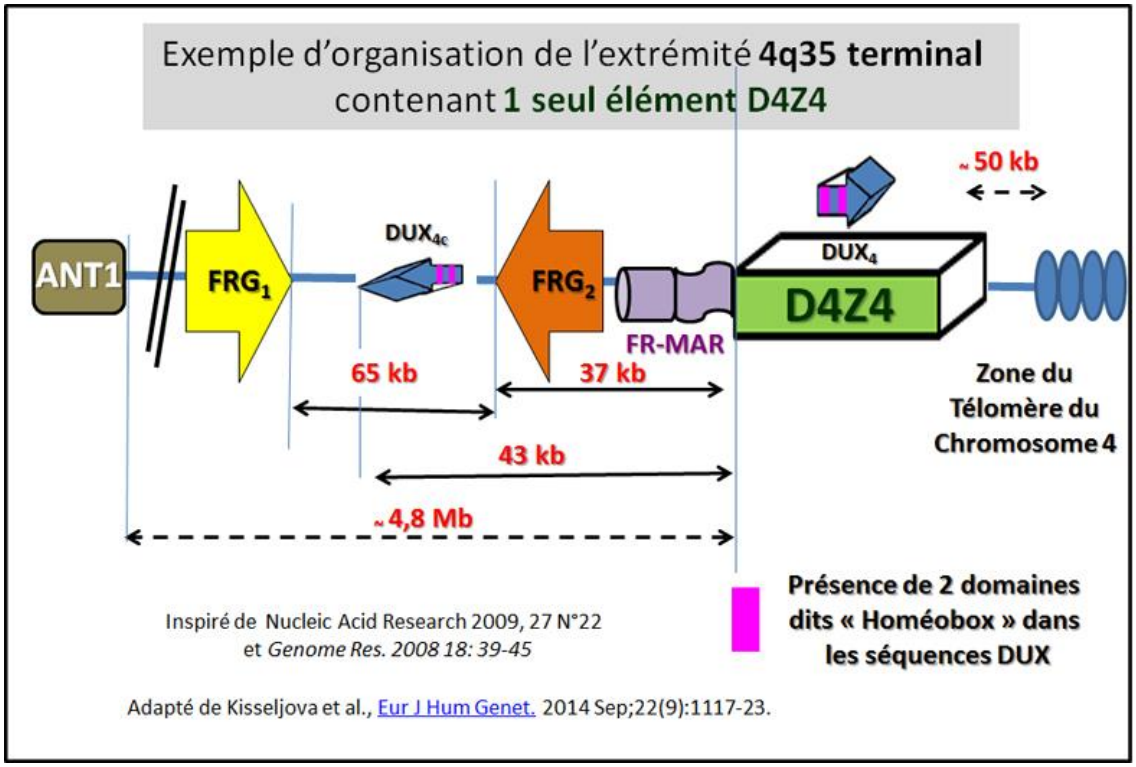
D'abord qualifié simplement de protéine pro-apoptotique DUX4 est postulée comme le gène candidat responsable de la FSHD. Ainsi durant l'année 2007 c'est l'existence de l'activateur de la transcription baptisé PITX1 qui apparut comme impliqué avec la protéine DUX_4. De plus, quelques temps plus tard, il fut découvert à une distance d'environ 43 kb de la première des répétitions D4Z4, une autre protéine apparentée que l'on identifia comme DUX_{4c}., soit une protéine dite Double homeobox 4c. Cette dernière est décrite comme surexprimée dans le cas de la FSHD et induit le facteur myogénique MYF5 responsable de la prolifération des myoblastes humains. Cette nouvelle protéine de seulement 374 résidus était ainsi écourtée par rapport à la version DUX_4 et se trouvait inversé comme le montre le schéma récapitulatif présenté ci-dessous Un tableau récapitulatif permet de résumer les informations de séquences sur ces différents éléments dit DUX. Un lien spécifique pour **chaque version de l'entité DUX** figure dans ce tableau et peut être directement consultable en utilisant les codes suivants : O43812 ; O75505 ; Q96PT4 ;C3U3A0 ; C3U399; Q6RFH8 ; Q96PT3.



Cependant toutes ces données de séquences nécessitent une clarification sur la réelle importance de cette séquence baptisée DUX. Comme son nom le laisse deviner il y a dans cette protéine présence de 2 motifs distincts que l'on nomme «Homeobox» et un schéma résume ces diverses informations nous donne une illustration d'un motif DUX (exemple pris sur le motif DUX4 voir référence)

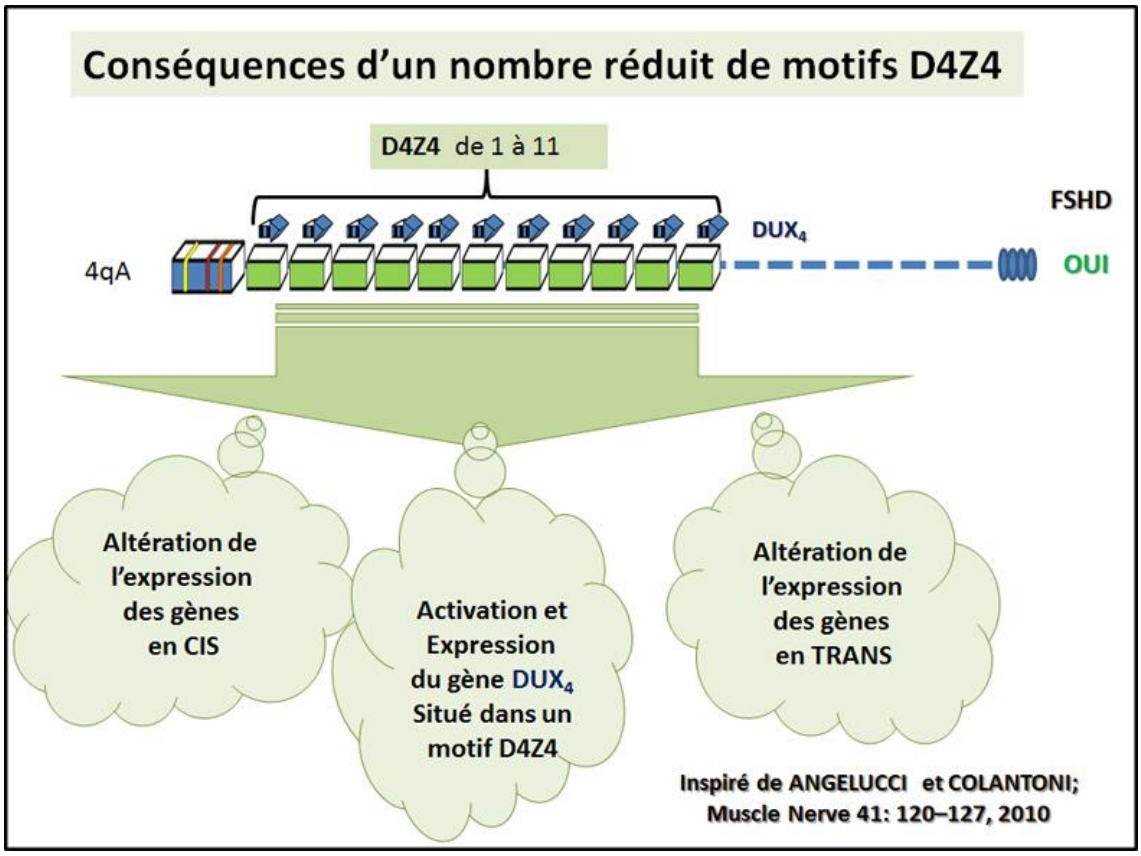
Comme dans toutes les unités de répétition D4Z4 il y a un cadre ouvert de lecture (du nom DUX_4) qui contient **2 homéodomaines** (en anglais Homeobox) sont résumées ci-dessous quelques détails. Dans ce schéma les 2 pentagones identifiés par HOX-2 (pour plus de détails consulter) sont des homéodomaines et la première protéine contenant une telle séquence a pour prototype PITX1 de seulement 314 résidus**.** De tels homéodomaines présent dans la séquence de DUX (voir référence) correspondent à une soixantaine de résidus et le schéma compare leurs séquences respectives avec celle trouvée initialement dans la séquence de la protéine PITX1 (version humaine). En fait de manière chronologique si le premier homéodomaine a bien été identifié dans un certain nombre de protéines chez la drosophile, il est maintenant connu pour être bien conservé dans de nombreux autres animaux, y compris les vertébrés. Les homéodomaines sont des facteurs, liant l'ADN**,** qui sont impliqués dans la régulation transcriptionnelle des divers processus clés mis en œuvre au cours du développement. Les gènes Hox codent pour des homéodomaines correspondant à des régulateurs transcriptionnels qui gèrent des programmes génétiques différentiels selon l'axe antéropostérieure du corps des animaux

Chaque homéodomaine est susceptible de se fixer à l'ADN par le biais d'une structure dite hélice-tour-hélice (HTH). Ce motif HTH est caractérisé par deux hélices alpha, ce qui rend les contacts intimes avec l'ADN et sont rejoints par un virage court. La deuxième hélice se lie à l'ADN par un certain nombre de liaisons hydrogène incluant des interactions hydrophobes, qui se produisent entre les chaînes latérales spécifiques et les bases azotées exposées telles la thymine ce qui fait participer les groupements méthylés de cette dernière dans le grand sillon de l'ADN. La première hélice contribue à stabiliser l'ensemble du complexe ADN-protéine. Dans la structure de DUX suivent ensuite plusieurs segments dont la composition en acide aminés révèle un faible degré de complexité. Consulter également une revue qui fait le point en fin 2010 sur les diverses versions de DUX



C'est ainsi que, cette zone du chromosome 4, responsable si altérée du développement de la Dystrophie dite FSH, fut progressivement connue avec plus en détails et la compilation de ces différentes informations permet de présenter dans un schéma récapitulatif l'état des lieux sur la connaissance de ce sujet au cours des années 2010, ceci en tenant compte de plus récentes données en particulier sur la présence de la séquence dite «FR-MAR» et en schématisant avec seulement une seule répétition D4Z4.

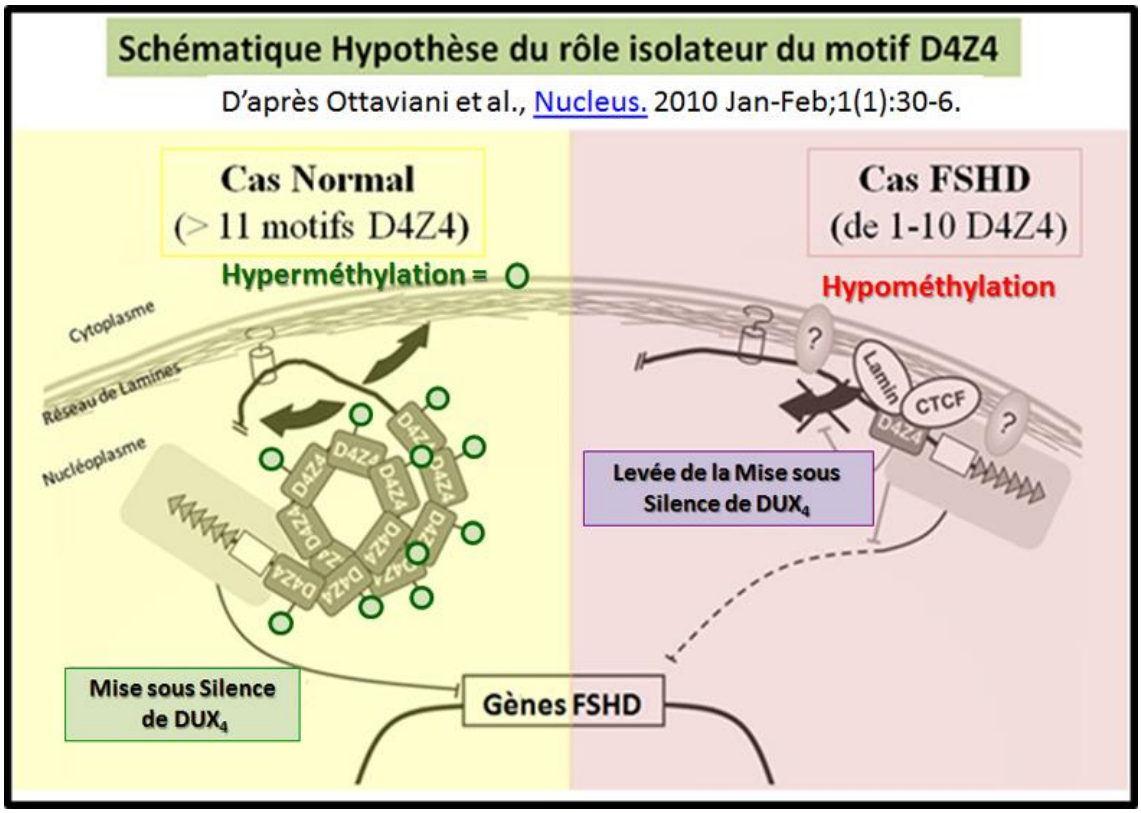
À ce stade même si la connaissance est nettement avancée pour ce qui concerne **l'organisation de cette partie du chromosome 4** plusieurs tentatives d'explications furent progressivement proposées pour tenter d'expliquer comme une réduction de 1 à 11 seulement au lieu d'une centaine de motifs D4Z4, et de plus sur le chromosome 4 uniquement conduisait à ce type de Dystrophie musculaire. Des travaux montrent l'existence d'une boucle et sa potentielle ré-organisation au sein du locus 4q35.



Un résultat semble cependant être mis en avant malgré tous les efforts de mise en évidence il n'y a pas à encore **de gène responsable et donc pas de protéine déficiente** ou mutée pour expliquer cette pathologie. On ne trouve que des indications, **non généralisables à toute la population de cas FSHD, de surexpression de l'un ou l'autre des gènes** présents sur la partie 4q35 de ce chromosome 4. On va ainsi proposer divers ré- arrangements de cette partie du chromosome qui du fait d'une partie manquante (absence d'un nombre variable de motifs D4Z4) subit un changement de conformation susceptible d'induire la pathologie. On va aussi constater une hypermethylation associée avec un cas normal, et détecter une hypométhylation du motif D4Z4 que les auteurs impliquent dans le rôle et/ou la fonction de ce motif dans un cas pathologique. Une illustration qui est présenté ci-contre permet de résumer très simplement les conséquences probables du déficit en répétitions D4Z4 chez le patient FSHD.

Un article en fin Décembre 2010 tente de faire le point sur l'importance dans le génome des séquences répétitives en général pour s'appliquer progressivement au cas de la FSHD. En particulier on trouvera dans l'article en référence une tentative d'explication sur l'influence de l' hypométhylation du domaine D4Z4 avec une illustration (voir détails dans l'article).

Mais progressivement en 2010 on décrivait une autre forme de la pathologie FSHD qui ne semblait pas mettre en jeu le nombre de segment répétitif D4Z4 mais plutôt une relation avec une relative hypométhylation de cette zone et on parla de forme FSHD2 par rapport à la forme classique dite alors FSHD1.



En fait **dès 2011**, on va poser la question : **Quel rôle pour ce motif D4Z4 ?** Il faut se souvenir que dans la région promotrice du gène codant pour la Collagène de type VI, il existe une séquence consensus CCCTYCCCC nécessaire à une liaison forte qui a été rapportée pour la première fois dans l'article en référence. Un tel facteur fut alors baptisé « CTC-binding factor ou CTCBF» mais on l'identifie désormais comme CTCF. Cela donne une protéine qui possède 11 motifs en doigt de zinc capable d'être facteur de liaison pour la séquence nucléotidique CCCTC et pourrait jouer le rôle d'un répresseur transcriptionnel. Dans les travaux ici mentionnés, une illustration tente d'expliquer en confirmation des précédents résultats déjà publiés par le même groupe de recherche, un rôle semblable à celui de la protéine CTCF pour ce qui concerne le **motif D4Z4 répétitif trouvé dans le locus 4q35** impliqué dans les Dystrophies de type FSH. Ce schéma est repris ci-dessous et indique comment le déficit en motif D4Z4 pourrait influer sur l'expression d'un gène postulé proche du locus 4q35.

Vers une Meilleure Définition clinique du patient FSHD

En l'absence d'une protéine défectueuse d'identifiée, du côté clinique, le diagnostic s'affine, il va être inclus les signes suivants qui concernent d'autres déficit musculaire chez des patients FSHD

1.) comme des problèmes de déglutitions pouvant résulter d'un mauvais fonctionnement des muscles viscéraux, sans que le lien avec le statut FSHD soit totalement corrélé:
2.) comme des problèmes de mauvaise vascularisation généralisée qui semblent pouvoir affecter plus particulièrement l'irrigation de la rétine.
3.) comme une relative atrophie de la langue
4.) comme une atteinte cardiaque conduisant à des arythmies **,** et/ou une atteinte respiratoire.

Mais il se trouve également associé à cette maladie, des symptômes autres :

**Une surdité partielle parfois totale ciblée sur seulement sur l'audition des sons les plus aigus a été décrite chez certains patients FSHD sans pour autant que cela soit plus fréquent que dans la population normale

De plus, en rapport avec le dernier point et selon les données de l'article ici indiqué une systématique pourrait être faite chez vos patients FSHD pour un enregistrement de leur HRV (Heart Rate Variability). L'analyse de la Variabilité du Rythme Cardiaque (VRC) est un moyen d'évaluer l'activité du système nerveux autonome. Dans les cas de Dystrophie de type FSH il est associée une légère augmentation de l'activité sympathique avec une diminution de l'activité parasympathique. Ces changements de taux d'activités respectives deviennent de plus en plus évidents au cours de la progression de la maladie et cela pourrait accroître le **risque d'arythmie ainsi que d'autres événements cardiovasculaires chez les patients FSHD.**

Pour autant quoique le défaut moléculaire qui conduit à une Dystrophie de type FSH soit le plus souvent directement à mettre en rapport avec le nombre de motifs D4Z4 présents dans la région du chromosome 4q35, l'origine du véritable responsable n'est toujours pas élucidé.

La première conséquence est que l'on ne dispose pas dans ces conditions d'un traitement spécifique. Il devient donc très important de mieux caractériser les altérations physiopathologiques dont souffrent les patients et de mieux suivre les effets des tentatives de traitements qui sont engagées pour obtenir une meilleure qualité de vie malgré la maladie.

Une récente revue met en avant le rôle des Neutrophines et de leurs relations avec divers récepteurs membranaires. Cependant le fait que naturellement avec une version de taille normale de zone D4Z4 l'observation indique un faible nombre de mRNA codant pour la protéine DUX_4 résultant de la mise sous silence imposée par les nombreuses répétitions D4Z4 présentes avec un développement normal. Chez le patient FSHD du fait d'un nombre limité de répétition D4Z4 cela pourrait conduire à un stade développemental incomplet.

Pour élucider les diverses hypothèses soulevées plus haut un article de revue fait le point sur le taux d'expression de DUX4 dans le cadre de la pathologie FSHD et la conclusion apparait ainsi: La FSHD serait le premier exemple d'une maladie humaine causée par l'inefficacité de répression d'un rétrogène situé dans une zone de répétition macro satellitaire. Ainsi en dessous d'un certain seuil établi à 10 où 11 répétitions selon les auteurs, il n'y aurait plus assez de DUX_4 fonctionnel efficace pour un bon développement.

La piste centrée sur l'importance de **DUX_4** est une piste sérieuse pour **expliquer simplement l**e rapport entre le nombre des répétitions D4Z4 et celui de la protéine **DUX_4**. Mais cependant il restera à confirmer que l'absence complète de D4Z4 donc de **DUX_4** est réellement sans effet. De même comment expliquer que la réduction de tels motifs D4Z4 au niveau du chromosome 10 n'est pas associée à une pathologie de type FSH.

Aussi le constat fin 2010 est de dire que du chemin reste à parcourir pour tout comprendre dans l'évolution de cette pathologie comme dans les effets incontestables que semblent apporter les traitements anti oxydant sur la meilleure qualité de vie des patients. Ceci va nécessiter encore du temps et surtout une meilleure systématique des analyses cliniques en corrélation étroite avec un diagnostic fiable sur le déficit du nombre de répétitions D4Z4 avec

sa correspondance en nombre de motifs **DUX_4** réellement exprimés. Sans oublier de découvrir le rôle exact de cette protéine **DUX_4.**

Bilan en 2010 des Perspectives de Thérapie :

Dans le cadre d'une thérapie il est intéressant de noter que les cellules Mésoangioblastiques provenant de patient FSH peuvent avoir des potentialités myogéniques variables qui semblent être facile à prédire. en fonction de leur comportement Dans le travail présenté dans l'article en référence les auteurs observent une migration défectueuse de ces cellules en réponse à signaux chimiotactiques libérés par les fibres endommagées, comme indiqué par des analyses de la migration cellulaire en réponse à la protéine dite **HMGB1** avec de très faibles niveaux d'expression de la protéine **RAGE**, et avec une diminution de la capacité à fusionner ou à déclencher le programme myogénique de manière appropriée. Cette étude indique que Mésoangioblastes provenant de muscles FSHD non affectés peuvent être utilisés comme une source cellulaire pour un traitement sélectif capable de stopper la dégénérescence musculaire dans les muscles touchés. Ce constat suggère aussi que les interventions pharmacologiques et moléculaires visant à améliorer la bonne prise de la greffe et d'une transplantation autologue des Mésoangioblastes, pourraient ouvrir la voie à ce type de thérapie cellulaire chez les patients FSHD, sans nécessiter d'une part un traitement immunosuppressif et d'autre part une correction génétique préalable in vitro.

Ainsi selon un communiqué qui figure dans un récent texte en français d'Alexandra BELAYEW**, (Université de Mons),** la FSHD est bien la **troisième maladie neuromusculaire.** Dans **cet article** on trouvera les données pionnières qui rapportent la protéine codée par le gène ***DUX_4*** dans les éléments répétés **D4Z4** situés au locus **4q35** de la FSHD pourrait activer l'expression du gène *PITX1* sur le chromosome 5 et une illustration permettant de proposer **un modèle original pour expliquer le mécanisme moléculaire de la FSHD.** Ainsi à la fin de l'année 2010 il apparaissait qu'une connaissance plus approfondie du métabolisme de la cellule musculaire du patient FSHD devait permettre de mieux identifier les marqueurs les plus faciles à détecter pour suivre l'évolution de la pathologie et ainsi proposer des perspectives de thérapie les plus ciblées pour juguler cette pathologie. **Par ailleurs,** une année plus tard, une autre revue (juillet 2011) résume et oriente sur les futures perspectives pour améliorer la vie des patients atteints de FSHD

Avancées chronologiques depuis 2011

Comparaison entre les profils de synchronisation de réplication du génome entier dans les myoblastes de sujet FSH (F) et de contrôle(C)

		Control			FSHD			
		CM1	CM4	CM5	FM1	FM5	FM7	FM01
Control	CM1	1.000						
	CM4	0.929	1.000					
	CM5	0.952	0.947	1.000				
FSHD	FM1	0.977	0.952	0.960	1.000			
	FM5	0.944	0.946	0.957	0.955	1.000		
	FM7	0.806	0.868	0.856	0.833	0.835	1.000	
	FM01	0.879	0.890	0.906	0.895	0.890	0.878	1.000

Selon Pope et al., PLoS One. 2011;6(11):e27413.

En 2011 dans ce nouveau travail de recherche il est démontré que la mise en place dans le temps **des diverses phases de réplication de l'ADN** dans les cellules musculaires de **type FSH ne seraient pas remise en cause par une contraction des motifs D4Z4**. Le profil d'expression du génome est présenté au niveau des myoblaste dans un tableau en comparant des cellules issues d'un sujet normal (contrôle = C) et d'un patient atteint de dystrophie FSH (= F) et une relative similarité est évidente sur ce document (voir détails dans l'article en référence ou d'autres types cellulaires sont également analysés).

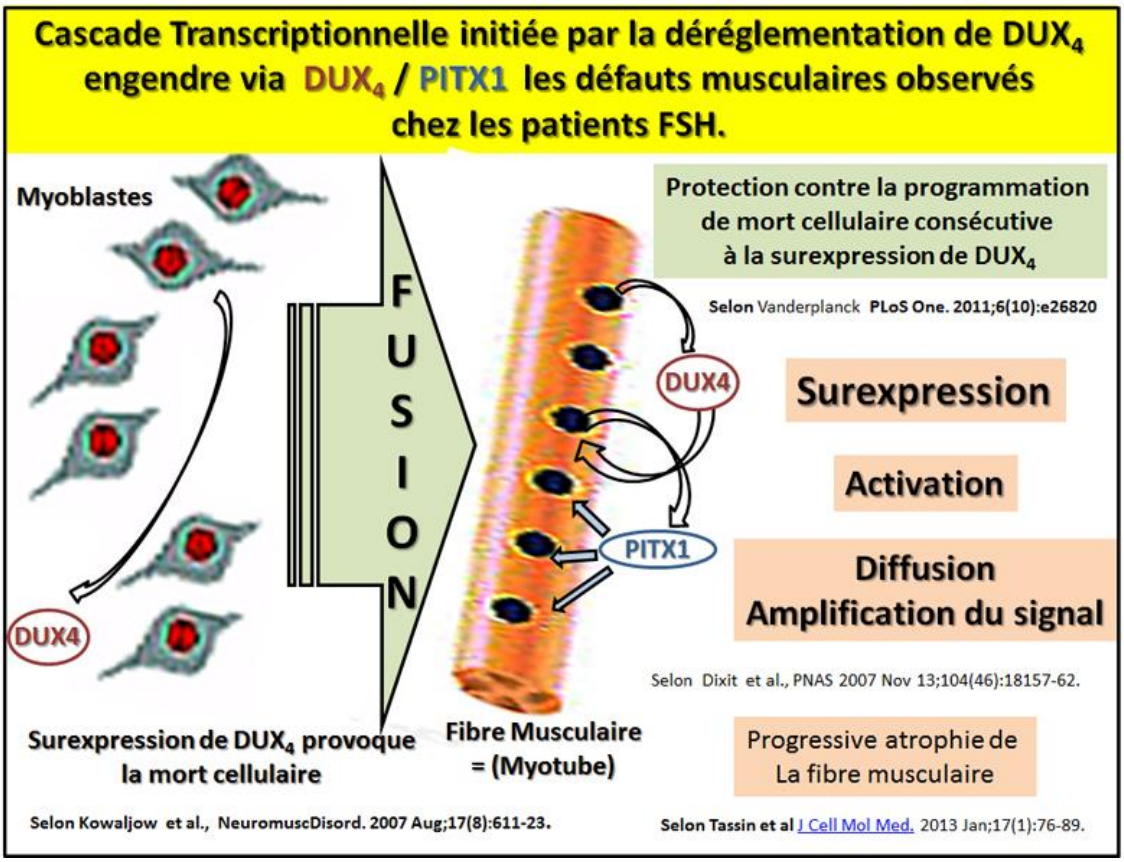
Les analyses sur cette pathologie FSHD se multiplient avec l'identification par exemple de quelques cas particulier comme cela est indiqué ci-dessous. Un cas rare de Pathologie FSHD accompagné d'une **myasthénie dite «myasthenia gravis.**" **Une autre analyse** rapporte un cas particulier d'un patient qui présente une Myasthénie Grave (MG= Myasthenia gravis) et un profil FSHD. Ces deux causes sont reconnues responsable de Camptocormie. Bien que cette analyse conduise à des conclusions limitées, de manière anecdotique, cela suggère **qu'une immuno modulation est susceptible de faire bénéficier à certains patients atteints de maladies neuromusculaires dégénératives d'un meilleur confort de vie**. (Cas ou des anticorps anti-«Acetylcholine receptor» (AChRabs) sont présents). Mais on trouve aussi des informations et des résultats sur des études de l'arthrodèse Scapulo-Thoracique suite à l'utilisation de fils de cerclage, et de plaques mais aussi suite à des interventions de type allogreffes sur des patients atteints de **Dystrophies musculaires de type FSHD**. Une recherche exploratoire chez des **patients atteints de FSHD** rapporte une altération de la Cycline de type A1, (Cyclin A1).

Côté diagnostic, devant la **difficulté d'identifier la pathologie** dite FSH (Fascio-Scapulo-Humérale) il est pris en compte et décrit dans le détail une mise à jour. Cette étude comptabilise au moins 14 symptômes différents en relation avec la pathologie FSHD. À des symptômes déjà connus il y a aussi bien un constat de souffrance générale qu'une relative

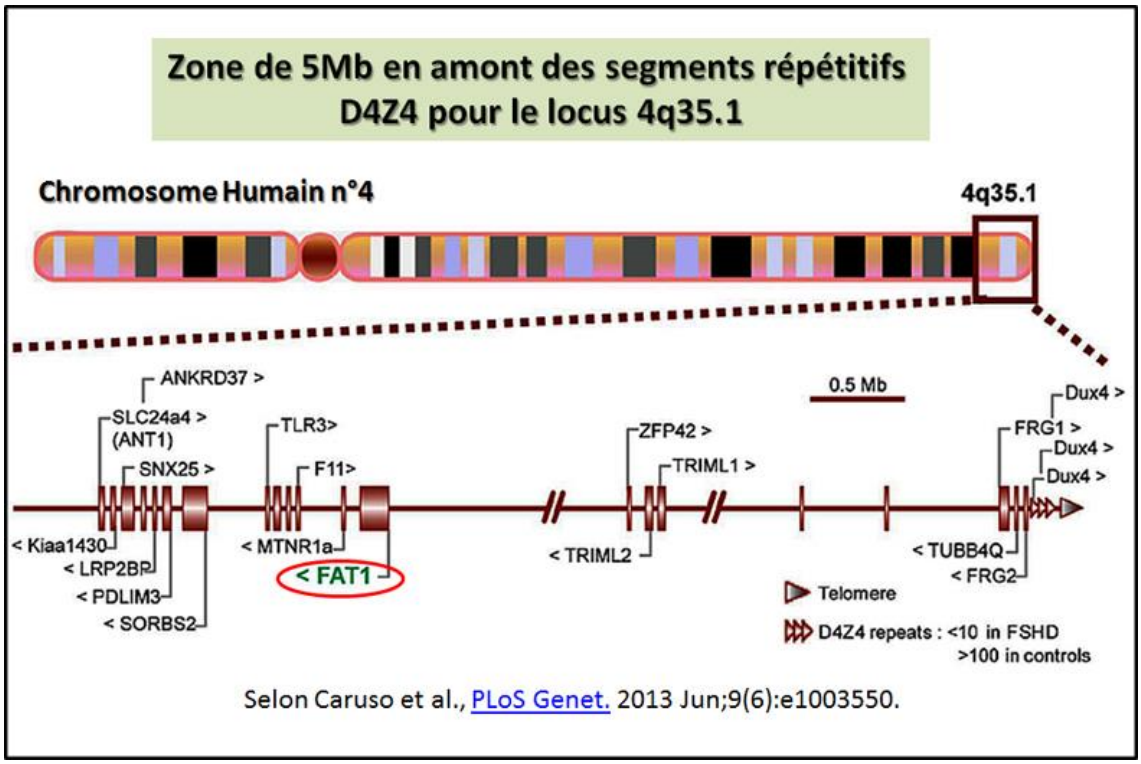
émotivité, et/ou des difficultés à digérer. Un tableau récapitulatif figure dans le travail en référence et complémente la liste déjà présentée plus haut pour une meilleure identification clinique du patient FSHD. **Côté thérapie**, un nouveau traitement original de la pathologie FSHD est proposé dans ce travail avec l'emploi du Denosumab (produit utilisé pour le traitement de l'ostéoporose).

Par ailleurs il faut attendre cette année 2012 pour que soit mis en évidence des informations **sur la genèse de la forme FSHD2** en corrélant **le défaut de méthylation observé** avec une altération concernant une protéine spécifiquement impliquée dans ce type de fonction la protéine codée par le **locus 18p11.32** et référencée sous le **sigle de** SMCHD1 (=Structural maintenance of chromosomes flexible hinge domain-containing protein 1). **Divers bilan seront alors publiés** et concernent aussi bien la forme FSHD de type 2 (=**FSHD2**) que la pathologie de Type 1 de cette dystrophie dite **FSHD (=FSHD1).** De plus des informations qui concernent la déméthylation de la zone D4Z4 dans le cas particulier d'une Dystrophie dite FSHD de type 2 sont également explorées dans un travail détaillé et confirment les analyses antérieures. On va ainsi mettre en évidence un peu plus tard que des mutations sur la protéine **SMCHD1**, si elles étaient combinées avec un allèle permissif en position 4q35, il en résulte bien une dystrophie musculaire de **type FSHD2**. Le séquençage connu sous le terme «Exome» associé à une analyse de liaison potentielle, a permis d'identifier une nouvelle mutation **«**p.Lys275del**»** sur la protéine SMCHD1 dans un cas particulier qui concerne plus spécifiquement une famille touchée par une **Dystrophie musculaire de type FSHD2**

La **détection** de la protéine **DUX_4** (environ 52 kDa) **est relativement difficile** du fait principal de sa faible abondance dans le muscle. Le choix de provoquer sa sur-expression serait une bonne stratégie mais cela entraîne la mort de la cellule. Cependant de manière surprenante si on regarde non plus au niveau des myoblastes, **mais dans la fibre musculaire**, correspondant à la fusion de plusieurs myoblastes entre eux, on peut obtenir une fibre, qui possède de nombreux noyaux , avec une apparence certes atrophiée mis qui se trouve comme protégée contre la programmation de mort cellulaire qu'entraîne la surexpression de DUX_4. Le **but dans ce travail original** est alors de **déterminer pourquoi et comment la protéine DUX_4** qui par ailleurs et relativement instable et de plus susceptible d'être exprimée par peu de noyaux et seulement de manière transitoire (phase d'expression impulsive), **se trouve cependant responsable d'une Dystrophie musculaire relativement fréquente** (la FSHD = Facio-Scapulo-Humérale). **Deux protéines** sont mises en jeu. Tout d'abord ce sont les ARNm qui en résultent de l'activation de gènes cibles codant pour DUX_4 qui sont traduits dans le cytoplasme à partir d'un noyau actif et les **protéines DUX_4** résultantes diffusent vers des noyaux adjacents où ils activent des gènes cibles tels que PITX1. Les **protéines PITX1** peuvent en outre également **diffuser vers des myo-nuclei** supplémentaires et ainsi élargir et amplifier la **cascade transcriptionnelle initiée par la dérèglementation de DUX_4.** Ensemble, ce couple de protéines **DUX_4 / PITX1** va engendrer des défauts musculaires que l'on observe dans la FSH.



Dans ce travail en référence, un **tel défi technique** a été réalisé grâce à 2 patients atteints de FSH et des biopsies à l'aiguille provenant de leurs muscles malades en référence à un contrôle obtenu à partir d'un muscle sain. Cette connaissance approfondie de l'évolution de cette pathologie permet alors **d'envisager des axes thérapeutiques mieux adaptés** pour favoriser une meilleure qualité de vie à ces patients FSH. Une illustration permet de résumer la **Cascade Transcriptionnelle initiée par la dérèglementation de DUX_4** comme cela est présenté ci-contre.



Puis durant l'année 2013, un travail indique une absence totale d'une relation bien définie entre la pathologie **FSHD et l'âge d'apparition d'une éventuelle de caractéristique électro physiologique** (ENG= électromyographie) Une autre étude démontre et illustre par plusieurs schéma que la position du télomère est susceptible de réguler l'expression de DUX_4 dans la **FSHD chez l'homme.** Il est également mis en évidence que la dérèglementation des Gènes codant pour des Protocadherines en particulier « FAT1 »: vont influer sur la pathogenèse des **dystrophies Facioscapulohumeral.** Cela est illustré dans ce travail et on va trouver ci-contre une carte mise à jour de la zone de 5 Mb en amont de la région des répétitions D4Z4 ce qui indique en détail l'environnement du locus 4q35 et en couleur se trouve la position qu'occupe le locus pour FAT1 en vert cerclé de rouge.

Dans cette analyse est présenté un **Bilan** des relations entre les données cliniques et les résultats quantitatifs obtenu par l'électromyogramme (=EMG, ce qui correspond à un examen qui permet d'étudier l'activité électrique des muscles au repos et durant la contraction.), dans la **dystrophie musculaire Facio-Scapulo-Humérale**. En déduction des informations sur la faiblesse musculaire observée **chez des patients FSHD** pourraient expliquer le fait d'une relative désorganisation **au niveau des sarcomères**. Un effet de **raidissement de la Titine** sur l'espacement du treillis des myofilaments serait à l'origine d'un attachement oblique qui favorise la proximité entre les filaments. La conséquence est une relative facilitée à former des ponts entre Actine et Myosine («crossbridge»), ce qui va augmenter la sensibilité des fibres au calcium. (voir figure 2 les résultats et le schéma explicatif).

Du coté clinique une réévaluation de la progression clinique de la **Dystrophie Facio-Scapulo-humérale** (FSHD) est maintenant disponible en Février 2013, avec une étude qui indique diverses performances chez les sujets étudiés. De nouvelles données ont été obtenues sur les paramètres musculaires du quadriceps **chez les FSHD** ce qui sera à considérer dans des études à venir pour mieux évaluer un éventuel bénéfice d'une thérapie. Mais les études sur la force musculaires des patients dystrophiques imposent qu'il faut mieux déterminer le rôle des

protéines du sarcomère dans la **dystrophie musculaire Facio-Scapulo-Humérale : Ce travail propose alors** un protocole d'étude.

Il demeure que chez les patients FSHD une attention particulière est à porter sur **les répétitions D4Z4** et il est recommandé d'exercer une surveillance étroite de la taille de ces fragments (≤ 15 ko) car il existe une corrélation avec des éventuelles complications rétiniennes chez ces patients. Il est par ailleurs rapporté l'existence d'une régulation Intrinsèque épigénétique de la répétition des **Macro satellites D4Z4** dans un modèle de souris transgénique modèle pour la FSH (voir détails dans l'article en référence). De plus la protéine DUX_4 se montre capable de réguler de manière différentielle les paramètres du Transcriptome dans le cas de rhabdomyosarcome de type humain et dans les cellules de souris C2C12. Cependant l''expression du gène **DUX_4** en relation avec **la FSHD humaine** serait liée à la neurogénèse induite lors de la différenciation de cellules souches embryonnaires murines. Dans le travail en référence il est aussi démontré que plusieurs domaines protéiques peuvent contribuer à l'importation nucléaire et cellulaire ainsi qu'à la Toxicité des protéines **DUX_4**,

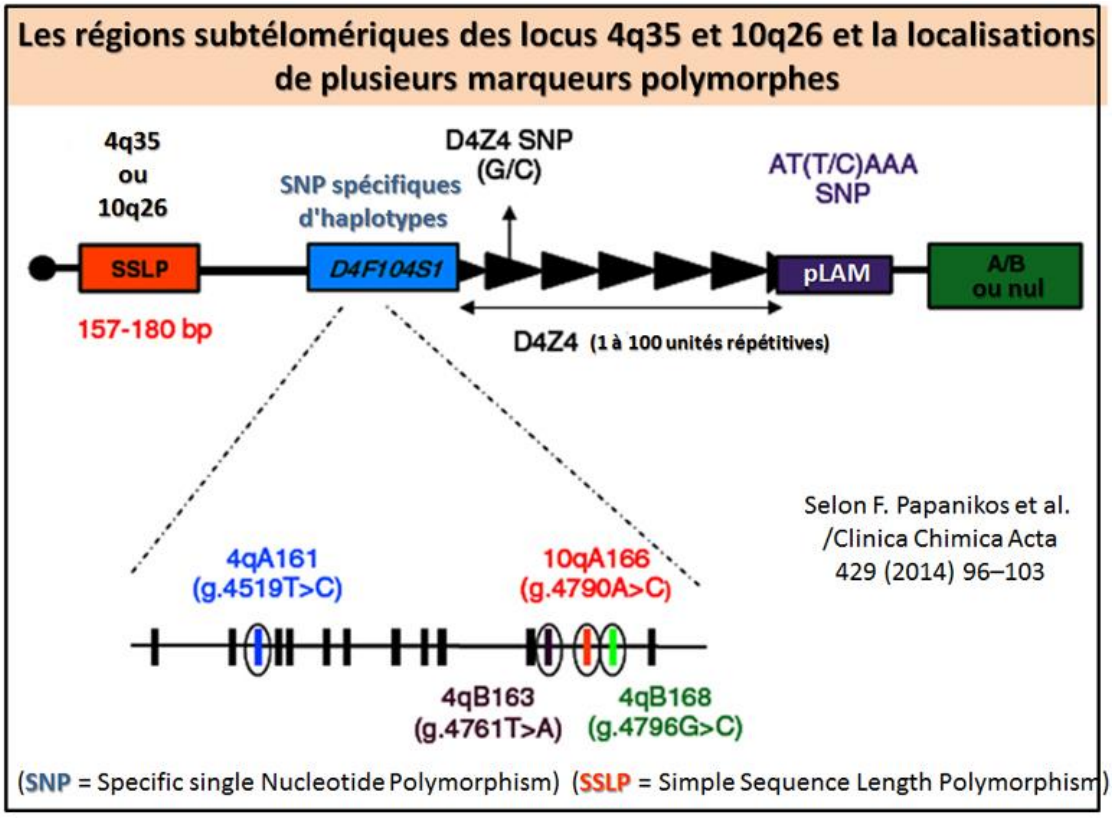
De nouvelles propriétés sont découvertes et permette de formuler l'hypothèse pour un nouveau rôle de l'entité FXR1 (=Fragile X mental retardation syndrome-related protein 1) en relation avec la Dystrophie FSH. Par ailleurs, la **protéine FRG**1 semble capable de se lier à l'histone méthyl transférase dite « Suv4-20h » et altère alors la myogenèse. En complément de cette dernière donnée il apparait qu'il existe une corrélation entre altération du gène « **Tnnt3**= Troponine T de type 3) ce qui caractérise la faiblesse sélective des fibres musculaire rapides chez les souris qui sur-expriment le Gène (**FRG1** = FSHD region gene 1 protein).

Une étude va fournir des données précises en comparaison du taux de Créatine Kinase (CK) en fonction de la dystrophie observée et en particulier de mettre en évidence des différences dans le cas d'un patient BMD (Becker Muscular Dystrophy) **et /ou FSHD.** L'étude de la pathologie FSHD conduit parfois à des cas particuliers comme la description en mars 2013, d'un premier cas de **DM1 «Myotonic Dystrophy type 1»** associée avec une dystrophie Facio-Scapulo-Huméral (voir les détails dans la référence ici indiquée). De même on trouve un court rapport sur une analyse d'une coïncidence entre la pathologie FSHD et un cancer du sein. Par ailleurs, ce rapport révèle un cas particulier d'un patient avec un diagnostic de chevauchement génétiquement confirmé **entre CMT1A (Charcot-Marie-Tooth neuropathy 1A)** et FSHD. Chez le jeune enfant la FSHD a été revisitée et cette analyse permet de corréler une expansion des phénotypes cliniques chez ces patients à l'aide **d'un fragment EcoRI** très court, (voir détails dans l'article en référence). Mais une autre étude met en lumière l'existence **d'un** dérèglement du locus en 4q35-et des gènes spécifiques du muscle **chez les fœtus avec une répétition** de motifs D4Z4 **courte qui est reliée à la** Dystrophie de type Facio-Scapulo-Humérale. Par ailleurs, le dépistage systématique des miRNA a permis d'identifier **l'entité dite »miR-411″** comme étant régulée à la hausse dans **les myoblastes FSHD** et elle va permettre de supprimer les effets des facteurs myogéniques.

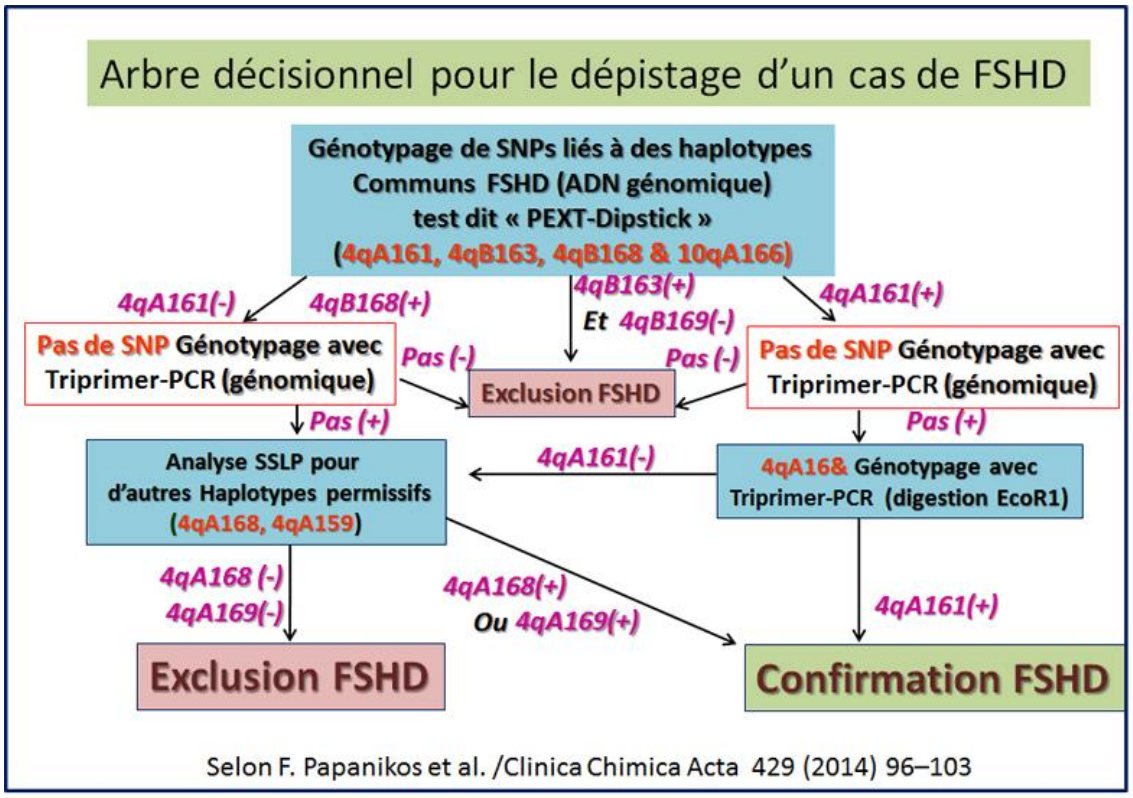
En **corrélation avec les données acquises** et présentées plus haut et avec les dernières données décrites dans l'article en référence, il apparait que la **surexpression** de la protéine FRG1 (=Facio-Scapulo-Humeral muscular dystrophy Region gene 1) semble bien conduire à une **dystrophie de type FSHD.** Une analyse du mécanisme de perturbation du sommeil chez les patients atteints de **Dystrophie Musculaire Facio-Scapulo-Humérale** permet d'établir un profil type qui pourra servir de référence à d'autres études. Dans cette nouvelle étude sont

indiquées les caractéristiques longitudinales du signal dit «**Stir Bright**» dans le cas d'une Dystrophie de type FSHD.

Dans le cadre des recherches pour proposer de nouvelles thérapies, ce travail indique un potentiel traitement via **un dérivé «Morpholino»** qui vient d'être propose pour améliorer la pathologie FSHD. Il s'agit de favoriser, via un «in vivo-morpholino-oligonucléotide» la **réduction de l'expression de l'élément dit** «Paired-like homeodomain transcription factor 1 (PITX1)**"** car il serait dans certains cas à considérer comme impliqué dans le mécanisme évolutif de cette pathologie.



Ce protocole bien mené propose un nouveau test moléculaire simplifié pour diagnostiquer la **pathologie FSHD**. Tout d'abord dans cette étude il apparait évident **qu'un profil exact de la région sub-télomérique aussi bien du locus 4q35 que du locus 10q26 est nécessaire** ainsi que la distribution des marqueurs essentiels qui sont susceptibles d'être utilisé. C'est pourquoi dans ce travail une carte ou sont positionnés tous ces éléments est fournie et sa représentation schématique, retranscrite de l'article en référence, figure ci-contre.



Ensuite selon différents type de génotypages et selon les sondes choisies pour amplifier des fragments d'ADN provenant du patient selon les sondes utilisée on peut suivre différentes voies et l'arbre décisionnel qui est illustré dans ce travail on aura soit une réponse d'exclusion soit une réponse de confirmation sur l'échantillon analysé quant au statut FSHD ou pas du patient.

En recherche fondamentale il est mis en évidence que la voie de signalisation Wnt / β-Caténine permet de supprimer **l'expression de DUX_4** ce qui va empêcher l'apoptose des **cellules musculaires chez le patient FSHD.**

Toujours en 2013 une étude reprend l'analyse de l'audition chez les sujet FSH. De plus l'âge au moment du diagnostic de la perte auditive varie de la naissance à 7 ans. La plupart des audiogrammes démontrent une perte auditive neurosensorielle bilatérale seulement à haute fréquence.

De **nouvelle données apparaissent en 2014** en particulier c'est une nouvelle implication pour la protéine DUX_4 qui pourrait induire un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 en provoquant une augmentation de régulation positive vis-à-vis de l'expression de p21. Par ailleurs un autre travail présente de nouveaux détails sur un possible criblage à haut débit qui permettrait l'identification des inhibiteurs de DUX_4 ayant une Toxicité induite sur les myoblastes**.** Une analyse sur plus de 52 produits chimiques différents capable d'inhiber l'action de DUX_4 sur les myoblastes. Est présentée dans ce travail et permettent d'envisager de nouvelles stratégies de thérapie. Mais par ailleurs il apparait que trois nouveaux biomarqueurs sériques, **miR-1, miR-133a et miR-206 pourraient permettre de mieux différencier** la dystrophie musculaire des ceintures (LGMD), de la dystrophie musculaire Facio-Scapulo-Humérale (FSHD), e/ou de la t dystrophie musculaire de Becker (BMD). Puis de nouvelles analyses confirment que les stimulateurs myogéniques régulent bien l'expression du locus du gène de la FSHD en corrélation directe avec DUX_4.

Les **recherches non invasives pour dépister** les maladies musculaires telles les Dystrophies s'affinent et dans ce travail c'est l'utilisation de la technique dite d'échographie musculaire quantitative **qui est** comparée à l'IRM quantitative dans le cas de la FSHD. En corrélation avec ces approches, il est indiqué dans ce travail que les infiltrations de graisses dans les muscles de patients atteints de FSHD correspondent à différentes phase de l'évolution de cette pathologie. Ainsi la détection au moyen de la **technique dite de l'imagerie magnétique non-invasive (=IRM) permet-elle d'établir la différence** entre muscle et tissus adipeux.

Dans la continuité des études sur les **particularités de la forme FSHD2** cette analyse a permis une identification de deux versions variantes dans les séquences de SMCHD1 chez les familles atteintes de dystrophie musculaire dite «FSH-like». Cependant un autre travail indique une participation restreinte du Poumon dans l'évolution de la Dystrophie musculaire dite FSHD. Mais par ailleurs une étude indique une grande efficacité de la xénogreffe chez les patients FSHD pour obtenir finalement un meilleur confort de vie

Cette approche définit la β-Caténine comme étant au cœur du réseau qui implique l'élément DUX_4 dans le développement de la dystrophie musculaire Facio-Scapulo-Humérale. Cela implique en particulier la voie de signalisation Wnt. De nouvelles investigations démontrent qu'il existe de nombreux ARN non codant qui joue un rôle en tant que régulateurs émergents de la différenciation, du développement et de la maladie. Ce domaine sur l'origine et le **rôle des micros ARNs** est en particulier détaillé dans le cadre de**s Dystrophies musculaires** incluant la DMD mais aussi **la FSHD.**

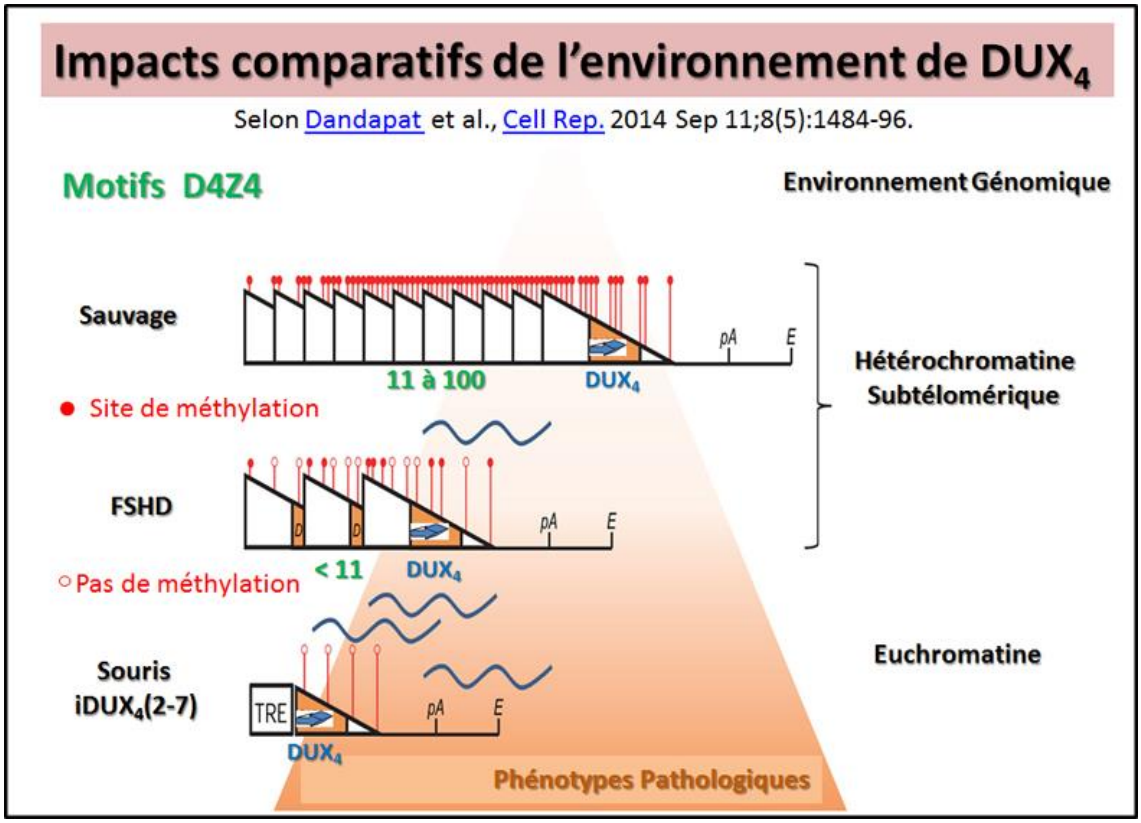
Cette analyse chez les patients FSHD asymptomatiques cardiaques montre i) une augmentation de la prévalence de RBBB incomplète (=**Right Bundle Branch Block)** en l'absence de cardiomyopathie; ii) présence d'aucune progression de ces anomalies pendant huit années de suivi. Les auteurs concluent que les patients FSHD sans altération cardiaque ne nécessitent pas de dépistage ou de surveillance cardiaque spécifique. En outre, la prévalence accrue de RBBB incomplète en l'absence de cardiomyopathie suggère une **implication sélective du système His-Purkinje dans FSHD**. Par ailleurs, cette autre étude met l'accent sur une implication forte des muscles du tronc comme étant la plus critique pour **la perte de contrôle de l'équilibre** chez les patients atteints de FSHD. Mais signalons également dans une autre vaste exploration sur des différences cinématiques entre le groupe FSHD et le groupe témoin en bonne santé sont bien identifiées dans la valeur de l'angle d'élévation de l'épaule lors des mouvements de l'épaule .Par ailleurs, de manière générale, on va trouver que chez les sujets FSHD l'activation musculaire développée au cours de cet exercice se trouvait plus élevée. De plus amples détails sont à consulter dans l'article en référence. De plus une autre approche présente des résultats qui mettent l'accent sur le bien-fondé d'attirer l'attention des cliniciens et des chercheurs travaillant sur l'évaluation et le traitement de la douleur. En effet une étude comparative chez des patients DM1 et FSHD semble indiquer que la **localisation et l'intensité de la douleur ne serait pas équivalente.**

Ainsi en 2014 il est affirmé et démontré que pour le muscle squelettique une signature de la pathologie dite «FSHD» c'est le **gène DUX_4.** Cette autre étude met l'accent sur une implication forte des muscles du tronc comme étant la plus critique pour **la perte de contrôle de l'équilibre** chez les patients atteints de FSHD.

Notons qu'un travail indique une forte prévalence de l'observation **d'un bloc cardiaque de la branche droite du ventricule de manière incomplète** dans le cas de la dystrophie musculaire Facio-Scapulo-Humérale sans symptômes cardiaques. (Right Bundle Branch

Block (RBBB). De plus un autre travail souligne qu'une **faiblesse respiratoire avec paralysie du diaphragme** ce qui est relativement inconnu chez les patients FSHD, fut pourtant le cas chez un patient âgé de 68 ans de sexe masculin avec une dyspnée sévère. Pour autant la recherche pour de nouveaux biomarqueurs susceptibles de mieux dépister et identifier un patient FSHD s'accélère et plus de 169 protéines furent identifiées dans le sérum dont la validité reste à confirmer. (Test selon un criblage multiplexe).

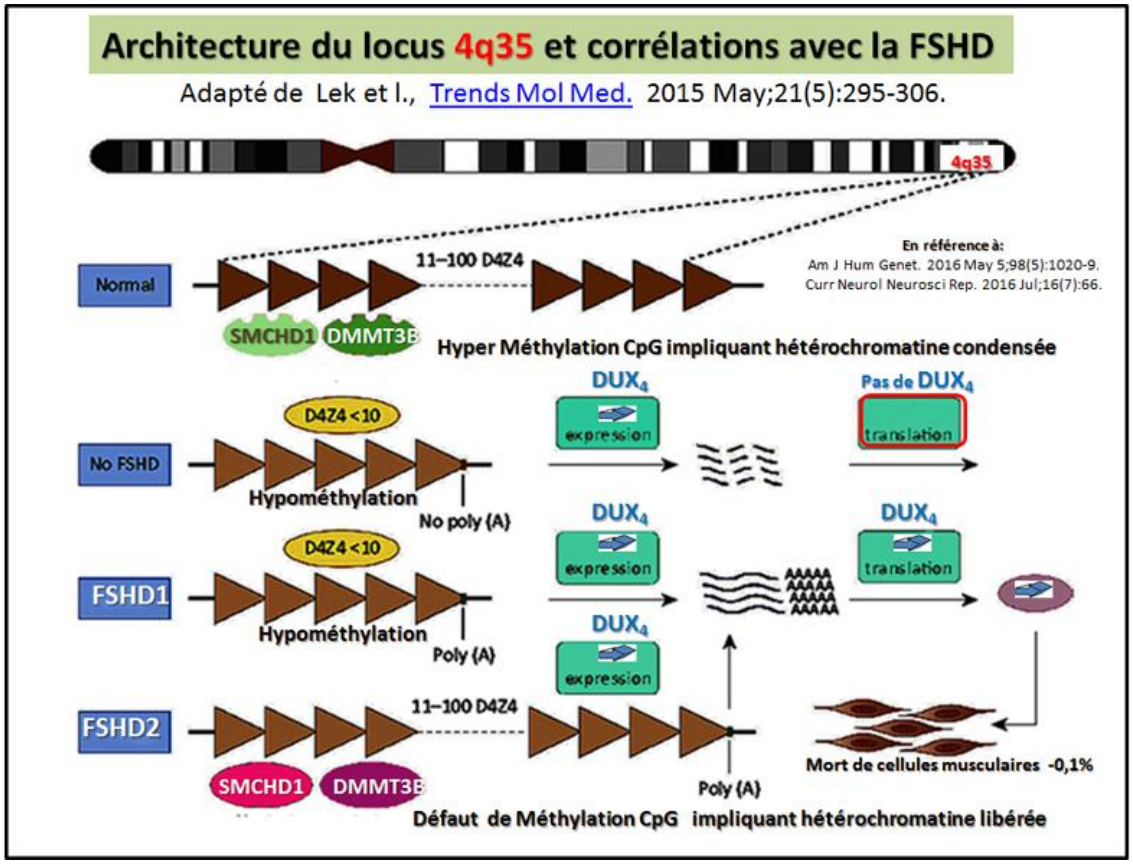
Une recherche pour une' imagerie du muscle squelettique par tomodensitométrie assistée par ordinateur permet d'évaluer la quantité de graisse au niveau de chaque muscle et cela a été systématiquement appliquée **sur des individus atteint de dystrophie Facio-Scapulo-Humérale**. L'analyse permet de classer les muscles en 4 catégories distinctes: les muscle avec (1) une **apparence normale;** (2) avec des points précoces de graisse «**apparence mitée**» et/ou (3) «**apparence régulièrement mitée**» avec certaines zones de graisses confluentes, puis finalement (4) avec de grandes zones confluentes et parfois un complet remplacement du muscle par le tissu adipeux «**apparence délavée**». L'ensemble des données ainsi acquises permet de démontrer chez les patients FSHD une Asymétrie importante observée u niveau des extrémités supérieures avec une prédominance du côté droit.



Du côté de la recherche fondamentale il a été possible d'étudier des souris transgéniques mâles possédant un transgène DUX_4 lié au chromosome X. Un schéma final récapitule les résultats obtenus. Le motif D4Z4 est matérialisé par un triangle. L'état de méthylation est indiqué sur 6 sites représentatifs pour chaque motif, et figure sous forme d'une boule rouge pleine tandis qu'un cercle ouvert indique l'absence de méthylation. Chez l'homme, quand D4Z4 est présent avec un large éventail en tandem de motifs D4Z4 au sein de l'hétérochromatine subtélomérique au niveau du locus 4q, un mécanisme de silence est induit

et conduit à un profil d' hétérochromatinisation (indiqué par le compactage des triangles avec leurs informations de méthylation respectives). Ainsi on observe une hyperméthylation de l'ADN (indiqué par cercles rouges), ce qui rend efficacement silencieux ce locus. Lorsque le nombre de motifs D4Z4 est réduit comme dans le cas de la FSH, il y a perte de la mise sous silence de cette région qui est induit par le manque de répétition D4Z4. Cela conduit alors à une ouverture de la chromatine (plus d'espace entre les zones triangles), accompagnée par une déméthylation relative, ce qui va conduire à un certain taux de transcription de DUX_4. Une étude de la méthylation de l'ADN et de la répétition des macros satellites associées à la FSHD au niveau de chaque nucléotide confirme le processus en 4q35 de répression d'un gène selon un modèle similaire. Par contre, chez la **souris transgénique de type iDUX4 (2.7)** la copie unique de DUX_4 (qui n'est pas soumis à une mise sous silence) et qui se trouve au sein de euchromatine, entraîne une encore plus grande ouverture, avec une absence totale de méthylation, et finalement un plus fort taux de transcription de DUX_4 au sein de tissus supplémentaires, conduisant à un plus grave, et finalement mortel, phénotype. Le schéma général de l'environnement comparatif de DUX_4, directement issu de l'article en référence est présenté ci-contre et explique le rôle létal de la présence dominante du transgène DUX_4.

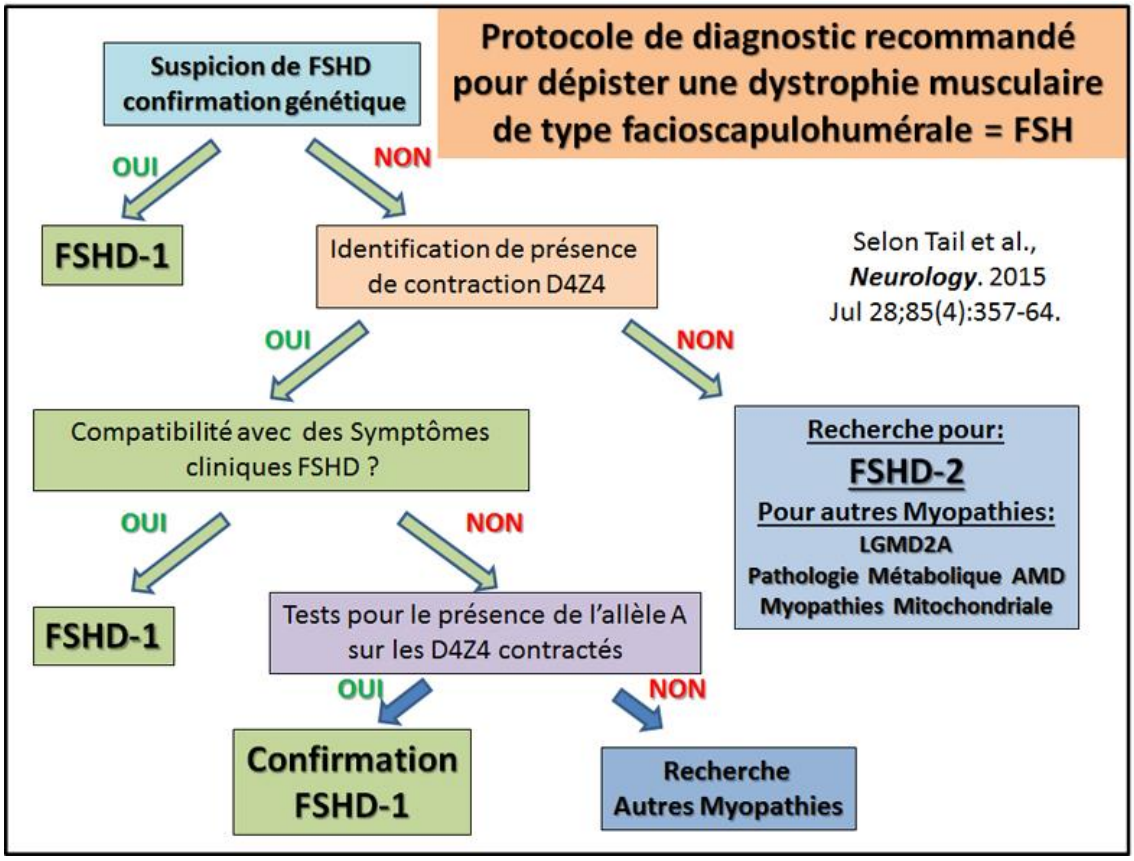
Cette **année 2014 est particulièrement riche** en revue sur la FSHD , en particulier on peut citer un bilan sur les formes de FSHD dites **de type 4qA et 4qB** avec le détail sur la région pLAM qui contient pour la version 4qA une zone de polyadénylation que l'on ne retrouve pas dans la version 4qB et bien d'autres informations Une autre approche intégrée présente un cas particulier de la dystrophie facio-scapulo. Ce travail démontre qu'une femme de 43 ans affectée de la FSHD, qui va suivre un protocole thérapeutique avec à une alternance entre des entraînements sportifs et un régime alimentaire adapté, va trouver un **net bénéfice en qualité de vie suite à un tel régime.**



Puis en 2015 un éclairage nouveau en forme de mise à jour, va permettre à la recherche fondamentale d'avancer sur le profil type de la pathologie FSHD. En effet cette revue largement illustrée avec des tableaux récapitulatifs propose une large variété d'animaux modèles pour analyser cette pathologie. En particulier une illustration didactique permet de mettre à jour l'ensemble des connaissances sur le locus 4q35 et en particulier les constats sur la relation entre d'une part le **nombre de répétitions D4Z4** et l'état normal et pathologique mais aussi le fait de la présence du facteur de transcription **DUX_4** et son impact comme celui de l'association normale ou défectueuse avec **l'entité SMCHD1** et le profil résultant pour les formes dites **FSHD1** et **FSHD2**. Le schéma présenté ci-contre reprend l'ensemble de ces données avec l'architecture et les associations au sein du locus 4q35.

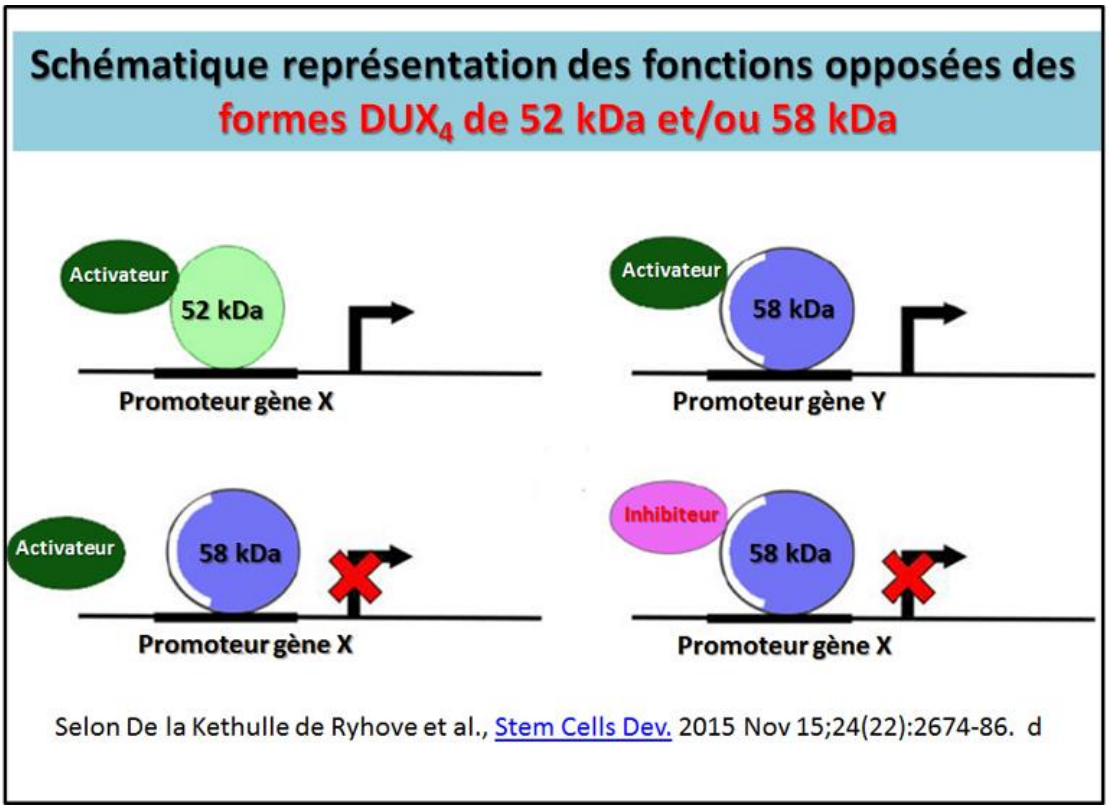
Ainsi cette même année un autre travail confirme et illustre la perte de la mise sous silence du **facteur de transcription DUX_4** dans l'article en référence. La méthode non invasive de la résonnance magnétique appliquée au muscle (MIR) est reprise et permet avec un calcul approprié d'évaluer l'état du muscle analysé et en particulier d'en évaluer le taux de graisse et de régions œdémateuses en pourcentage pour mieux **caractériser la progression de la pathologie FSHD**. Une approche de calcul par ordinateur est proposé dans l'article en référence (évaluation selon plusieurs formules en particulier le de rapport des aires totale du muscle et des zones d''hyper intensité).

Puis chronologiquement, par la suite de nouvelles données sur les corrélations génotype-phénotype en particulier dans la population chinoise atteinte de **Dystrophie musculaire Facio-Scapulo-Humeral** sont reprises en une analyse rétrospective de 178 patients. Dans ce travail une tentative de classification est alors proposée. On trouve alors dans la littérature des données probantes pour mieux identifier la dystrophie Facio-Scapulo-Humérale. En particulier **il est indiqué 2 types distincts** qui vont être associés à un **phénotype FSHD**: d'une part le type **FSHD1 (95%) et d'autre part le type FSHD2 (5%).** Bien que le diagnostic **moléculaire définitif de FSHD 1** repose sur une analyse génétique moléculaire complexe, un test est désormais disponible auprès de plusieurs laboratoires commerciaux. Par ailleurs il existe un **nombre croissant de preuves suggérant que le type FSHD1,** autrefois considéré comme un désordre ne **concernant purement que le muscle squelettique,** désormais il peut dans certains cas avoir des **manifestations extramusculaires.** Depuis sa description l il y a plus près d'un siècle, les manifestations de symptômes dans d'autres systèmes ont été notés, y compris cardiaque, orthopédique, respiratoire, auditive, visuelle et douleurs sensorielles.

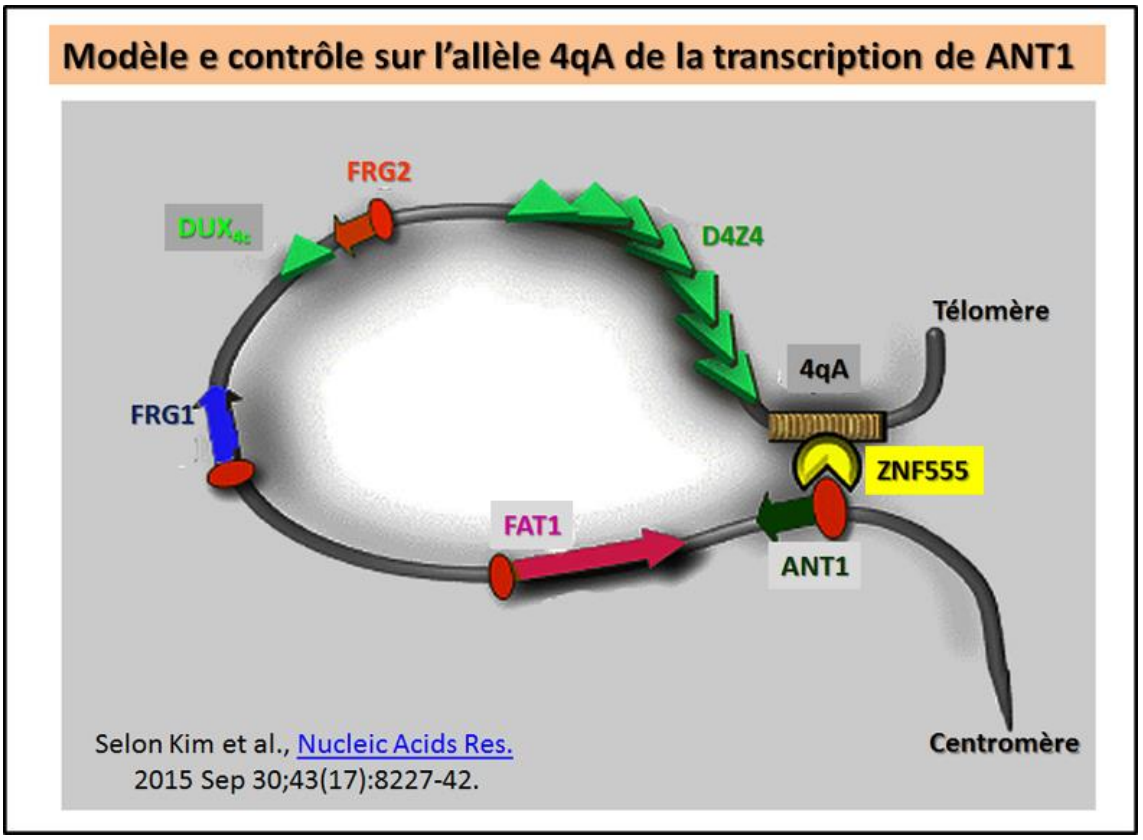


Cette approche propose d'établir des évidences-pour une **évaluation facile et fiable et** ,un diagnostic clair pour dépister **une dystrophie musculaire** Facio-Scapulo-Humérale: A côté de la procédure à adopter pour bien enregistrer les patients affectés par ce type de pathologie il est indiqué un protocole simple à suivre pour obtenir un dépistage le plus affiné possible et ce dernier est dressé dans un tableau récapitulatif ou chaque étape se solde par une réponse OUI / NON et permet d'affirmer et/ou d'infirmer la statut FSH du patient étudié. Cela constitue donc un tableau décisionnel à suivre pour dépister une FSHD.

Ainsi **comme indiqué dans ce nouveau tableau décisionnel**, bien qu'il n'y ait pas de relation directe entre les pathologies FSHD et MS (Multiple Sclerosis), ces maladies pourraient néanmoins partager certains mécanismes physiopathologiques communs. C'est le constat fourni par cette étude qui montre en particulier le rôle des facteurs immunologiques dans la pathogenèse de la FSHD.



De nouvelles investigations sont alors engagée pour mieux définir le rôle des protéines codées au sein des zones répétitives D4Z4- dans le cas particulier de la différenciation ostéogénique des cellules mésenchymateuses stromales Isolées de moelle osseuse. En particulier il est indiqué la présence de 2 formes de **DUX_4 avec soit une protéine de 52 kDa soit une protéine de 58 kDa.** Soit il y a liaison à différents éléments en position cis ce qui conduit à une activation ou non de différents promoteurs de gènes, soit une autre hypothèse serait une compétition pour une liaison compétitive pour le même fragment d'ADN. Alternativement selon le taux de transcription de ces protéines il pourrait y avoir une absence de liaison avec un élément activateur, et/ou avec un élément inhibiteur dont le résultat sera une diminution de l'action sur le promoteur du gène mis en jeu. Une illustration permet de résumer ces hypothèses comme le montre le schéma ci-contre.



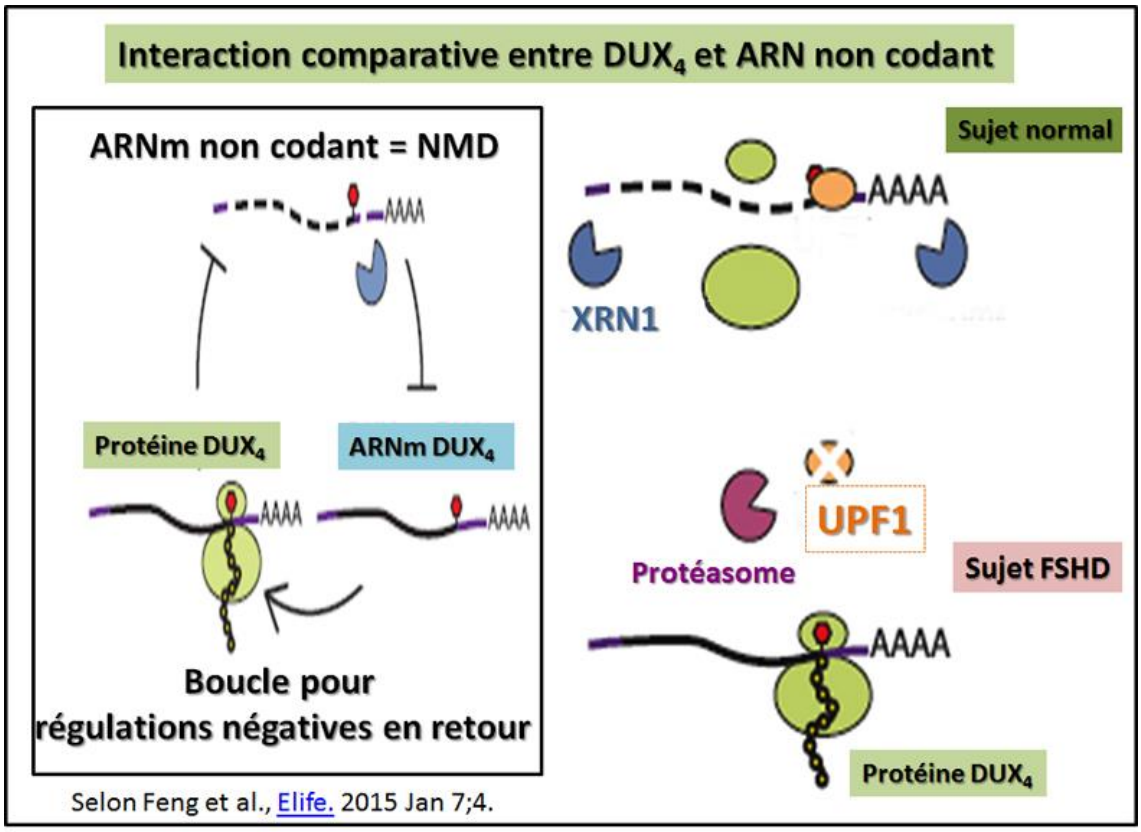
Cette autre **analyse montre que sur l'allèle 4qA** il y a des zones de répétitions dites "β-satellite « (**=BSR**), qui possèdent une activité d'activateur conduisant à **l'activation du gène ANT1** (= Adenine Nucleotide Translocator 1), un gène candidat majeur de la FSHD candidat. Le résultat majeur présenté dans ce travail indique que la protéine dite en doigt de zinc référencée **sous le sigle de ZNF555**, (dont le rôle était encore inconnu), pouvait agir en tant que facteur de transcription putatif fortement exprimé dans les myoblastes primaires humains. Ce facteur est susceptible d'interagir avec le site activateur des zones de répétitions BSR avec des effets induits sur l'activité du promoteur pour ANT1 dans les myoblastes. Cette découverte du **rôle fonctionnel pour l'allèle 4qA de la protéine ZNF555** dans le contrôle transcriptionnel du gène ANT1 permet de mieux comprendre la pathogénèse autour de la FSHD et de fournit de **nouvelles cibles thérapeutiques potentielles** pour améliorer les altérations provoquées dans cette pathologie. Un schéma récapitulatif indique l'arrangement potentiel du locus 4q35 dans ce cas de figure.

Ce travail rapporte que l'expression endogène de DUX_4 au niveau des myotubes de patients FSHD était suffisante pour provoquer la mort cellulaire, entraîner une perturbation de l'épissage des ARN et provoquer de nouvelles voies de signalisation en rapport avec la migration cellulaire. (Voir détails et tableaux informatifs sur les diverses implications de DUX_4). Une nouvelle approche tente de clarifier la relation au niveau des muscles entre une faible expression de FAT-1 et le fait que le développement musculaire précoce est affecté chez des patients affectés de la pathologie FSHD. C'est une recherche de corrélation entre ces 2 constats qui est analysée dans l'étude en référence sur des embryons de souris dans lesquels on va identifier les muscles en fonction de **leur taux d'expression de FAT1**. La plupart des muscles connus pour être affectés à des stades précoces chez l'homme atteints de FSHD présentent une faible expression de FAT-1 chez la souris, ce qui permet de soutenir la corrélation entre la **faible expression de FAT1** et **le type de muscle affecté très tôt** chez le

patient FSHD. Une illustration montre en particulier les muscles tels le deltoïde (SD= spinodeltoid chez la souris) et le Serratus antérieur dit le dentelé (SER chez la souris).

Des recherches fondamentales indiquent une méthode fiable pour déceler **le nombre et l'état contracté ou pas des zones de répétitions D4Z4.** Cette approche est menée par des comparaisons avec la méthode standard dites du «Southern blot» pour mieux en définir les limites. (Voir détails dans l'article en référence sur des analyses comparatives pour les différents allèles « q » au niveau des chromosomes 4 et 10).

Notons par ailleurs au cours de l'année 2015, une **publication originale sur le thème FSHD** qui rapporte un cas particulier et rare d'un patient atteints de cette pathologie FSHD mais qui se trouve également affecté par une *choriorétinopathie de* type *Birdshot.*



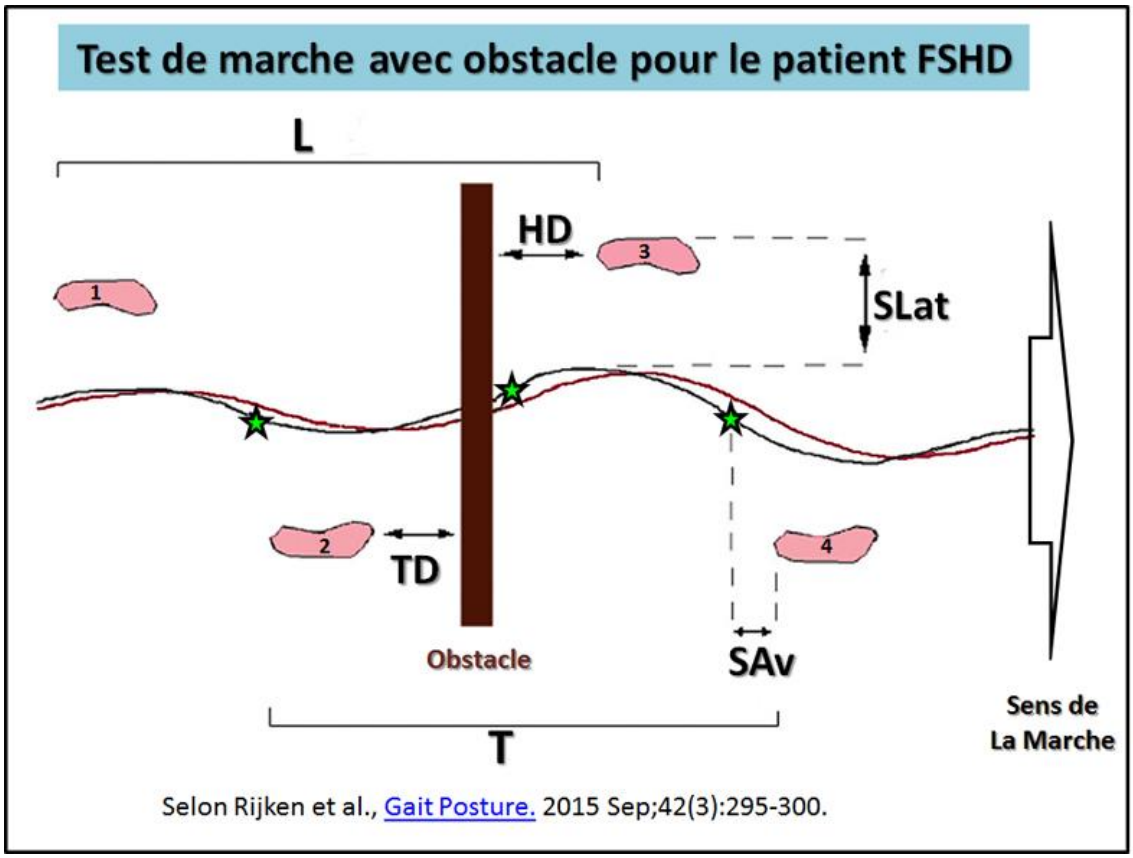
La **dégradation des ARNm non-sens** est un mécanisme de contrôle qualité des ARN messagers mais dans ces travaux il est montré qu'il existe une interaction potentielle entre **ces ARN dits «NMD» (=non-sens mediated decay)** avec la protéine DUX_4.Dans un premier temps on observe 2 phénomènes concernant les séquences non-codantes d'ARN et le gène DUX4. . Il existe une Boucle pour une régulation négative en retour entre DUX_4 et les ARN non-codants. Si dans un sens on observe une **action directe de la protéine DUX_4** sur les **ARN non-codant,** il y a aussi un effet direct de **ces ARN non codant** sur **l'ARN codant pour la protéine DUX_4**. Par ailleurs chez le patient normal il existe un processus selon lequel la protéine UPF1 est capable d'exclure DUX_4 de ces entitées NMD et finalement provoquer une dégradation efficace, évitant ainsi à la cellule d'être envahie par des ARN non-codant qui

peuvent devenir un poison pour la cellule. Chez le patient FSHD, il existe une plus **forte proportion de protéines DUX_4 qui vont provoquer une dégradation es protéines UPF1** alors les NMD ne sont plus dégradés ce qui entraîne l'accumulation d'un part de ces ARN non-codant mais aussi d'autre part de la protéine DUX_4 contribuant ainsi à une altération cellulaire. Un schéma récapitulatif compile ces différents processus.

La technologie non invasive d'imagerie en résonance magnétique (IRM) est reprise avec un protocole selon **2 types de scan, (supérieur et inférieur**). Cela permet l'acquisition rapide, et de haute qualité, de l'allure générale des masses musculaires diffuses sur le corps entier dans la maladie FSHD. Cette approche semble **potentiellement valable pour en faire un outil de bio marquage de référence** prometteur.

Cette analyse démontre clairement que les sujets **FSHD touchés présentent une hypométhylation de leur ADN** au niveau des zones répétitives D4Z4, tandis que les sujets non affectés en **bonne santé révèlent une hypermethylation** de cette zone de leur ADN, et que les sujets sans manifestation constatée mais avec un nombre de répétition diminué ont cependant un **taux de méthylation caractéristique intermédiaire**. Ainsi, l'analyse du taux de méthylation de l'ADN au niveau des répétitions D4Z4 dans la partie distale du locus 4q35 pourrait être utilisée comme indicateur de diagnostic pour suivre le développement clinique de la FSHD. En outre, le processus de mise en place de la **stabilité de la répression épigénétique de l'expression de DUX_4** est un régulateur clé de la maladie et à ce titre une cible thérapeutique potentielle.

Cette autre approche novatrice démontre que pour évaluer la liberté de mouvement des membres supérieurs par une mesure de l'espace de travail accessible en utilisant un système de détection basé sur la vision en 3D est réalisable **chez les personnes atteintes FSHD**. Les résultats présentés dans ce travail suggèrent qu'il **n'existerait pas chez le patient FSHD de différence dans la liberté de mouvement** entre les côtés dominants et non dominants de ses membres supérieurs



Notons cependant une courte note qui mentionne que pour éviter les tests génétiques inutiles et un retard de diagnostic, il existe une reconnaissance clinique précoce possible de la FSHD qui serait le *pectus excavatum*, ou malformation dite de la poitrine creuse. Par ailleurs un autre article insiste sur les analyses de la position des pieds, de la position de la jambe qui amorce la marche et de la jambe qui suit pour mieux diagnostiquer le profil d'une personne atteinte d'une pathologie FSHD. En particulier comme cela est illustré dans l'article original et présenté ci-contre, un aperçu schématique d'un **test de marche avec obstacle** divisée en 2 mesures, notées (L= distance entre la position du talon de la jambe initiant le premier pas et celle du talon de la même jambe accomplissant le troisième enjambée) et (T = mesure identique à la précédente entre les talons des enjambées 2 à 4)La ligne rouge représente la trajectoire du centre de masse du corps au cours du test. La ligne noire représente le centre extrapolée de la masse du corps Les étoiles vertes représentent les moments de l'attaque du talon durant la marche. La stabilité vers l'avant de l'individu est déterminée à l'attaque du talon (SAv). La stabilité latérale (SLat) reflète la plus petite distance entre la ligne grise et la ligne noire (appuis du pied versus direction). La distance entre la pointe du pied et l'obstacle est notée par (TD). La distance entre le talon et l'obstacle est indiquée par (HD) en prenant l'information sur la trace après l'obstacle du talon correspondant à la jambe qui attaque le franchissement de l'obstacle.

Dans ce travail, il est utilisé des cultures de cellules myogéniques humaines pour analyser les effets de l'expression **de $DUX_{4\text{-}FL}$**. Les auteurs se sont concentrés sur la détermination des effets **de $DUX_{4\text{-}FL}$** sur **l'ubiquitination de protéines et sur l'agrégation des TDP-43**.Les résultats présentés montrent à la fois, une altération nucléaire et une distribution cytoplasmique du processus d'ubiquitination des protéines avec agrégation de TDP-43 dans les des noyaux qui expriment **$DUX_{4\text{–}FL}$.** Ces observations conduisent à déduire que l'expression induite **de $DUX_{4\text{-}FL}$** va conduire à une inhibition du renouvellement des

protéines et une agrégation **de TDP-43**, qui sont des changements pathologiques que l'on retrouvent également dans des maladies telles que la sclérose latérale amyotrophique et Myopathie de corps d'inclusion, mais aussi que l'on doit considérer en tant que mécanismes pathologiques potentiels dans le développement de la FSHD.

L'objectif principal était de tester si l'administration orale de vitamine C, de vitamine E, de gluconate de zinc et de sélénométhionine pouvait améliorer les performances physiques des patients atteints de FSHD. Cette étude porte sur 53 patients atteints de FSHD. Les patients ont été randomisés pour recevoir 500 mg de vitamine C, 400 mg de vitamine E, 25 mg de gluconate de zinc et 200 µg de sélénométhionine (n = 26), ou un placebo correspondant (n = 27) une fois par jour pendant 17 semaines. La conclusion de ce travail était que la supplémentation en vitamine E, vitamine C, zinc et sélénium n'a pas d'effet significatif sur le 2-MWT (two-minute walking test =test de marche de deux minutes), mais améliore la MVC_Q (maximal voluntary contraction of quadriceps =contraction volontaire maximale du quadriceps) et la $Tlim_Q$ (time limit endurance of quadriceps= limite de temps d'endurance des quadriceps) en renforçant les défenses antioxydantes et en réduisant le stress oxydatif. En conclusion, les résultats de cet essai clinique pilote randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo montrent que la supplémentation en vitamine C, vitamine E (sous forme d'alpha tocophérol), sélénium et zinc peut améliorer la fonction musculaire squelettique chez les patients atteints de FSHD.

Un nouveau protocole pour mieux différentier la FSHD des autres Dystrophies . Une analyse compare et enregistre les différences significatives dans le profil des protéines sériques trouvées dans divers sera. Pour ce qui concerne la FSHD il y a dans plus de 70 % des cas une augmentation significative pour L'ALanine amino**T**ransférase (**ALT** avec 73% des cas) pour L'ASpartate amino**T**ransférase (**AST**, dans 78% des cas) et La Lactic DeHydrogénase (**LDH** dans 75,6% des cas). Voir l'article en référence pour plus de détails

De nouveaux travaux sur l'**étude des souris modèles** pour la pathologie FSHD permettent de mieux saisir l'importance des zones répétitives D4Z4 et séquences génomiques voisines. Plusieurs exemples sont exploités dans l'article en référence. Un effort particulier est mené dans cette étude et il y est dressé comment les conditions de culture de myoblastes FSHD peuvent ou non permettre une **expression de DUX_4.**

Cette large investigation pose les premiers jalons pour envisager une thérapie de la pathologie FSHD. En effet il est démontré dans cette approche qu'une augmentation de la présence d'oligonucléotides sous forme de siARN exogènes permet une mise sous silence de l'entité DUX_4. Le travail en référence donne de larges détails sur la stratégie a employer.

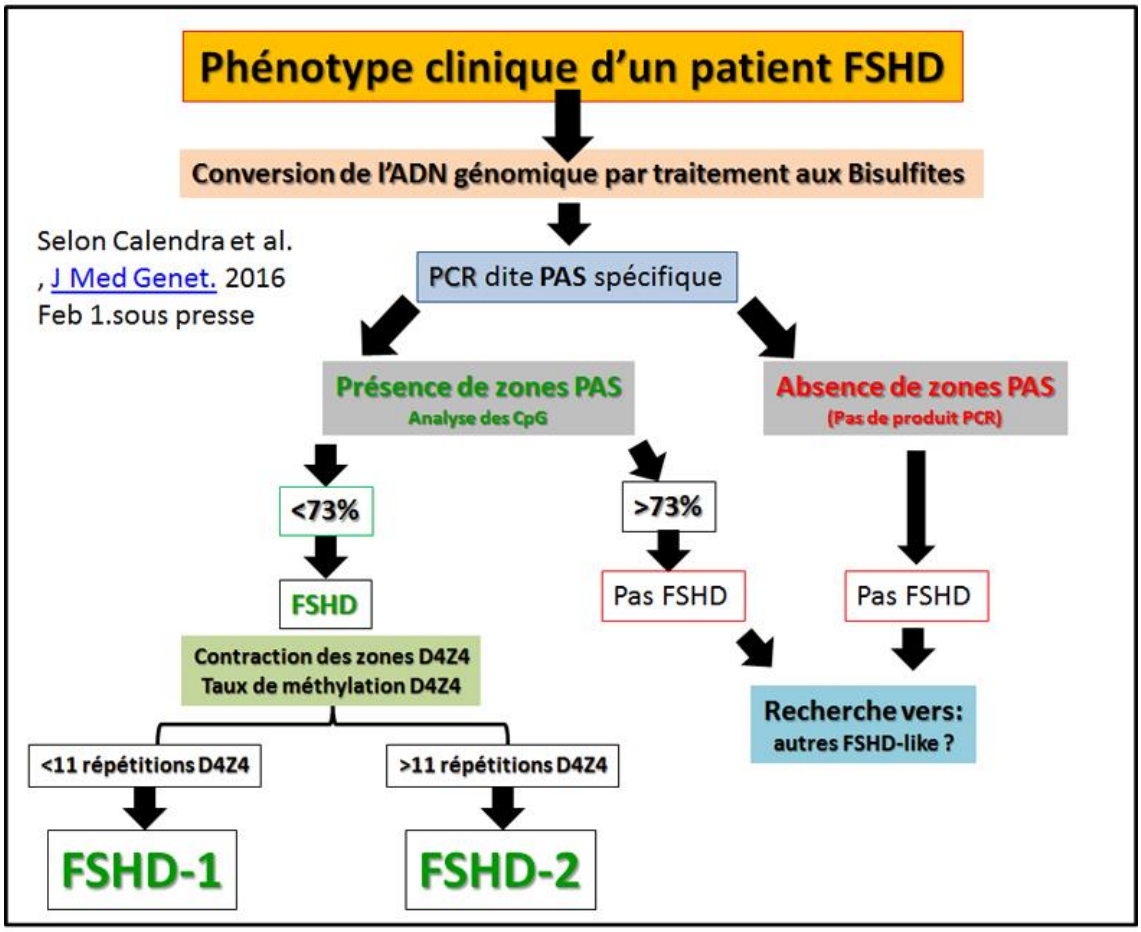
Une stratégie originale consistant **à construire un mini gène**, couplé à un oligonucléotide antisens (AON) permet de montrer expérimentalement chez la souris qu'une altération partielle ou complète par épissage pouvait conduire à des **variantes dans l'expression de la protéine FAT1**. Ainsi suite au corrélation déjà obtenue sur cette protéine et la pathologie FSHD, les effets décrits dans cette étude suggèrent qu'une protéine défectueuse FAT1 peut être associée à un phénotype analogue à celui observé chez le patient FSHD.

Une analyse comparative pour mieux identifier une éventuelle différence entre un profil FSHD1 et FSHD2 a été engagée dans ce travail en utilisant **12 paramètres différents pour estimer l'état de sections musculaires** provenant de **biopsies obtenues chez de tels patients.** Aucune différence ne fut évidente quant à la fréquence d'inflammation musculaire

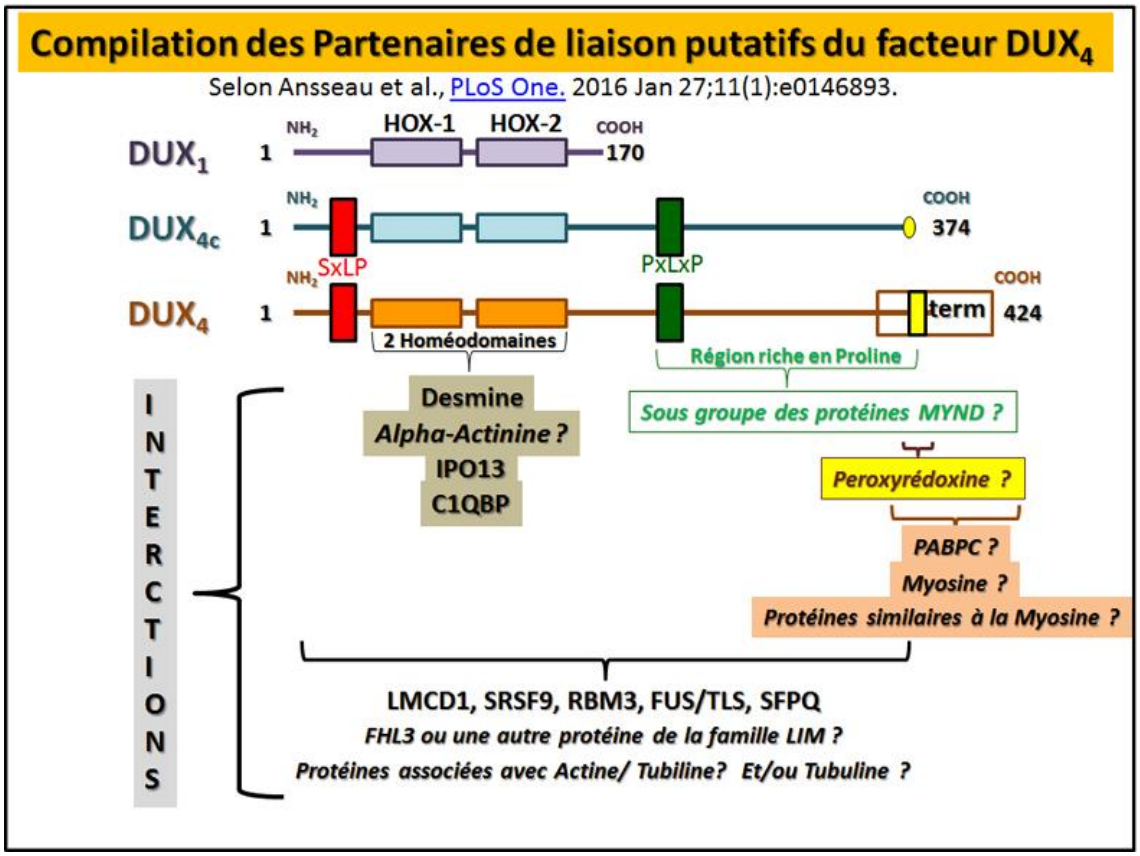
analysée. Le nombre trouvé au locus 4q35 de répétitions D4Z4 est particulièrement important et la pathologie FSHD est en générale confirmée si le nombre est compris entre 1 et 11, tandis qu'au-delà de 11 le statut est relativement normal. Cependant une modulation semble à faire en regard de ce présent rapport qui indique que pour les patients n'ayant que 7 à 10 séquences répétitives D4Z4 la pathologie serait **relativement sans conséquences sérieuses**

En adéquation avec des **observations antérieures sur le rôle de SMCHD1** comme modulateur de la sévérité de la maladie dans FSHD1, l'étude présentée ici analyse en détail la dé-répression des répétitions D4Z4 en relation avec les profils FSHD1 et FSHD2. En particulier ce travail souligne le rôle crucial de SMCHD1 **dans la méthylation d'un sous-ensemble d'îlots CpG** ce qui provoque la suppression de l'activité de DUX_4 dans les cellules somatiques. Mais ici il est observé que le déclin de l'activité de SMCHD1 au cours de la différenciation des cellules musculaires fournit aussi une nouvelle explication plausible pour l'expression accrue de DUX_4 dans les cellules de muscles squelettiques. (plus de détails dans l'article original).

Ainsi dès le **début de l'année 2016** une attention particulière a été portée sur l'entité SMCHD1. En particulier le cas de variantes doubles de **SMCHD1** dans le type de pathologie **FSHD2.** Il est alors observé un effet synergique des deux variantes de SMCHD1 sur l' hypométhylation des zones répétitives D4Z4 et le taux de pénétrance de la maladie dans cette **forme FSHD2.** Divers **dosages sériques effectués comparativement** chez des DMD, BMD **et FSHD** entre autres permettent suite à des études plus anciennes de fournir plus de détails quant à l'état métabolique des patients atteints de dystrophie musculaire en phase précoce de la maladie: In vitro, avec une spectroscopie RMN haute résolution métabolomique basée sur une **analyse minutieuse du sérum**.



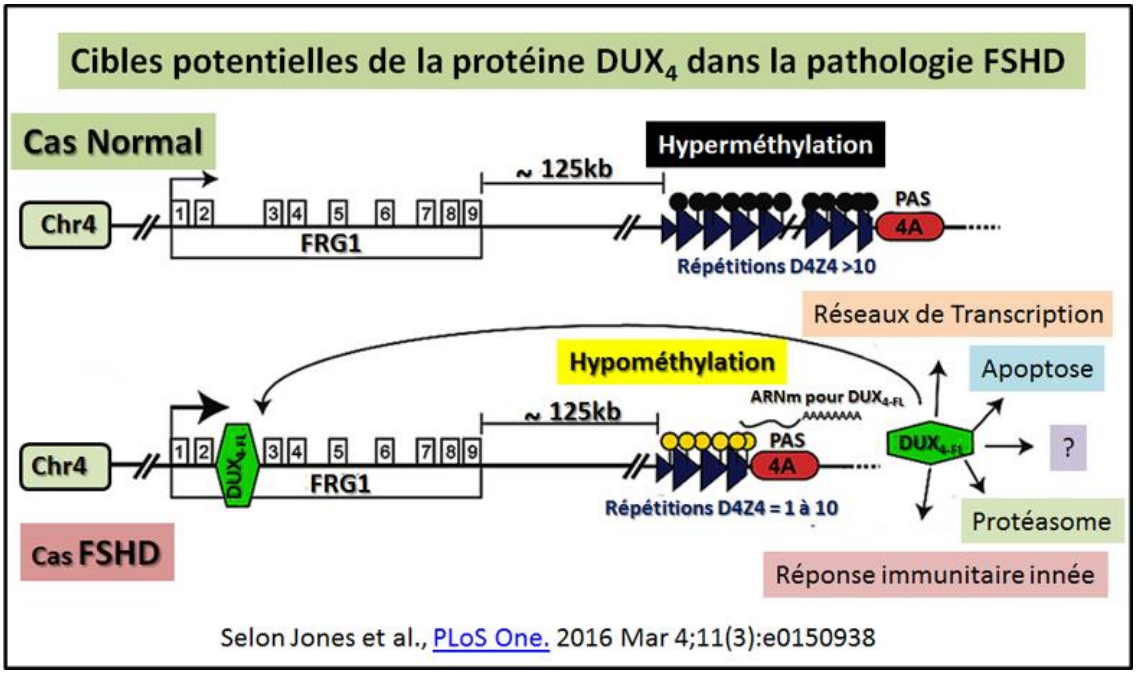
En 2016, il est maintenant établit que c'est en fait une **hypométhylation spécifique de l'ADN** qui va **caractériser les formes pathologiques dites FSHD1 et/ou FSHD2**. En présence d'un signal de polyadénylation polymorphique (en anglais, «Polymorphic Polyadenylation Signal» = **PAS**), une hypométhylation de l'ADN conduit à une **expression inapproprié du facteur de transcription DUX$_4$** contenu au sein d'une répétition D4Z4 au sein du muscle squelettique. Ainsi il apparut évident qu'une analyse du taux de méthylation des régions appropriées contenant des motifs «CpG» étaient des cibles à bien analyser pour devenir des outils de diagnostic sensible aidant à mieux identifier le type de FSHD dont chaque patient était atteint. Dans ce travail une marche à suivre est proposée dans un tableau récapitulatif et cette mise à jour d'un protocole type est indiquée ci-contre selon les informations contenue dans le travail en référence.



Si le dépistage de cette pathologie FSHD s'affine, de larges recherches sont également effectuées sur le rôle exact du facteur DUX_4. C'est ainsi comme le présenté le travail en référence, il était important de mieux analyser la structure de cette séquence DUX. Pour une telle étude permettant de mieux comprendre la fonction **des protéines DUX**, l'identification de leurs potentiels partenaires protéiques a été recherchée dans une banque d'ADNc de muscle squelettique humain en utilisant la méthode double hybrides. On avait déjà identifié au sein de la séquence **des protéines DUX** la présence **de 2 zones** identifiée **comme des structures dites « Homéodomaines ».** (En effet certaines zones de l'ADN renferment des séquences d'environ 180 paires de bases que l'on trouve au niveau de gènes régulateurs du développement qui constituent des «boites» dites **Homeobox.** Les protéines issues de ces **Homéodomaines** sont des produits qui se caractérisent par un agencement particulier de la **séquence protéique qui lui permet une association avec l'ADN**). L'analyse plus précise et comparative de la séquence des protéines DUX montre diverses zones pour de potentielles interactions. Les expériences présentées mettent en jeu quelques partenaires bien identifiables et ouvre la possibilité pour quelques autres partenaires possible par analogie. Ainsi un schéma récapitulatif, permet de regrouper toutes les informations sur **les différentes zones** qui forment une cible d'interaction potentielle (*et/ou putative , notée par un ?)* au sein des protéines **DUX**. On va ainsi, **identifier ces nombreux partenaires**, aussi bien la **Desmine ,** tout comme potentiellement la protéine **Alpha-Actinine**, que la **protéine IPO13** et/ou des protéines liant l'ARN, le **facteur C1QBP**, mais aussi des entités dont le sigle respectif est **LMCD1, SRSF9, RBM3, FUS / TLS** et **SFPQ,** Par ailleurs **une portion de la protéine DUX** possède une **zone particulière –PxLxP-**et un **domaine riche en Proline qui** pourraient interagir avec un sous-ensemble de protéines de type **MYND** (par exemple, **SMYD1**). La région C-terminale du **facteur DUX_4** notée (**term**) pourrait lui interagir avec la **Myosine** et/ou des protéines comme la **Calmoduline**. De plus **les 32 derniers résidus de DUX_{4c}** et les **résidus homologues** au sein de la version **DUX_4** pourraient aussi interagir avec la

Peroxyrédoxine. Les interactions potentilles avec des **protéines de la famille LIM**, ou des protéines associées à l'Actine et/ou la Tubuline sont également indiquées. Le schéma récapitulatif issu directement de l'article en référence est présenté ci-contre, pour tous les potentiels partenaires de DUX.

Dans le cadre **des approches thérapeutiques impliquant une greffe de muscle sain** un nouveau travail est présenté. En effet ces analyses présentées chez la souris démontrent que les effets comparatifs d' une greffe avec des myofibres humains contrôles **et/ou de patients FSHD** seront meilleurs si le développement ultérieur du muscle mature est accompagné d' une **stimulation électrique intermittente** (intermittent NeuroMuscular Electrical Stimulation = iNMES) via par exemple le **nerf sciatique** *(Nerf fibulaire commun = nerf Périnéale).*



Par ailleurs des recherches fondamentales sont toujours engagées et concerne ici un travail chez un animal modèle transgénique la Drosophile chez qui l'expression de deux gènes (DUX_4 et FRG1), qui sont associés à la dystrophie musculaire Facio-Scapulo-Humérale (FSHD) va être analysée. Pour mieux appréhender le rôle potentiel de DUX_4 sur le gène FRG1 un schéma récapitulatif dresse l'ensemble des hypothèses sur ses cibles potentielles dans le cadre de la pathologie FSHD. Un tel schéma figure ci-contre et ce travail ne propose cependant qu'un nouveau modèle pour étudier la pathologie FSHD.

En 2016, **le fait est établit** selon **lequel l'expression stable et aberrante de l'ARNm** de l'**isoforme DUX $_{4\text{-}FL}$** existe dans les cellules somatiques adultes. Cette **expression de $DUX_{4\text{-}FL}$** dans les cellules somatiques va être capable d'initier divers types d'évènements en aval, potentiellement indésirables, y compris des changements dans l'expression de certains s gènes, la perturbation de l'ARN et le métabolisme des protéines, allant jusqu'à l'induction de l'apoptose. Cependant, peu est encore connu et certifié sur les voies précises touchées par l'expression $DUX_{4\text{-}FL}$ et on ne sait pas encore ce qui change dans la pathologie FSHD à ce sujet. **Une lignée transgénique de Drosophile exprimant $DUX_{4\text{-}FL}$ et FRG1** permet d'observer que l'induction de la protéine **$DUX_{4\text{-}FL}$** est létale si elle est initiée précocement au

cours du développement tandis que l'induction de la **protéine FRG1 va perturber l'organisation du muscle thoracique** chez la Drosophile.

Une approche originale plus proche de l'homme est réalisée dans ce travail en démontrant qu'il est possible d'obtenir une correction de la différenciation d'un myoblaste de type FSHD en réalisant une **simple fusion avec un myoblaste sain.** Les myotubes obtenu sont tous normaux mais pour cela il faut disposer d'autant de myoblastes pathologiques que de myoblastes sains avec cependant de **bons résultats** jusqu'à une **proportion de 50% de myoblastes sains**. Aussi un tel résultat obtenu *in vitro* sera-t-il aussi efficient *in vivo* reste la question, car il est difficile de d'évaluer et de disposer d'au moins 50% de myoblastes sains par rapport à la quantité de myoblastes pathologiques présents chez le patient à traiter.

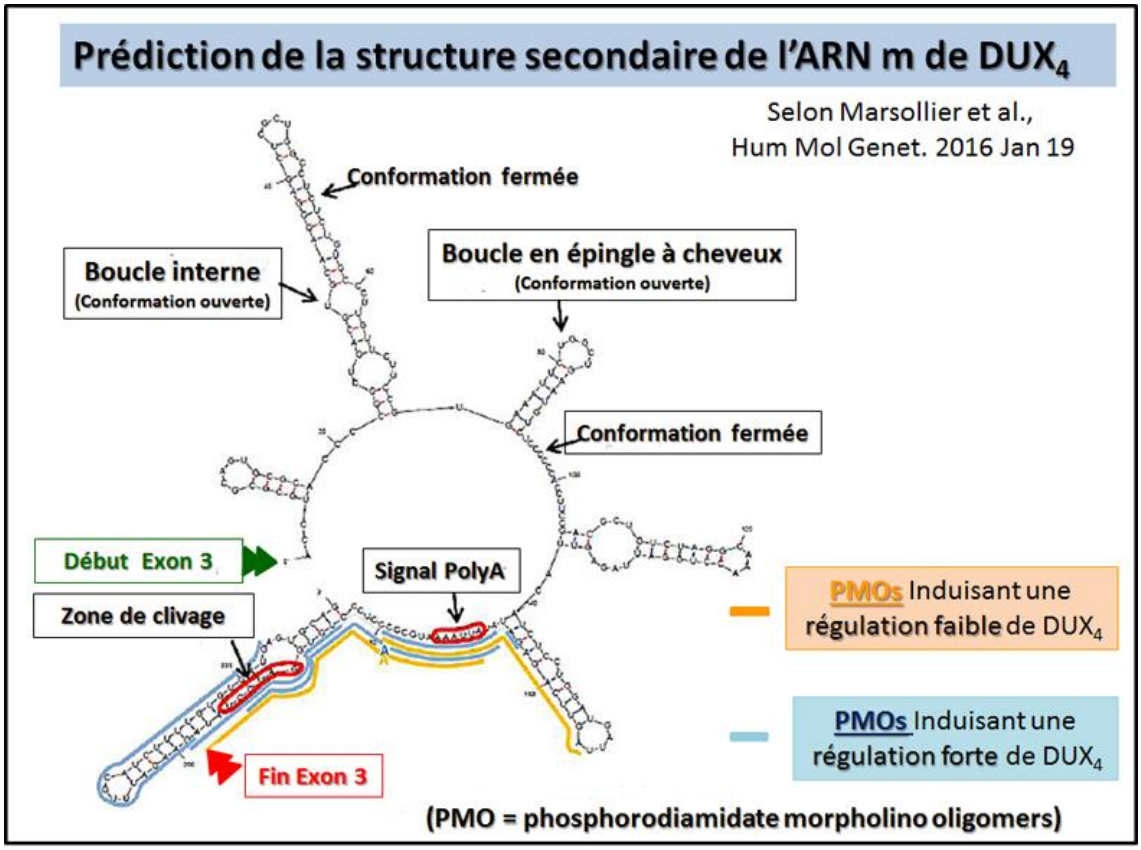
Ainsi cette revue permet de disposer d'une nouvelle mise à jour clinique pour mieux définir ce que l'on estime en 2016 correspondre à un patient atteint de pathologie FSHD. Cette pathologie musculaire concerne principalement une faiblesse des muscles du visage, des épaules, de ceux du bras, mais aussi ceux du tronc et des jambes. La sévérité progressive de la maladie varie beaucoup d'un sujet à l'autre allant de légère et/ ou précoce et peut être difficile à reconnaitre. La connaissance de ses signes subtils et des symptômes peuvent conduire directement et rapidement à un bon diagnostic Une vue d'ensemble des signes et des symptômes de la pathologie FSH figure dans cette revue en alternant des cas graves comme des cas bénins, pour faciliter une reconnaissance correcte et instantanée de ce trouble musculaire relativement commun.

Une autre approche originale sur des cultures de cellules musculaires issues de patient FSHD avec comme contrôle des cellules musculaires provenant de sujet sains permet de mieux évaluer la capacité de ces cellules pathologique à résister à un stress conduisant à une dégradation et une non réparation de leur ADN. Pour cela l'étude consiste à lisser se développer de telles cellules musculaires en présence de dose variables de H_2O_2. Si dans des conditions de stress oxydatif élevé (durant 15 minutes avec H_2O_2 concentration =500 µM) les cellules sont incapables de réparer les dommages induits par les ROS sur leur ADN, dans des conditions plus douces (durant 15 minutes avec H_2O_2 concentrations = 50 à100 µM) l'activité de réparation de l'ADN cellulaire dans les myoblastes FSHD n'était pas différent de celui observe pour des myoblaste de sujet sain

La Myographie par impédance électrique (=Electrical Impedance Myography; **EIM**) est une technique qui va permettre de bien évaluer la capacité musculaire réelle des patient atteints de dystrophie musculaire Facio-Scapulo-Humérale. Ceci est rapporté dans le travail indiqué avec une relativement bonne corrélation pour ce qui concerne plus particulièrement les muscles des bras, des jambes et du tronc. Cette méthode non invasive consiste en un simple ordinateur portable relié à un capteur portable à la main que l'on applique sur le muscle à analyser ce qui va permettre des enregistrements du rapport entre le taux de contraction du muscle et la plage de fréquence d'excitation utilisée.

La recherche pour découvrir la meilleure séquence de **l'ADN susceptible de se révéler la séquence spécifique pour DUX_4 est abordée dans ce travail** relativement bien mené. .La meilleure liaison et la plus grande activation de la **transcription sont observés lorsque les deux motifs TAAT sont séparés par un résidu C**. Le deuxième motif **de TAAT** dans la séquence consensus est en fait (T / C) AAT. Dans le cas où le nucléotide **T** est préféré alors DUX_4 n'a pas d'activité transcriptionnelle sur les «demi-sites», à savoir ceux portant un seul motif de **TAAT**. Cependant **il se trouve que DUX_4 ne se lie pas au motif TAAT dans le cas**

du promoteur PITX1, ce qui selon ce travail remet en question PITX1 comme gène cible pour DUX_4. Ce travail indique en fait la nécessité d'au moins deux motifs TAAT qui sont nécessaires pour détecter une réponse transcriptionnelle. Ainsi Cette étude démontre que la séquence d'ADN optimales qui est la préféré pour DUX_4 est la séquence **dite 11 mer** suivante TAATCTAATCA (c.à.d. le motif dit : CT).



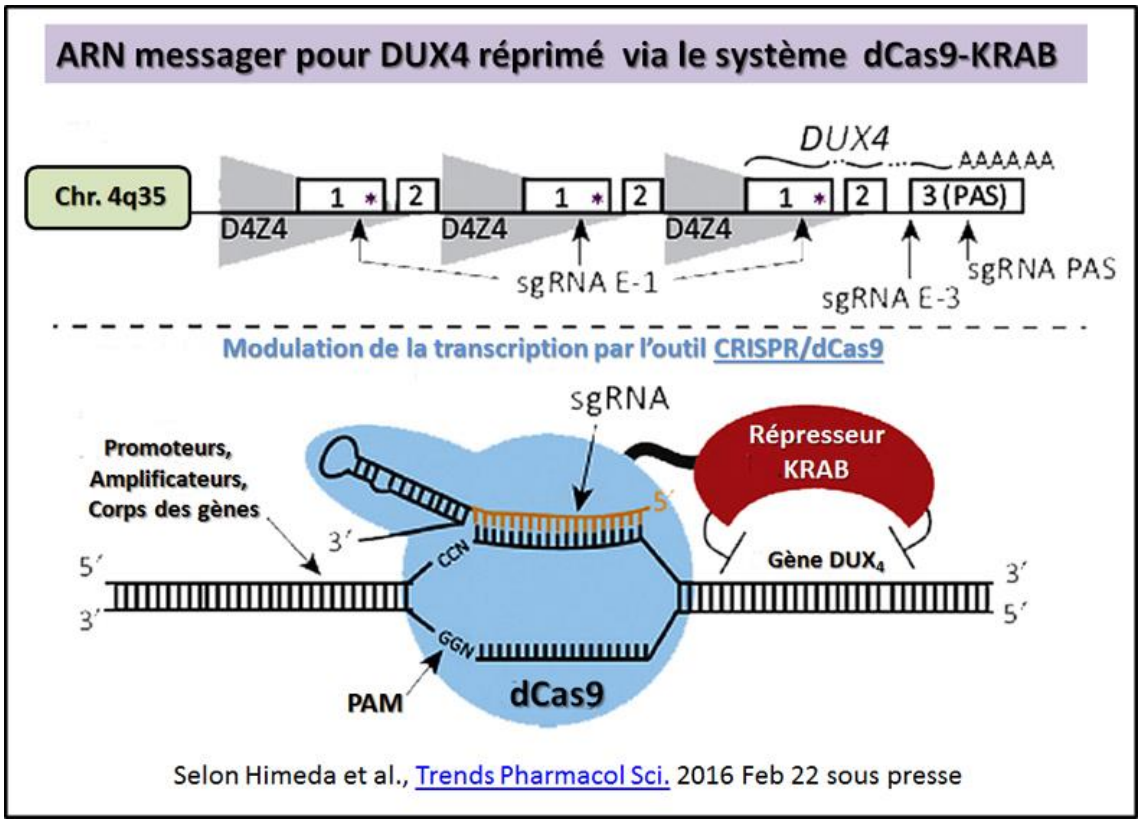
Mieux gérer **l'action du facteur DUX_4** est une stratégie qui peut faire appel à des oligonucléotides antisens ciblant l'extrémité 3' impliqués dans la maturation de l'ARNm de DUX_4. Une telle stratégie est proposée comme approche thérapeutique efficace dans le cadre de la dystrophie Facio-Scapulo-Humérale. Cette nouvelle technique pour la neutralisation d'un gène est rapportée en détail dans l'article en référence et cela est illustré par l'organisation prédictive de la structure secondaire de l'ARN messager avec la position des divers PMOs utilisés (**PMO =** Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers) et leur indication en tant qu'efficacité pour induire une régulation de l'expression de DUX_4. Un tel schéma figure ci-contre avec la référence de l'article original.

L'évaluation de l'oxygénation des muscles par spectroscopie dite proche de l'infrarouge (Near-InfraRed Spectroscopy = **NIRS**) chez les patients atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo est analysée en détail dans l'article en référence. Les .résultats montrent que les niveaux d'oxygène dans les muscles étaient plus faibles chez le patient FSHD que chez les sujets témoins. Cette étude suggère que les patients atteints de la pathologie FSHD sont déficients dans leur capacité à fournir ou d'utiliser l'oxygène au niveau des muscles durant un effort et cela aussi, au moins en partie, pourrait participer à l'évolution de cette pathologie. Des exercices en aérobie et des programmes de d'entraînement pour un renforcement musculaire devraient permette d'améliorer la capacité du muscle squelettique à mieux recevoir et/ou utiliser oxygène.

Selon **les connaissances acquises en ce début 2016**, ce rapport sur les réponses d'une enquête/consultation menée sur le WEB est la première étude complète pour explorer la **douleur, la raideur, et les limitations d'activités de base du membre supérieur** (=Upper Extremity; UE) **chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire facio-scapulo-Humérale** (FSHD). Le **résultat le plus important est la fréquence de la douleur** et la raideur dans les épaules et les bras, qui ont été associées à ce type de mouvement. Les **trois principales activités qui ont été le plus souvent signalées** comme étant limitées ont été **a)** une utilisation du clavier d'un ordinateur**, b)** une utilisation du couteau et de la fourchette, et **c)** une utilisation de la fermeture éclair de la veste.

L'analyse suivante se concentre sur des cas particuliers de pathologie FSHD au sein de la population italienne. Cela ne concerne que des patients pour lesquels il existe un début infantile et la présence de caractéristiques extra-musculaires supplémentaires, qui sont associés avec seulement de **1 à 3 répétitions D4Z4** (1-3 DRA). Les résultats indiquent : a) Aucun patient ne présente une apparition périnatale de cette pathologie, b) La grande majorité des patients atteints par une apparition précoce de la maladie (26 sur 36, 72,2%) étaient de novo; tandis que la majorité des patients avec apparition de la maladie après 10 ans avaient un environnement familial (16, 53,3%). Cependant les parents porteurs d'un profil (1 à 3 DRA) présentaient une grande variabilité clinique allant du sujet en bonne santé, à un état de patient atteint d'une déficience motrice grave. La conclusion de cette étude indique que **la taille de la zone répétitive D4Z4** n'est pas toujours prédictive des résultats cliniques sévères. Le degré élevé de la variabilité clinique suggère que des **facteurs supplémentaires contribuent donc à la complexité du phénotype.**

Cet autre rapport du début 2016 fait une sorte de bilan sur les avancées dans la compréhension et le traitement de la pathologie FSHD. Le premier constat est que le facteur DUX_4 est capable d'**induire l'expression de gènes** dans le muscle squelettique qui se présentent donc comme **biomarqueurs potentiels de la FSHD**. Il existe cependant une **grande variabilité** de l'expression de ces **biomarqueurs** au sein des muscles malades. Le **rapport recommande** d'examiner comment ces **biomarqueurs sont en corrélation avec** les changements observés durant cette pathologie par IRM, et la force musculaire développée. La recherche de nouveaux biomarqueurs est recommandée. De plus une biopsie musculaire du même muscle prélevé deux fois sur une période de 12 mois permettra de suivre des changements histo-immuno-morphologiques. En conclusion il est souhaité la mise en place de collaborations plus nombreuses entre les groupes de recherches afin d'évaluer une ou plusieurs catégories de mesures sur **des cohortes de patients plus larges pour en valider définitivement les résultats.**



Cependant même si la recherche n'a pas encore révélée les voies de signalisations altérées responsables de cette pathologie il semble qu'**un espoir sérieux de thérapie de la FSHD** est particulièrement mis en avant de nos jours avec la nouvelle stratégie qui consiste à modifier la transcription d'un gène à l'aide d'un nouveau protocole impliquant l'utilisation d'un nouvel outil dit «CRISPR/ Cas9 » appliqué sur des myocytes de type FSHD. Le bût étant de **cibler la Cas9** sur **DUX_4** de manière à **faire décroitre la quantité d'ARNm codant** pour le facteur Ainsi comme indiqué dans l'illustration issue de l'article en référence il est proposé de traiter les myocytes du patient FSHD avec **la forme dCas9-KRAB** pour réprimer la synthèse de l'ARN messager codant pour le facteur **$DUX_{4\text{-}FL}$**. Le schéma ci-contre résume la stratégie appliquée.

Cette autre approche utilise des diverses constructions de protéines recombinantes de DUX_4 , en y intégrant un marqueur fluorescent de manière à bien les identifier, et à les exprimer dans des lignées immortalisée de myoblastes. Diverses analyses sont alors engagées et permettent par immuno-précipitation de DUX_4 avec des extraits nucléaires puis une analyse par spectrométrie de masse de mettre en évidence principalement une interaction du facteur DUX_4 avec l' acétyl histone-transférases p300 (**EP300**), et la protéine CPB. Une telle association apparait comme nécessaire pour réguler à la hausse des gènes comme celui de a protéine ZSCAN4. De plus la zone C-terminale, constituée par les 82 derniers résidus de $DUX_{4,\ semble}$ requise pour cette association avec **la protéine EP300**. Dans ce travail il est donc démontré que la protéine DUX_4 est bien capable de réguler un gène cible.

Au cours des dernières années, **les domaines de la bio-informatique et de la biomédecine** permettent de mener une recherche à l'aide d'une grande variété d'algorithmes pour analyser les profils d'expression de l'ensemble des protéines que l'on peut détecter dans un muscle de sujet sain. Une **telle technique dite Machine d'Apprentissage (= Machine Learning; ML)** si on l'utilise pour comparer un muscle de sujet sain avec un même muscle de patient atteint

de la pathologie FSHD permet d'obtenir des résultats originaux et significatifs supportés par des preuves biologiques pour illustrer le potentiel des résultats trouvés.

4 Nouvelles cibles potentielles impliquées dans la FSHD

Locus et SwissProt N°	Gènes	Nom
12q13.3 Q9NYD6	HOXC10	Homeobox C10
12q23.3 Q07065	CKAP4	CytosKeleton Associated Protein 4
2p21 Q9UHY8	FEZ2	Fasciculation and Elongation Protein Zeta 2
19q13.3 P01229	LHB	Luteinizing Hormone Beta polypeptide

SelonGonzález-Navarro et al., Genes Genet Syst. 2016 Mar 10. sous presse

Cette étude est menée sur des **puces Affimetrix du génome humain HG-133A et HG-U133B** qui permettent de cibler **22, 283 gènes différents**. En particulier cette méthode permet la découverte de **4 nouvelles potentielles cibles à considérer**. Cela est illustré dans un tableau récapitulatif des données obtenues qui indique **que 2 gènes CKAP4** et **FEZ2** présentent un profil nettement **surexprimés,** tandis que **2 autres gènes LHB** et **HOXC10** apparaissent comme significativement **sous-exprimes.** De telles cibles semblent donc fortement à considérer dans le cadre de la pathologie FSHD et le tableau récapitulatif présenté ci-contre donne l'ensemble des informations de séquences sur ces 4 cibles.

Dans ce travail la **souris modèle étudiée dite « i DUX4 (2.7) »** contient une protéine DUX_4 inductible par la doxycycline qui **se trouve liée à son chromosome X.** Cette protéine DUX_4 présente un faible niveau d'expression de base en l'absence de doxycycline, conduisant à une létalité des animaux mâles, généralement dans l'embryon, mais toujours avant 8 semaines de gestation. Dans cette analyse qui concerne les **souris femelles porteuses de la protéine iDUX4 (2,7**) sont extrêmement hyperactives, se déplaçant très souvent avec très peu de temps de repos. Une particularité de ces souris femelles porteuses est qu'elles présentent **des facultés significativement affaiblies dans leur capacité à entendre des fréquences supérieures à 8 kHz.**

Un nouveau travail de séquençage des macrosatellites et des répétitions au niveau du locus responsable de la **dystrophie FSH** permet une vue à jour de cette zone du chromosome 4 humain. Un **alignement détaillé et comparatif des diverses répétitions D4Z4** figure dans l'article en référence.

Une analyse selon la technique dite «MRI quantitative (=imagerie en résonnance magnétique)» permet de révéler les variations du **taux d'infiltration graisseuse dans les muscles des patients FSHD** actifs (soit après un entraînement musculaire aérobique (aerobic exercise training = AET) soit suite à un type de thérapie dit «cognitive-behavioral therapy (=CBT)». En effet mesurer la fraction lipidique d'un muscle est un biomarqueur reproductible et sensible qui permet de surveiller les effets de l'augmentation de l'activité physique dans les muscles individuels. Ce biomarqueur rapporte le taux de détérioration musculaire des patients

FSHD comme en témoigne les paramètres enregistrés par MRI qui indiquent un renouvellement plus lent des amas graisseux dans le muscle de ces individus suite à un protocole **AET et/ou CBT.**

Cet article présente un bilan chez une femme âgée de 32 ans qui souffre d'une pathologie FSHD ayant subi un traitement chirurgical orthodontique et orthognathique en raison de sa mâchoire déformée. Elle a été suivie de plus de 3 ans après cette chirurgie et il est constaté une relative stabilité de sa mâchoire à long terme ce qui indique qu'il est possible d'appliquer un traitement chirurgical orthognathique aux patients atteints de FSHD.

Ce travail original **concerne la protéine SMCHD1** (=.SMC flexible Hinge Domain containing 1, avec le sigle **SMC** signifiant **Structural Maintenance of Chromosomes**), pour tenter de mieux en comprendre le mécanisme d'action sur la méthylation des ilots CpG. Une analyse détaillée de la protéine SMCHD1 permet de mettre en évidence une zone fonctionnelle de type GHKL (Gyrase, Hsp90 Histidine Kinase MutL) possédant une activité ATPase qui serait plus particulièrement touchée par diverses mutations qui vont alors conduire à la dystrophie FSH de type 2. Même si , **à part la mutation Y353C**, toutes les autres mutations identifiées sur cette protéine SMCHD1 ne concernent pas directement la zone des **résidus 111-365 constituant le site ATPAse dit GHKL, à savoir les mutations suivantes G425R, G478E, C492R, T527M, W615D et P690S qui furent détectées chez des patient FSHD** , ces mutations se concentrent cependant dans la zone N-terminale de la protéine SMCHD1 (111-702). Le mécanisme d'action de la SMCHD1 reste encore à élucider mais son rôle pourrait être de permettre soit des changements conformationnels, soit une hydrolyse de l' ATP et/ou de réaliser une manipulation de la chromatine ce qui une fois muté altère l'un ou l'autre de ces mécanismes et conduit à un défaut de méthylation des CpG.

Un nouveau type de classification des Dystrophies dites «FSHD» pour aider à un diagnostic plus précis. Un nombre de catégories, classées de A à D, avec : (1) des sujets présentant une faiblesse musculaire typique ciblée faciale et au niveau de la ceinture scapulaire (catégorie A, sous-catégories A1-A3), (2) des sujets avec une faiblesse musculaire limitée à la ceinture scapulaire ou aux muscles du visage (catégorie B sous-catégories B1, B2), (3) des patients asymptomatiques versus sujets sains (catégorie C, les sous-catégories C1,C2), (4) des sujets avec un phénotype myopathique présentant des caractéristiques cliniques non conformes aux phénotypes canoniques trouvés chez les patients FSHD (D, sous-D1, D2).

Une nouvelle analyse portant sur des mutations concernant la Protéine dite «DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3B» (=DMMT3B), indique une modification de la répression épigénétique des zones répétitives D4Z4 associées avec la pénétrance de la FSHD. En effet il est actuellement évident que tous les cas de pathologies de type FSHD2 ne peuvent pas être expliqués par des mutations concernant l'entité SMCHD1. Ainsi cette étude systématique démontre que les patients qui présentent des mutations sur la protéine DMMT3B telles celles concernant les résidus mutés comme Cys 527 Arg et Pro 691 Leu, possèdent une robuste D4Z4 hypométhylation. (Consulter les détails dans l'article original en référence).

Ce travail présente un nouveau registre original des symptômes en relation avec le développement de la Dystrophie dite FSHD. On trouve dans ce recueil de données que la forme FSHD1 est la forme la plus courante de la maladie avec environ 95% des patients qui entrent dans cette catégorie, ce qui est similaire à la population du registre du Royaume-Uni (91,7%). Les 5% restants sont à considérer comme des patients FSHD2, ce qui est un taux comparable aux 8,3% de la population du registre du Royaume-Uni. Il est cependant noté

qu'une éventuelle modification de ce résultat sera à observer avec attention avec le développement récent des tests génétiques de confirmation pour cette forme FSHD2.

Dans ce travail il s'agit d'une étude transversale sur deux cohortes indépendantes de patients qui sont atteints d'une dystrophie musculaire facio-scapulo (FSHD)avec lesquels il est possible d'identifier plusieurs biomarqueurs sériques permettant de diagnostiquer cette pathologie musculaire. Sur 2 tableaux sont rapportés d'une part les concentrations de biomarqueurs corrélés avec la sévérité clinique de FSHD, et d'autre part la concentration plasmatique de chaque biomarqueur ainsi que des cartes montrant les quantités relatives de l'infiltration de graisse avec le signal lumineux STIR suite à une analyse au sein de 50 différents muscles de ces patients. Un tel **bilan devrait améliorer** et/ou **mieux cibler les biomarqueurs sérique**s pour le **diagnostic de cette dystrophie FSHD**.

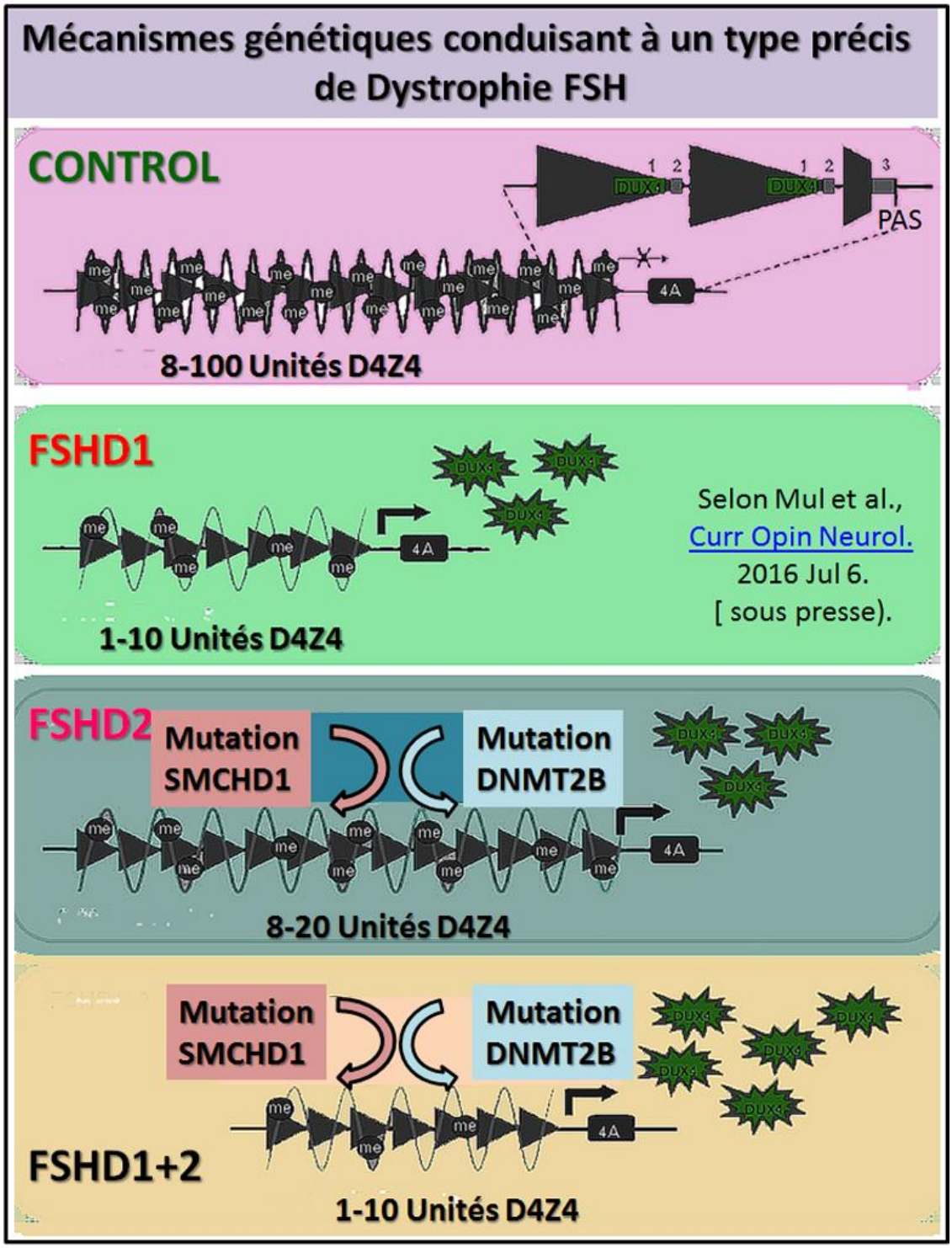
Dans cette nouvelle revue il est proposé une recherche vers une meilleure compréhension de l'évolution de la maladie FSHD, par **le recueil de connaissances approfondies sur le contexte social individuel des personnes atteintes.** Les professionnels de la santé ont besoin de plus d'outils d'évaluation de l'impact au quotidien de cette Dystrophie particulière pour améliorer les soins et donner aux chercheurs de nouvelles orientations pour les futures études. Le bût est ici de mieux évaluer l'amélioration de la santé dans une perspective centrée sur le bien-être du patient.

Ce travail présente l'identification de cellules souches pluripotentes humaines pouvant servir de modèles pour des muscles squelettiques touchés par la pathologie dite Dystrophie Facioscapulohumerale. Une revue fait le bilan sur la FSHD en y intégrant les résultats les plus récents en particulier sur l**'origine multiple du type 2 de FSHD.** Le schéma du locus 4q35 présenté plus haut intègre dans sa présentation les résultats issus de cette revue.

Une attention particulière est à porter sur des cas de faux diagnostic FSHD en relation non pas avec un nouveau type de Dystrophie musculaire mais plutôt comme une Myopathie nécrosante auto-immune chronique avec des anticorps de types «anti-Signal Recognition Particle =Anti-SRP», (**Myopathie anti-SRP**).

Les résultats présentés dans ce travail original suggèrent que la protéine FRG1 est impliqué dans la morphogenèse du germe de la dent, ainsi que dans la formation des matrices de l'émail et de la dentine matrices. Il apparaît donc que la protéine FRG1 peut jouer un rôle dans l'ontogénèse chez la souris via **la voie de signalisation impliquant BMP4.**

La Camptocormie, maladie du dos rond, est une des pathologies les plus fréquemment rencontrées conduisant à des troubles du mouvement (PD et dystonie) impliquant les muscles dans des maladies comme la myosite et diverse myopathie, comme principalement la **dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD)**. Ainsi ce travail fourni un support pour **divers concepts physiopathologiques** à considérer et le traitement à envisager pour améliorer la prise en charge des Camptocormies.



Une stratégie thérapeutique de la FSHD est proposée dans ce travail en utilisant des oligonucléotides antisens via l'utilisation de morpholino nucléotides pour initier une absence de l'expression de la protéine DUX4. Le protocole détaillé dans ce travail conduit à la démonstration de son efficacité à la fois au niveau des cellules myogéniques de patients FSHD mais aussi dans une approche utilisant des xénogreffes musculaires humaines.

Cette revue permet de faire le bilan sur les connaissances actuelles concernant une intégration des observations cliniques et génétiques les plus récentes permettant de déterminer comment une altération génétique conduit à un type bien précis de **dystrophie musculaire Facio-Scapulo-Humérale et un schéma résume les conditions** pour les types FSHD1, FSHD2 et FSHD1-2 et directement issu de l'article en référence se trouve présenté ci-contre.

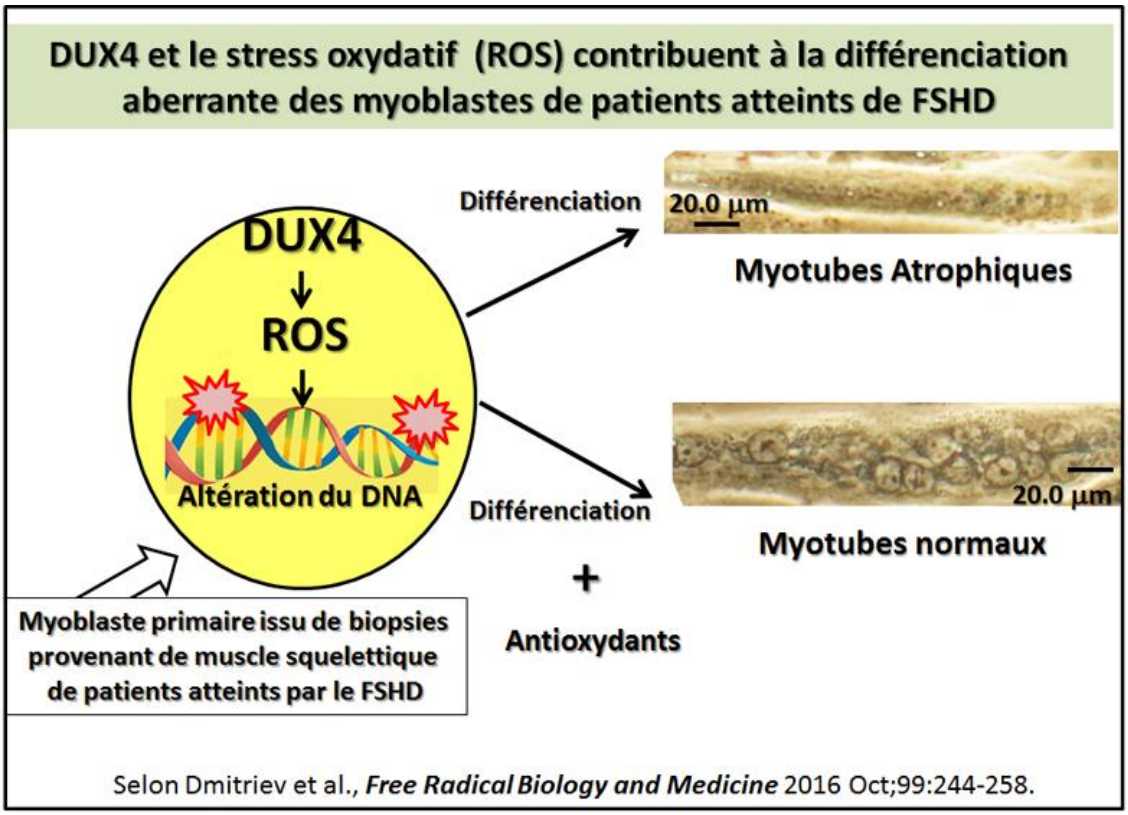
Cette analyse apporte une preuve supplémentaire de la validité du test des Six Minute de marche pour mieux appréhender l'état des muscles chez les patients atteints de Dystrophie musculaire. Facioscapulohumerale.

Dans ce nouveau travail il est intéressant de constater que le thymus est le seul tissu mise à part des testicules où il va **être observé des niveaux élevés d'expression de DUX4**,. Cependant il est a noté que le panel de tissus testé dans ce travail n'est pas exhaustif et donc qu'il est possible que d'autres tissus somatiques pourraient normalement exprimer des transcriptions de D4Z4. De toute façon, ces **résultats justifient une enquête plus approfondie et doivent être pris en considération** lorsque des protocoles de thérapies visant à empêcher indistinctement dans tous les tissus l'expression de D4Z4 chez les patients FSHD, car un tel traitement systémique peut avoir un impact négatif sur la fonction normale du thymus et/ou d'autres tissus non musculaires concernés.

En conclusion de ce travail, la protéine FGF21 sérique qui est surexprimée peut être associée à certains types de maladies mitochondriales (DM1) et est influencé par la résistance à l'insuline par rapport au **taux de cette même protéine analysée chez des patients atteints de FSHD** comme chez les sujets normaux .

Cet article contient des détails expérimentaux sur le protocole utilisé pour un essai contrôlé et randomisé concernant des patients FSHD. IL y est abordé .la sécurité et l'efficacité d'un programme d'exercices à domicile de 6 mois chez de tels patients atteints de dystrophie musculaire dite FSHD.

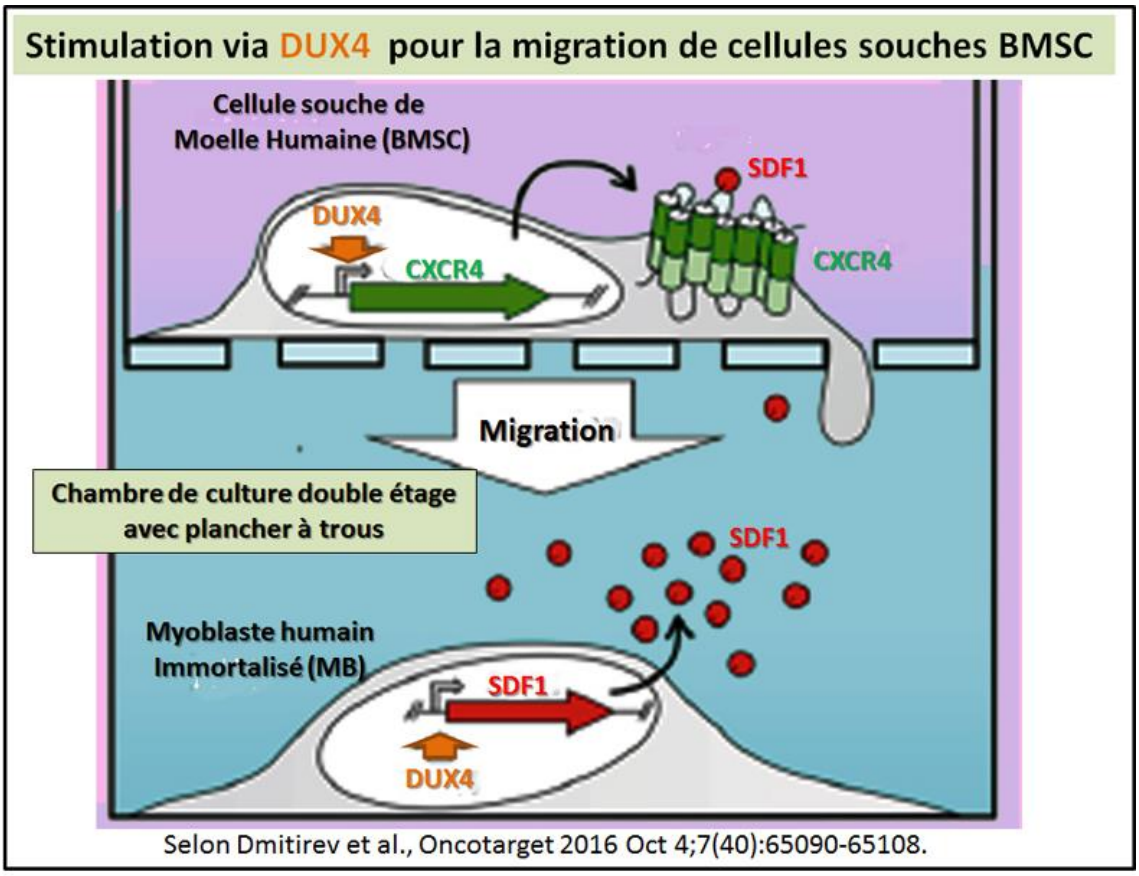
Avancée depuis Septembre 2016



Dans ce travail original plusieurs techniques sont utilisées, la mise en culture de **myoblastes issus de biopsies provenant d'un muscle squelettique de patients atteints par la Dystrophie FSH,** mais également la génération de **H2O2 par miner un stress oxydatif (ROS)** et une **expression du gène DUX4.** Tout passe alors par des altérations au niveau de l'ADN d'un tel myoblaste et la différenciation aberrante des myoblastes se traduit par un type atrophique des myotubes obtenus comme l'illustre le schéma directement issu de l'article en référence.

La **Dystrophie FSH chez les enfants** est présentée sous la forme d'une étude compilant observations et prospectives concernant l'histoire naturelle, les prédictions et l'impact clinique de cette pathologie musculaire la FSHD (iFocus FSHD). Dans une figure didactique sont d'abord portées plusieurs informations. Puis on trouve de plus divers résultats de mesures qui sont structurés selon le format ICF-Y, = International Classification of Functioning, i.e., Disability and Health for Children and Youth, et rapporté sur un unique tableau. L'ICF est dans le cadre de l'Organisation mondiale de la santé une mesure de la santé et du degré d' handicap tant au niveau individuel qu'au niveau de la population qui est subdivisée en fonctions du niveau dans le corps, des structures du corps, en tenant compte de la participation aux activités et aux facteurs environnementaux. Toutes les procédures décrites sont évaluées au cours d'une première visite servant de référence **puis après 2 ans de suivi,** sauf spécification contraire. Les résultats des mesures sont énumérés dans ce tableau et sont extrapolés en raison du caractère exploratoire de l'étude. **Le critère de jugement principal est la fonction motrice**.

Ce travail en référence rapporte une étude sur des analyses comparatives pour l'expression de DUX4 qui permet de récapituler le **profil transcriptionnel des cellules analysées au cours de la pathologie FSHD.**



Il est maintenant découvert que **la protéine Dux4** contrôle la migration des cellules souches mésenchymateuses via l'axe combiné entre l'activation de CXCR4 d'une part et celle de SDF 1 d'autre part. Cette étude, avec de nombreuses données pertinentes qui figurent dans l'article, confirme cette voie de signalisation et ces résultats figurent en résumé dans une simple figure issue directement de l'article en référence qui présente clairement la chambre de culture spécifique qui permet de faire de telles observations.

Notons que la protéine DUX chez la souris est une entité myotoxique et cette protéine partage une homologie fonctionnelle partielle avec sa version paralogue DUX4 chez l'homme.

Le présent rapport concerne un cas de ségrégation entre une mutation concernant SMCHD1, une hypométhylation de D4Z4 et la Dystrophie Facio-scapulo-humérale. Chez un patient, il est observé des symptômes neuromusculaires qui rappellent la FSHD mais sans réduction de la copie de D4Z4. La région 4q35 est bien caractérisée, le niveau de méthylation de D4Z4 est déterminé, et **une potentielle mutation est recherchée dans le gène SMCHD1.** Dans le muscle de ce patient, il est observé une réduction modérée mais significative de la méthylation de D4Z4, non corrélée avec l'expression de DUX4-fl. Un séquençage spécifique a révélé une insertion hétérozygote de 7 pb dans l'exon 37 du gène SMCHD1 produisant une perte de cadre avec codon stop prématuré 4 acides aminés après l'insertion (c.4614-4615insTATAATA). La transcription des deux types de protéine sauvage et mutée est détectée. En conclusion de cette étude sur ce cas particulier il est observé que la protéine tronquée SMCHD1 est absent et que le niveau d'expression de la protéine SMCHD1 intacte est similaire chez les patients et les témoins. Ainsi en résumé chez famille, la FSH n'a pas été associée **avec une haploïdie de la protéine SMCHD1.**

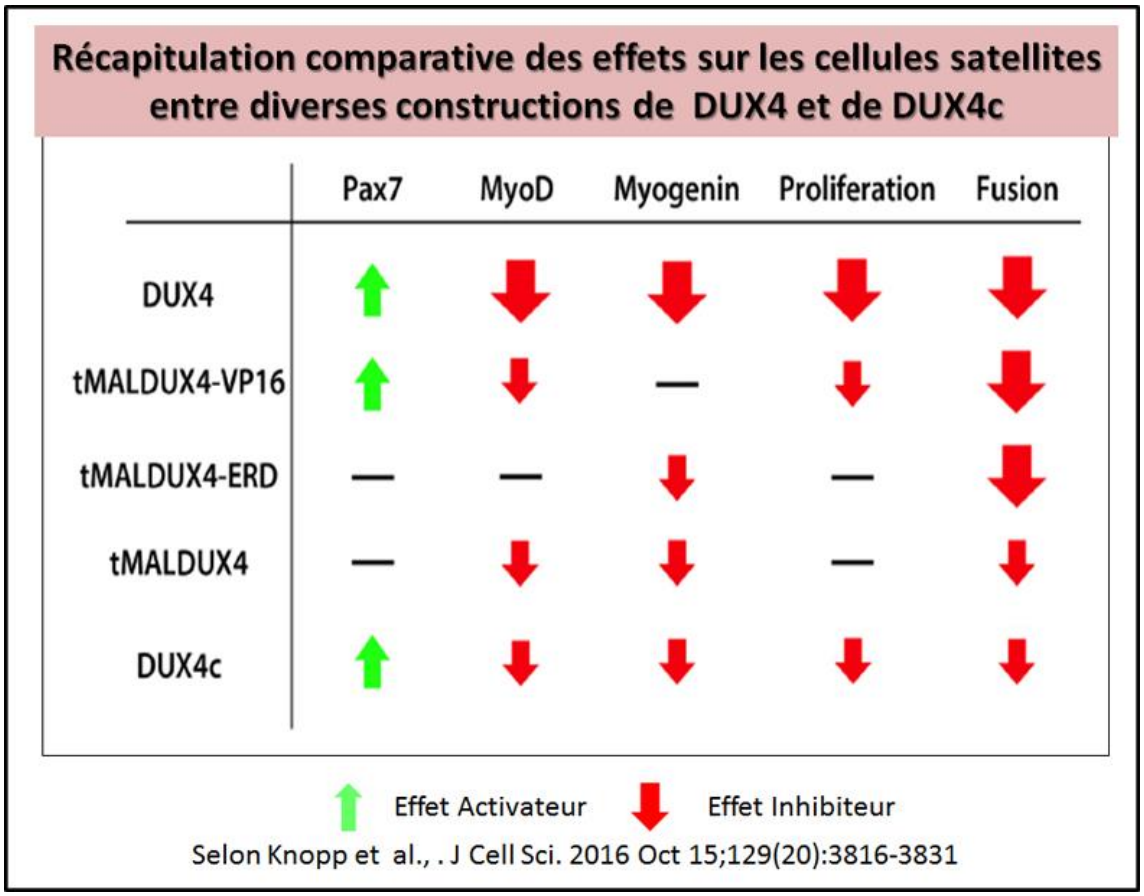
Une revue relate les dernières avancées sur l'analyse IRM (imagerie par résonance magnétique) du muscle atteint de la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD), comme une demande croissante et une approche prometteuse pour mieux évaluer le déficit musculaire. Cette approche permet en fait de mieux reconnaitre les diverses formes de FSHD et de discuter de sa capacité à fournir des résultats facilement mesurables.

Pour lancer un protocole de thérapie de la pathologie FSHD, l'une des options de traitements possibles de cette Dystrophie **est l'utilisation d'oligonucléotides antisens efficaces (AOS) pour annuler l'expression du gène DUX4**. Dans ce domaine de recherche il y a le **succès réalisé par la suppression de l'expression PITX1** comme cela a déjà été démontré par voie systémique in vivo dans des études récentes. Dans cet article, l'étude consiste à analyser la pathogenèse de la FSHD et les dernières recherches impliquant l'utilisation de la thérapie qui utilise des oligonucléotides antisens.(voir schéma des nouvelles générations d' antisens de synthèse tels que des oligonucléotides antisens 2'O-méthylés (2'OMePS) et l'octa-guanidine dendrimères PMO conjugués (vPMO) qui sont ainsi artificiellement modifiés pour améliorer la livraison dans les cellules cibles.

Une étude menée chez des enfants, (âgés de moins de 18 ans), souffrant de la pathologie FSHD a été entreprise pour mieux connaître le profil des performances respiratoires. Les résultats de la spirométrie ont été analysés par rapport à un groupe apparié de patients atteints de la Dystrophie de Becker. Il convient de noter les patients FSHD présentent un motif particulier caractérisé par **une forme plate de la courbe débit/volume.** Les volumes respiratoires enregistrés sont en corrélation avec la gravité clinique observée chez ces patients et **la phase expiratoire est spécifiquement affectée** par rapport aux autres dystrophies musculaires (voir détails dans l'article en référence).

Les résultats présentés dans ce travail , démontrent que les protéines PARP1 (Poly [ADP-ribose] polymerase 1) et DNMT1 (DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1) interagissent avec le promoteur de DUX4 et peuvent être impliquées dans la modulation de l'expression de DUX4 au cours du développement de la dystrophie FSHD.

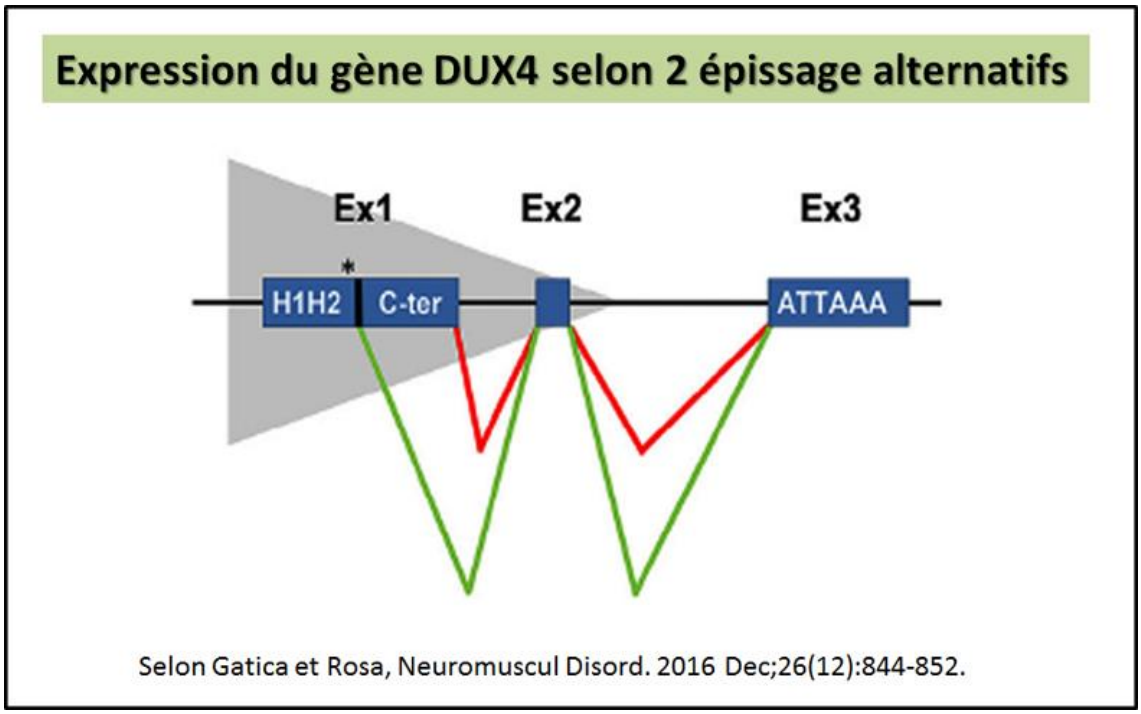
Cette **analyse porte sur une comparaison statistique** entre des patients atteints de dystrophie myotonique et ceux souffrant d'une dystrophie FSH **quant à leurs suivi médical** en regard d'un traitement pharmacologique proposé. Dans cette étude il s'agit de poser des questions à propos de l'administration des médicaments et ensuite d'en faire **une évaluation quant à l'utilisation de ces médicaments** en fonction du fait que le patient a pu oublier de prendre les médicaments et/ou choisir de ne pas prendre les médicaments prescrits. Il est tenu compte alors de la difficulté à prendre des médicaments, de leurs coûts, et des effets secondaires indésirables. Ainsi pour **comprendre l'impact que les effets secondaires peuvent avoir sur l'observance du traitement**, plusieurs questions ont été posées sur les effets actuels secondaires, les effets secondaires graves, et savoir si les participants avaient été conseillés sur ces éventuels effets secondaires.



Cette étude porte sur la comparaison des perturbations de la transcription entre DUX4 et DUX4c qui a révélé que DUX4 régule les gènes impliqués dans la prolifération cellulaire du muscle, tandis que DUX4c régule les gènes engagés dans l'angiogenèse et le développement musculaire. De plus aussi bien avec DUX4 que DUX4c ont un impact sur les gènes impliqués dans le développement urogénital. Une analyse transcriptomique a montré que DUX4 opère à travers deux cibles, a) l'activation du gène et b) la répression à orchestrer un transcriptome caractéristique d'un état de la cellule moins différenciée. Un schéma récapitulatif présenté ci-contre permet de résumer les effets comparatifs sur les cellules souches musculaires entre DUX4 et DUX4c.

Dans cet article original il est fait le bilan des divers systèmes modèles d'expression e la protéine DUX4 qui récapitulent les différents profils transcriptionnels que l'on peut rencontrer d**ans les cellules FSHD.**

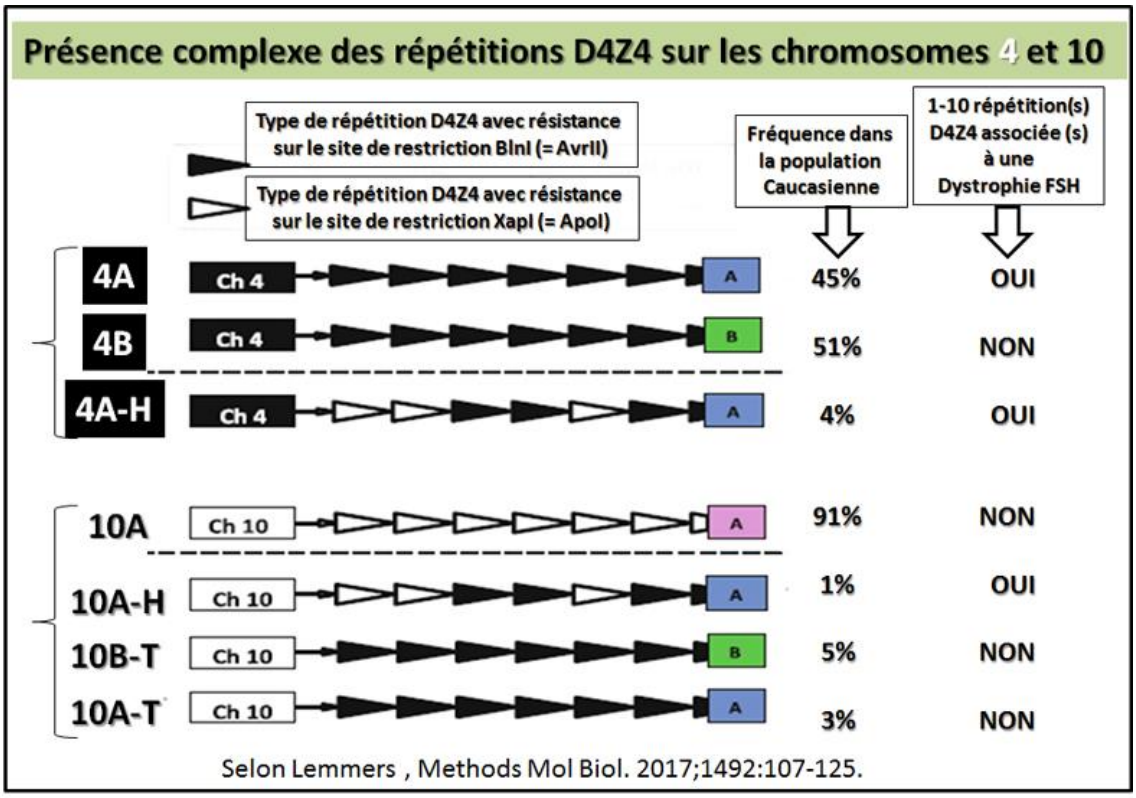
La fatigue est un problème grave pour les patients atteints de la Dystrophie dite FSHD et cela a un impact énorme sur la vie de ces patients. Une aide pour réduire cette fatigue, pourrait être par exemple en offrant des thérapies fondées sur des preuves comme l'aérobie l'entraînement musculaire ou la thérapie cognitivo-comportementale comme le propose ce travail réalisé sur une population FSHD dont le tableau N°1 du présent article **donne le profil général** de chacun d'entre eux.



Un récent travail présente le jeu complexe d'évènements génétiques et épigénétiques qui conduit à une **expression anormale du gène DUX4** dans la dystrophie musculaire FSH. Cette étude montre que l'expression du gène DUX4 est susceptible de générer 2 principaux ARNm. Il y a les formes dites **DUX4-fl** et **DUX4-s**, qui sont générées à partir d'épissages alternatifs bien spécifiques. L'ARNm **DUX4-fl** (motif d'épissage **en Rouge** sur le schéma ci-contre) préserve la région C-terminale (C-ter) de DUX4 et la protéine **DUX4 résultante est toxique**. L'ARNm de **DUX4-s** (motif d'épissage **en Vert** sur le schéma ci-contre) élimine la région C-terminale de DUX4 et la protéine **DUX4 résultante est non toxique**. Le **générateur d'épissage DUX4-s** utilise un donneur d'épissage cryptique (site annoté par un astérisque). La flèche gris sombre représente le D4Z4 distal le plus télomérique, sur le tandem D4Z4. Les exons (Ex) 1, 2 et 3, et l'haplotype 4qA, consistant en la séquence de polyadénylation consensus (ATTAAA), sont indiqués sur le schéma. (Voir le texte de l'article en référence pour plus de détails).

Le proto oncogène dit RET est dynamiquement exprimé lors de la progression myogénique des myoblastes chez la souris et chez l'homme. L'expression constitutive de RET9 ou de RET51 augmente la prolifération des myoblastes, alors que le siRNA ciblé sur **le gène RET induit une différenciation myogénique** par absence provoquée de la protéine RET. Le présent travail démontre que la fonction de la protéine RET est une cible thérapeutique en **utilisant des inhibiteurs spécifiques de la fonction tyrosine-kinase** dans les cellules souches musculaires pour traiter la Dystrophie musculaire facioscapulohumérale.

Ce travail résume une **comparaison entre les types 1 et 2** de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale quant à l'altération des muscles des jambes, au cours de l'évolution de cette pathologie. Il apparaît alors que l'impact de la pathologie **est relativement similaire** sur ces muscles chez les patients atteints d'une Dystrophie FSH de type 1 et/ou 2 (analyses sur des patients des deux sexes , soit 6 FSHD1 et 5 FSHD2).



En 2017, cette revue permet de suivre un protocole précis pour un diagnostic fiable de la FSHD1 Il s'agit d'une Analyse de la variation du nombre de copies D4Z4 à l'aide del a technique de l'électrophorèse en gel à champ pulsé: pour fournir un diagnostic génétique pour la FSHD1. En fait l''analyse génétique de la FSHD est compliquée par la présence d'allèles D4Z4 complexes. Ces allèles sont des vestiges de l'évolution de D4Z4, et ils peuvent être trouvés sur le chromosome 4 (4A-H) et/ou sur le chromosome 10 (10A-H, 10BT et 10A-T). La fréquence de ces allèles dans la population générale de l'Europe occidentale est indiquée en pourcentage. Des contractions répétées sur 4A, 4A-H et 10A-H provoquent la FSHD et les autres types d'allèles ne sont pas associés à la FSHD comme cela est indiqué par un OUI et/ou un NON respectivement. Un schéma directement issu de ce travail permet de mieux visualiser cette complexité et se trouve présent ci-contre en référence au travail mentionné.

Les nucléoles, ainsi que d'autres structures nucléaires se réorganisent au cours de la formation des myotubes chez l'homme in vitro. La réorganisation de ces divers corps nucléaire est probablement nécessaire pour réaliser divers modèles de transcription et d'épissage génétiques distincts qui sont induits lors de la formation de myotubes. La présence de l'entité DUX4-FL va induire une perturbation dans l'organisation de certains de ces corps nucléaires dont le détail figure dans l'article en référence (Cas de SC35par exemple avec co-agrégation de TDP-43 et de FUS), ce qui pourrait contribuer à la pathogenèse observée dans la Dystrophie FSH.

Expressions explosives de DUX4 dans certains noyaux d'une fibre musculaire FSHD

Cell 148, February 17, 2012 ª2012 Elsevier Inc. 631 Photo due à Linda Geng
http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(12)00160-2

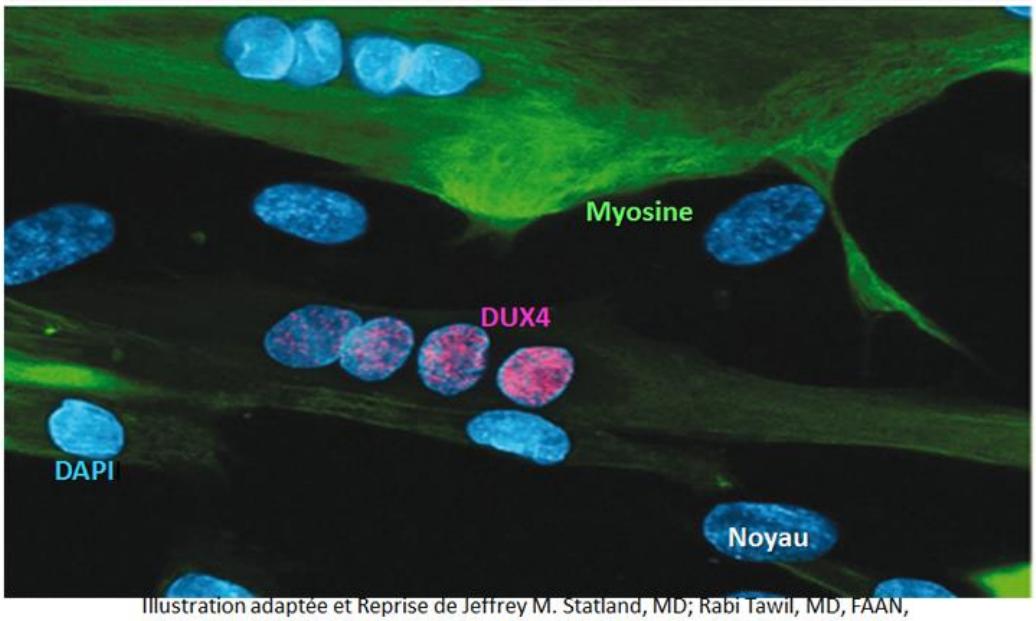
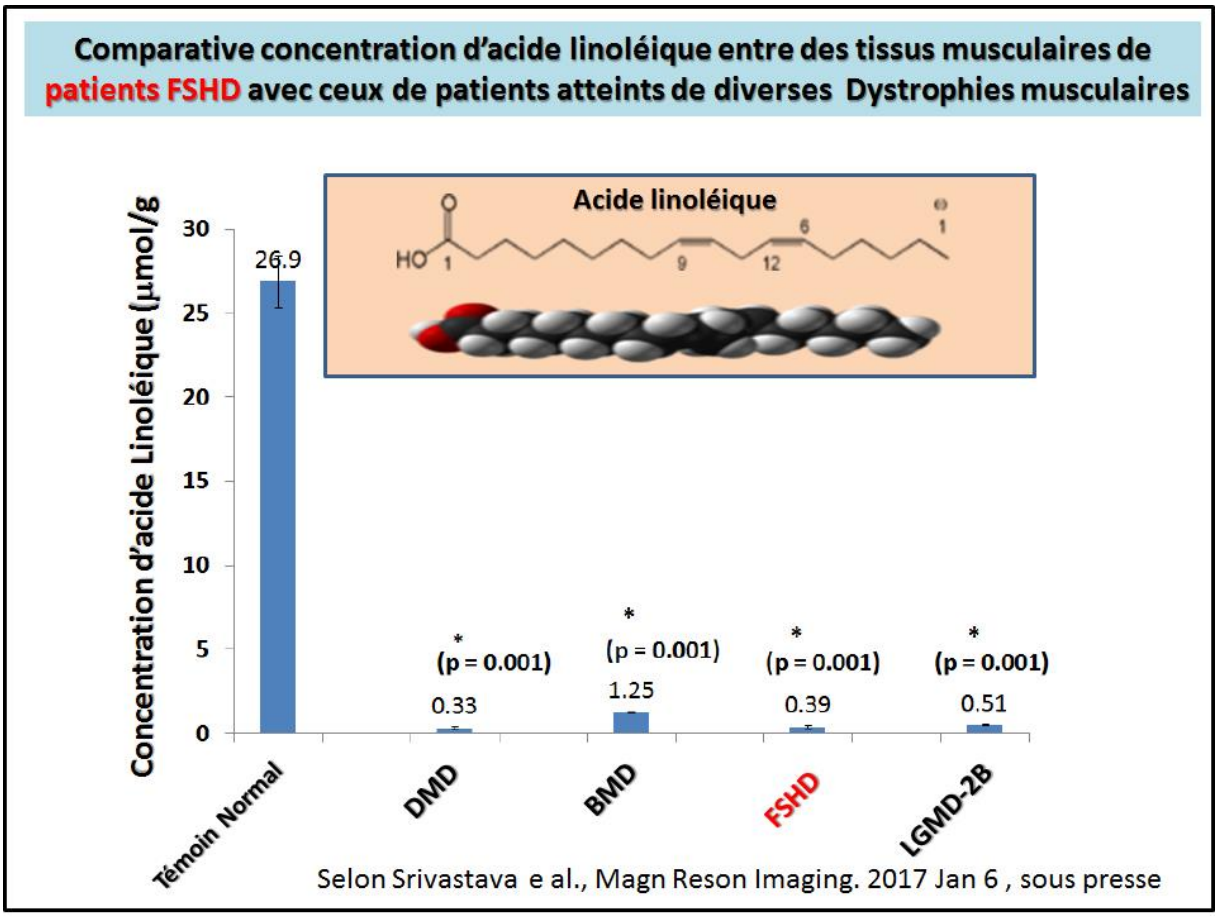


Illustration adaptée et Reprise de Jeffrey M. Statland, MD; Rabi Tawil, MD, FAAN,
Continuum (Minneap Minn). 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1916-1931.

Une récente revue fait le point sur les connaissances acquises dans le domaine de la FSHD et en particulier indique sur une observation simple comment dans une fibre musculaire multinucléée un certain nombre de noyaux expriment bien le gène DUX4. On observe alors que les tissus musculaires des patients atteints de FSHD1 et/ou de FSHD2 présentent une expression explosive de DUX4 comme le montre une illustration de l'article en référence qui est reprise ci-contre. Et comme le discute une autre illustration il y a alors bien un rôle pour DUX4 qui est un facteur de transcription pour jouer le rôle d'activateur d' un certain nombre de cascades génétiques non-normalement exprimée dans le tissu adulte sain (voir détails dans l'article).

Des analyses d'Imagerie en Résonance Magnétique, (utilisation de la technique Dixon MRI= *Magnetic Resonance Imaging)*, permettent et bien visualiser comme **sur la figure 1** de l'article en référence et cela à **cinq niveau transversaux** matérialisés par **une ligne rouge sur la représentation d'un corps humain l'ensemble des muscles** plus ou moins affectés par cette pathologie FSHD. Sur une analyse systématique via le procédé de l'électromyographie il est possible une activité spontanée reproductible (SA) des muscles, à de détecter alors cela comme un signe non équivoque d'anomalie. Cette étude compare plusieurs cas de dystrophies différentes et présente le résultat que **cette anomalie est rare chez les patients FSHD de l'ordre de 14,9%** tandis que cela est fréquent dans le cas d'une «CentroNuclear Myopathy (CNM)» (66,7%).

Une tentative originale d'explication moléculaire de la dépendance du nombre de copies répétées (D4Z4) dans **la dystrophie musculaire FSHD** est proposée dans **ce travail du début de l'année 2017**, en relation avec l'existence du complexe dit «Polycomb Repressive Complex 1 = (PRC1)» et sa régulation.



Dans **ce travail original du début 2017**, le cas particulier de la FSHD est étudié quant au métabolisme lipidique potentiellement anormal dans le tissu musculaire squelettique de patients atteints de dystrophie musculaire. Les observations réalisées in vitro en utilisant la technique de spectroscopie RMN à haute résolution durant la phase précoce de la maladie. L'analyse porte sur la quantité de composants lipidiques qui est présente comparativement dans le tissu musculaire squelettique des patients DMD, BMD, **FSHD** et LGMD-2B par rapport à des sujets témoins / normaux. La quantité de **TG** (triglycérides), de **PL** (phospholipides) et de **CHOL** (cholestérol total) était inchangée dans le muscle des patients atteints de FSHD. Dans la présente étude, il est clairement démontré une augmentation significative du taux de triglycérides dans le tissu musculaire des patients DMD, BMD et LGMD-2B. Au contraire, **aucune augmentation significative** n'a été observée dans le tissu musculaire des **patients atteints de FSHD**. Cependant **parmi les et les acides gras insaturés** (acide arachidonique, linolénique et linoléique), **seuls les acides linoléiques** ont été significativement réduits dans le tissu musculaire des patients en général et **chez les patients FSHD en particulier**. Le diagramme correspondant à cette réduction de lipides particulier est reproduit ci-contre directement issu de l'article en référence (voir détails).

Une manière originale de traiter la maculopathie exsudative dans la **dystrophie musculaire facioscapulohumérale** selon un protocole en 2 étapes. Avec ce traitement il est proposé de combiner une injection en intravitréal, dans le corps vitré, du bevacizumab et une simple opération de la cataracte à l'aide d'un laser pour réaliser une photocoagulation focalisée et angio-guidée.

Cette analyse porte sur des larges cohortes familiales de cellules lymphoblastoïdes issues de patients FSHD et démontre que ces cellules spécifiques (LCLs) peuvent fournir **un nouveau modèle cellulaire pour étudier la dystrophie musculaire facioscapulohumérale.** En particulier ce travail indique que certaines voies de signalisation sont conservées pour une expression régularisée de DUX4-fl aussi bien dans une lignée cellulaire de myocyte que dans un lymphoblaste (LCL). Ainsi ces LCLs immortelles et non adhérentes, qui possèdent une faible variation génétique, apparaissent comme un nouveau matériel de choix pour un criblage à haut débit de thérapeutiques potentielles ciblant soit l'ARNm soit la protéine «DUX4-fl» (voir détail du large tableau récapitulatif des caractéristiques des LCLs selon chaque patient FSHD analysé dans l'article en référence).

Cette étude expérimente un protocole à suivre sur une lignée de cellules myoblastiques pour permettra d'améliorer la reproductibilité des résultats et fournir une dissection temporelle fiable des évènements moléculaires suivant une expression de DUX4. Les données ainsi obtenues montent que l'on a maintenant une meilleure connaissance les différents systèmes modèles d'expression de DUX4 qui semblent récapituler le profil de transcription dans les cellules FSHD. En effet la **découverte des mécanismes par lesquels DUX4 va induire une myopathie est de développer des modèles cellulaires**, fiables reflets de la maladie, pour y développer efficacement de futures stratégies de thérapies.

Cette étude porte sur 84 individus adultes atteints de FSHD1 pour y investir l'état de bonne santé de leurs os. Un diagnostic de FSHD n'est pas nécessairement prédictif d'une réduction de la densité minérale osseuse (ou DMO) ou d'une augmentation du taux de fracture. Cependant étant donné la variabilité considérable de la santé osseuse dans la population FSHD, une étude poussée de la force et la fonction musculaire peuvent servir de prédicateurs de la densité minérale osseuse.

Dans ce travail la potentielle fonction du **régulateur épigénétique SMCHD1** dans le développement de la maladie est abordée dans le cas normal et dans les cas d'altérations suivants qui correspondent respectivement à une situation où cette protéine se trouve avec une expression stimulée et/ou réduite. (voir détails dans la fiche sur la protéine SMCHD1).

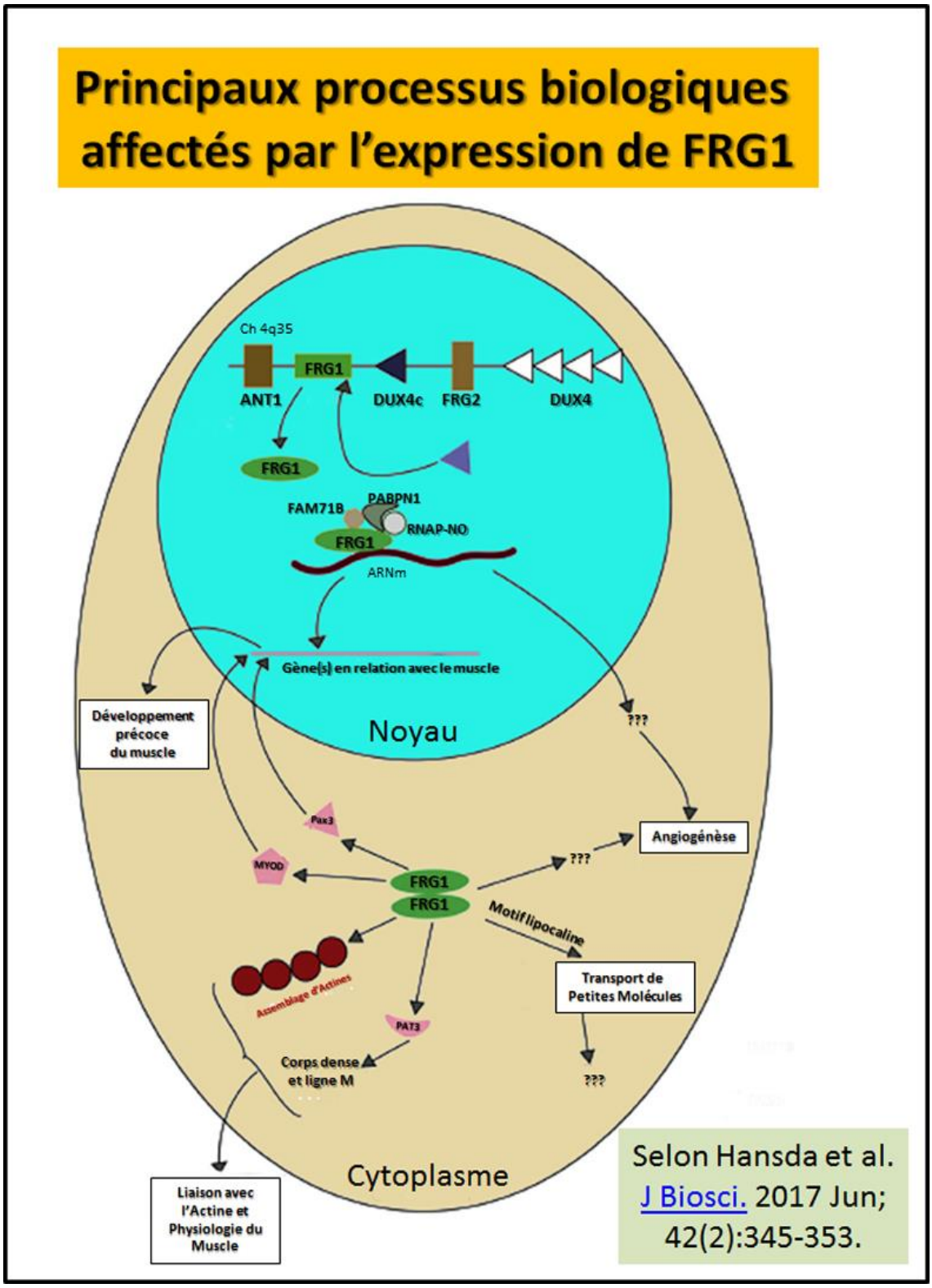
Les œstrogènes améliorent la différenciation des myoblastes dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale en jouant un rôle d'antagoniste pour l'activité de DUX4. Lors de la différenciation des myoblastes, dans cette analyse il est observé que les niveaux d'expression et l'activité de DUX4 augmentaient progressivement et sont associés à son recrutement accru dans le noyau. Les **récepteurs bêta des œstrogènes (Erβ) interfèrent avec ce recrutement en relocalisant DUX4** dans le cytoplasme. Ce travail identifie, comme un modificateur de la maladie, les œstrogènes qui sous-tendent potentiellement les différences sexuelles dans la FSHD en **induisant une protection contre les dégradations de différenciation des myoblastes** au cours de l'évolution de cette maladie.

L'ARNdb (ARN double brin) induite par le DUX4 et la stabilisation de l'ARNm codant pour le facteur de transcription MYC activent les voies apoptotiques dans les modèles cellulaires humains de dystrophie facioscapulohumérale. En fait dans ce travail il est constaté qu'une élévation de l'ARNm codant pour la protéine MYC, favorise l'accumulation d'ARNdb, et les agrégats nucléaires de l'entité (Hélicase, Hydrolase) EIF4A3 dans les cellules musculaires FSHD. Ces différentes observations suggèrent que ces processus pourraient contribuer au développement de la pathophysiologie conduisant à un profil FSHD.

Ce sujet de recherche s'applique à mieux définir les **oligonucléotides antisens utilisés pour cibler l'ARNm DUX4** comme approches thérapeutiques dans **la Dystrophie musculaire FaciosScapuloHumeral** (FSHD). À consulter dans ce travail en particulier la figure n°1 avec les multiples formes des ARNm variants pour la **protéine DUX4.**

Cette analyse porte sur une micro dialyse musculaire pour entreprendre une enquête générale sur les biomarqueurs inflammatoires que l'on peut découvrir dans le cas de muscle de patients atteints de a dystrophie musculaire Facio-Scapulo-Humérale

Dans ce travail il est bien démontré que l'architecture génétique de la famille DUX4 se trouve **conservée chez la souris e chez l'homme**. On y compare les domaines «homeobox 1 et 2 » et on trouve une conservation **de 35 % et de 58 %** respectivement**.** De plus on révèle dans un article complémentaire que des rôles conservés du DUX chez la souris et du DUX4 chez l'homme existent bien dans l**'activation des gènes du stade précoce du clivage et des retrotransposons MERVL / HERVL**. Un schéma général en figure 7 de l'article en référence résume cette situation de conservation de la propriété d'activation des gènes entre DUX et DUX4, bien que certes des similitudes semblent bien exister chez l'homme par rapport à la souris les propriétés de DUX4 restent à confirmer.



Un élément auxiliaire distal facilite le clivage et la polyadénylation de l'ARNm Dux4 dans le cas d'un haplotype pathogène de la FSHD. Pour plus de détails voir le schéma qui représente les répétitions D4Z4 et du locus FSHD sur deux alignements de chromosomes indiquant la similitude entre les formes 4qA et 4qB. Seul l'allèle 4qA est associé à la pathologie FSHD, la forme 4qB ou il manque les séquences pLAM et β-satellite n'est pas associée à une pathologie FSHD. Les répétitions D4Z4 sont affichées comme des triangles gris chevauchants hyper méthylés tandis que des répétitions D4Z4 déprimées par voie transcriptionnelle soit

hypométhylées sont indiquées par des triangles blancs. (Voir article original pour cette illustration qui résume la situation).

La **protéine SMCHD1** régule un ensemble limité de gènes distribués sur des chromosomes autosomiques.

Les systèmes modèles de l'expression DUX4 récapitulent le **profil transcriptionnel des cellules FSHD.**

Les schémas d'**expression du DUX4 qui cause le FSHD** sont distincts spatialement des facteurs de transcription myogéniques PAX3 et PAX7 comme cela est mis en évidence dans une étude sur la différenciation des cultures de cellules souches humaines.

Un registre sur 32 patients issus de 11 pays différents fait état du bilan suivant. Environ **95% des patients atteints de FSHD portent un allèle avec un nombre réduit (1-10**) des unités répétées D4Z4 sur un chromosome 4q35 associé à des haplotypes spécifiques (FSHD1). Les **5% restant sont des patients atteints de phénotype FSHD (FSHD2)**. La plupart des cas ont été expliqués par des mutations hétérozygotes au niveau du gène codant pour le **SMCHD1** (Structural Maintenance of Chromosomes flexible Hinge Domain containing-1 = Maintenance structurelle des chromosomes contenant un type 1 de charnière flexible). De nombreux autres détails sous forme de tableaux récapitulatifs dans l'article original sont à consulter.

Actuellement en juillet 2017, cette revue indique d'une part que plusieurs informations souvent obtenues chez l'animal suggèrent que les antioxydants devraient supprimer la réponse au stress oxydatif dans les myoblastes, aidant ainsi à préserver la qualité et la fonction des muscles. Dans l'ensemble les résultats discutés tout au long de cette étude, sont des indicateurs solides qui indiquent **que la supplémentation en antioxydants peut être bénéfique pour améliorer la santé musculaire,** en particulier **les propriétés contractiles du muscle tout en permettant de mieux atténuer certaines conséquences du stress oxydatif observé chez les patients atteints de FSHD**, cependant, pour l'instant même si des données positives sur un petit groupe de patients démontrent déjà une relative efficacité, selon ce travail il n'y a pas encore eu de grands essais cliniques démontrant clairement une réussite d'une telle thérapie.

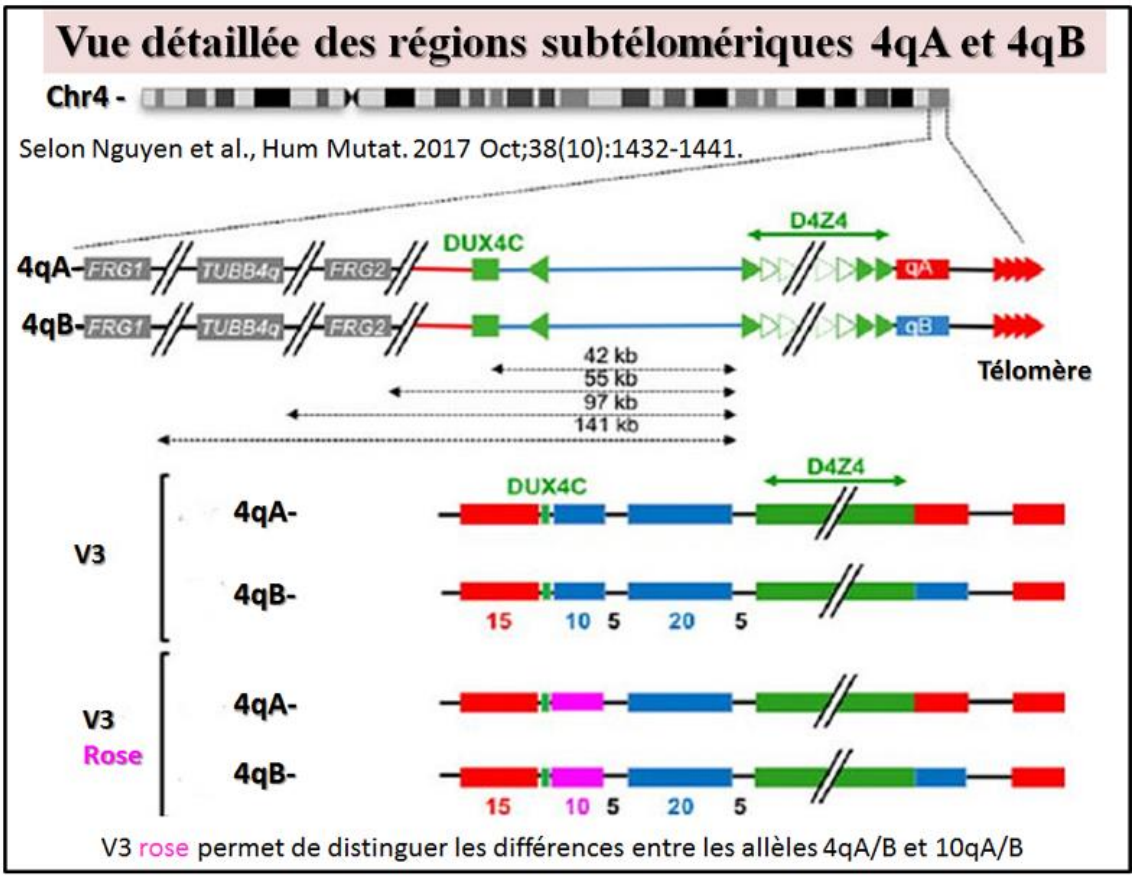
Dans ce travail original un cas particulier de FSHD est rapporté. En dépit **de l'absence de faiblesse musculaire,** une analyse Southern Blot a montré une courte répétition de la zone des D4Z4 sur le chromosome 4q35. Cette femme a présenté un syndrome néphrotique résistant aux stéroïdes. Les résultats **histopathologiques montraient une lésion endothéliale glomérulaire sévère,** ce qui est une nouvelle complication à associer avec cette anomalie génétique. Ainsi l**e dépistage des complications rénales peut être nécessaire** à détecter pour dépister tous les patients atteints de FSHD. Un tel patient nécessitera alors d'un suivi rapproché pour des symptômes musculaires.

Une jeune fille de 15 ans, en fauteuil roulant, se plaignait d'une hyperlordose et d'une faiblesse de ses extrémités inférieures, et fut diagnostiquée comme FSHD. Dans cette étude il est fait état que la correction de l'hyperlordose dans les cas de pathologie FSHD était controversée. Cependant ici c'est **un rapport sur un premier cas réussi de traitement chirurgical** par chirurgie corrective de la colonne vertébrale chez ces patients rares et exigeants. La chirurgie corrective pour la déformation de la colonne vertébrale, telles que

l'hyperlordose et la scoliose, pourraient ainsi contribuer à une meilleure posture et améliorer la qualité de vie en particulier chez les patients en fauteuil roulant.

Une imagerie détaillée par ultrasons de la contraction musculaire de l'extenseur tibial chez des patients atteints de dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (**FSHD**) est suivie dans ce travail en comparaison avec les performances enregistrées pour le même muscle d'un patient normal.

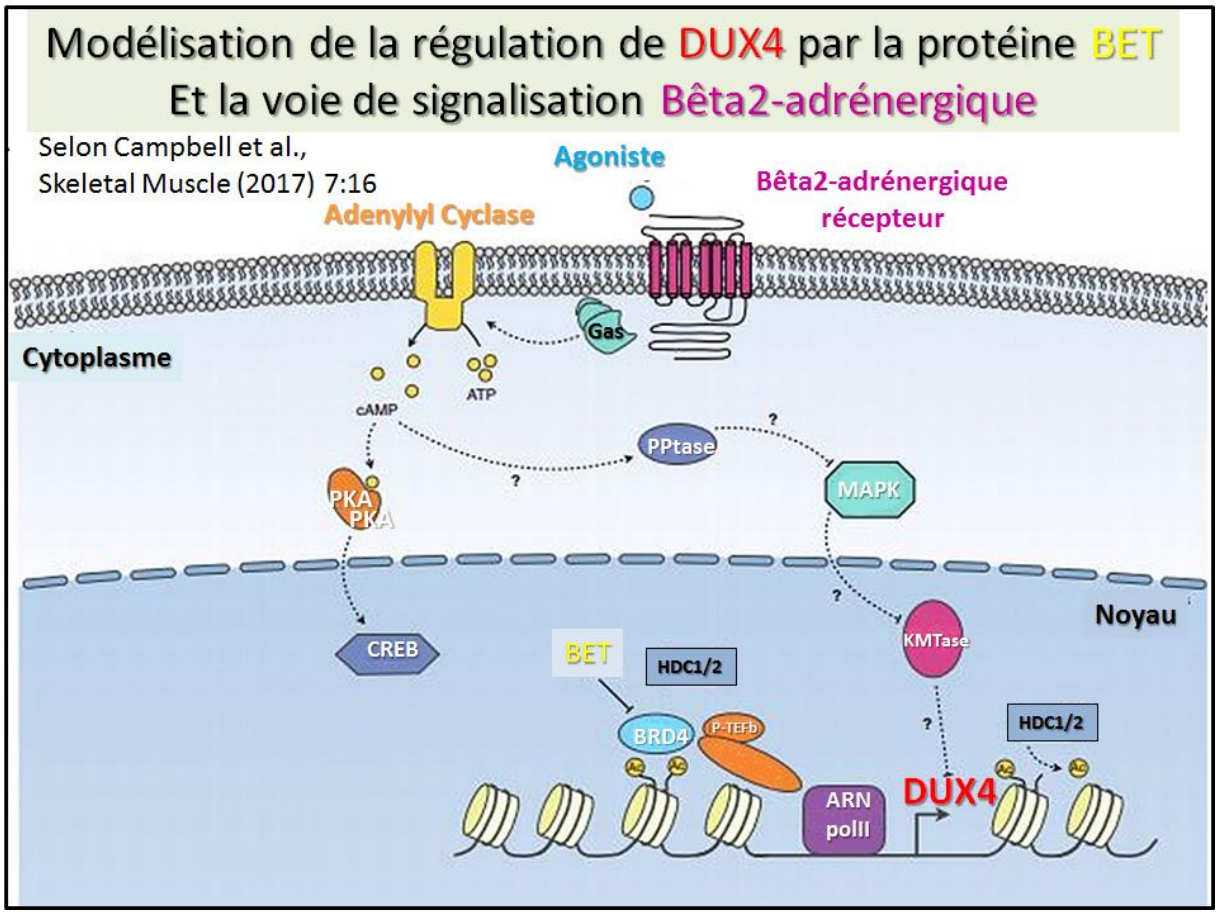
Dans ce travail il est établi que la pathologie liée à des défauts qui changent le s**tatut de répression de l'expression silencieuse du gène DUX4** se trouve totalement indépendante de l'expression de la protéine p53. En effet, une inhibition de p53 n'a aucun effet sur la cytotoxicité de DUX4. De plus, les données présentées dans ce travail soigné remettent en question l'idée que la voie p53 est essentielle à la pathogénicité de DUX4.



L'analyse et la vue détaillée au niveau moléculaire révèle des réarrangements dans la partie terminale du locus 4q35 et des différences complexes portent sur les régions sub-télomériques des zones 4qA et 4qB impliquées dans la Dystrophie FSH. Un **schéma récapitulatif est présenté ci-contre** dont plusieurs détails sont plus largement décrits dans l'article en référence.

On va trouver dans ce travail, un suivi à long terme des changements d'IRM dans les muscles de la cuisse chez les patients atteints de dystrophie Facio-Scapulo-Humérale. C'est une étude quantitative dans laquelle on va trouver de nombreux tableaux récapitulatifs. Avec pour une durée totale de l'acquisition qui était de 2,21 minutes. Le traitement des images de MRI ainsi

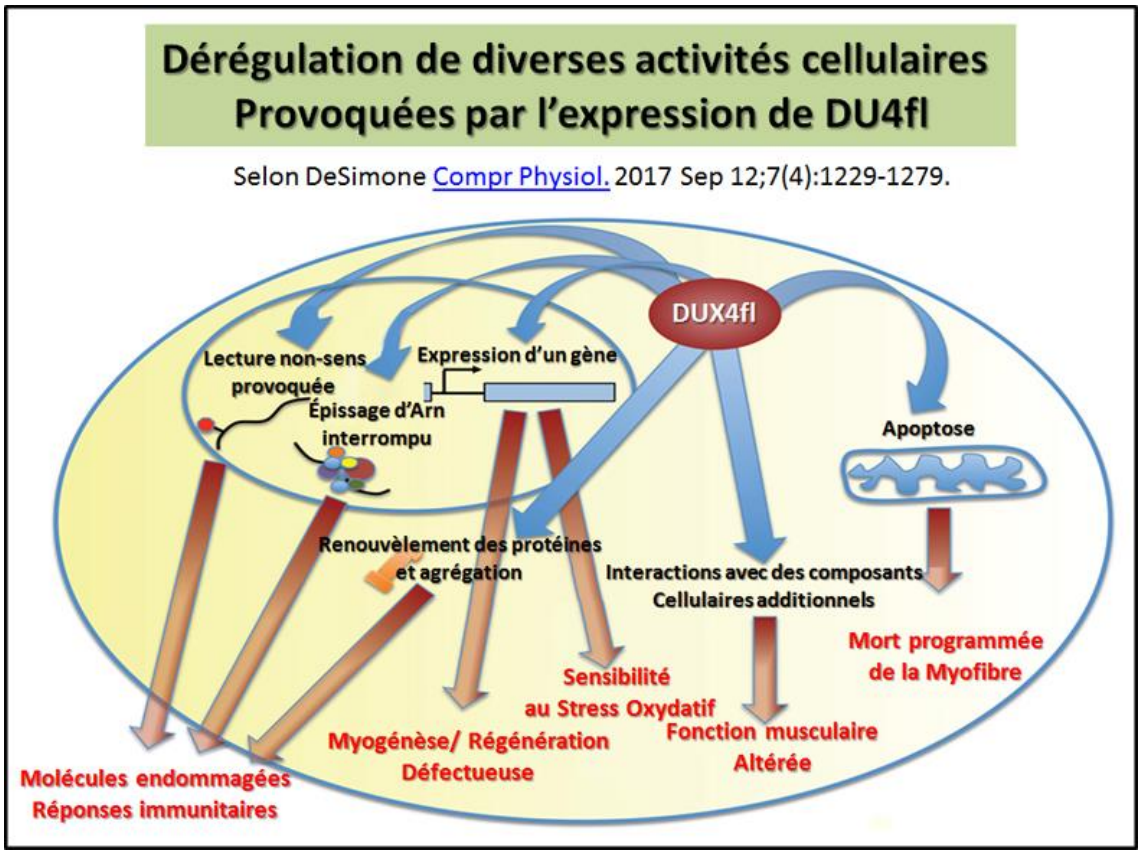
obtenues nécessite quatre étapes avec un processus d'enregistrement initial (étape 1), une segmentation manuelle (étape 2), un processus de gauchissement (Étape 3) et une procédure de normalisation des histogrammes (étape 4). On aura ainsi comme cela est présenté dans la figure N°1 de l'article en référence aussi bien des informations sur la masse musculaire mais aussi sur la relative densité en graisse du muscle analysé.



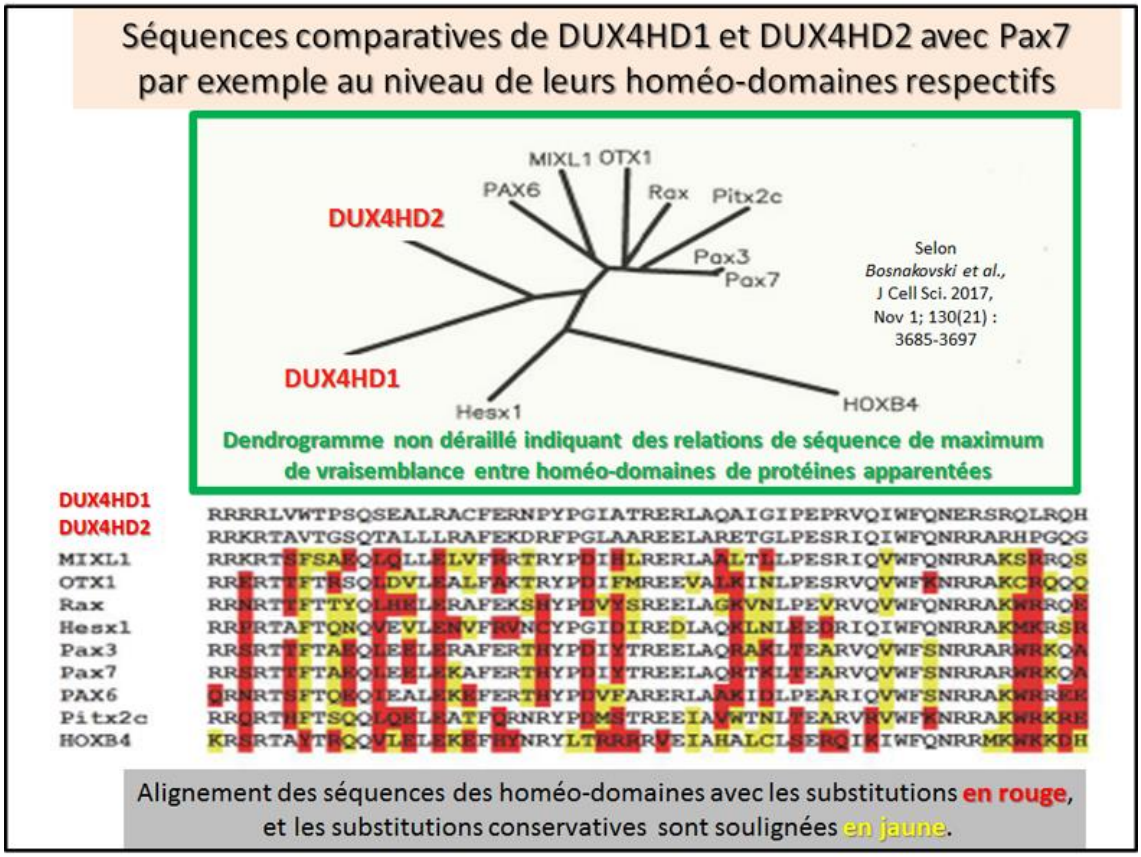
Une nouvelle recherche original e sur l'existence d' inhibiteurs et/ou d' agonistes du récepteur bêta-2 adrénergique comme le la famille de protéines dites «**BET**» (=bromodomain and extra terminal), identifiée par une **large détection pour des composés qui inhibent l'expression de DUX4,** est présentée dans ce travail sur les **cellules du muscle FSHD.** Un schéma propose le modèle d'un tel impact sur DUX4, et se trouve présenté ci-contre en parfait accord avec les détails contenu dans l'article original.

Le but de la présente étude était d'évaluer des mesures spécifiques en utilisant un système de capteurs de mouvement sans fil disponible dans le commerce. chez les personnes atteintes de FSHD, pour **mieux identifier la fiabilité** test-retest **en relation avec la gravité de la maladie du FSHD**. De telles mesures concernent spécifiquement des patients participants à l'étude ici rapportée, qui étaient indépendamment ambulatoires, âgés entre 18 et 75 ans et ayant eu des tests génétiques confirmatoires de cette pathologie FSHD. En fait les patients sont équipés d'un «instrumented timed up and go test = **iTUG**» pour enregistrer et mesurer leurs déplacements selon divers critères et en fonction du temps. De tels enregistrements au cours de tâches fonctionnelles chronométrées peuvent ainsi s'avérer utile dans les essais cliniques des patients FSHD.

Cette nouvelle analyse porte sur la pathologie musculaire de l'expression stochastique à faible niveau de l'entité DUX4 chez **un modèle de souris FSHD.**



Une **revue de mise à jour sur la FSH** avec de nombreuses illustrations. En particulier il est résumé toutes les potentialités et les conséquences de l'expression de DUX4fl dans les cellules musculaires. En effet une expression de DUX4 va pouvoir **déréguler diverses activités cellulaires** qui peuvent contribuer à la pathologie musculaire de la FSHD. Cela peut aller jusqu'à provoquer une réponse immunitaire dans les muscles ciblés. Des changements dans l'expression de gènes, induit par DUX4fl, peuvent provoquer des défauts de la myogenèse mais aussi au niveau de la régénération musculaire. Cela pourra entrainer une apoptose et augmenter la sensibilité au stress oxydatif. En résumé un schéma issu de l'article en référence indique les diverses altérations cellulaires abordées dans ce travail et cela montre que la **protéine DUX4-fl peut diversement affecter la fonction musculaire.**



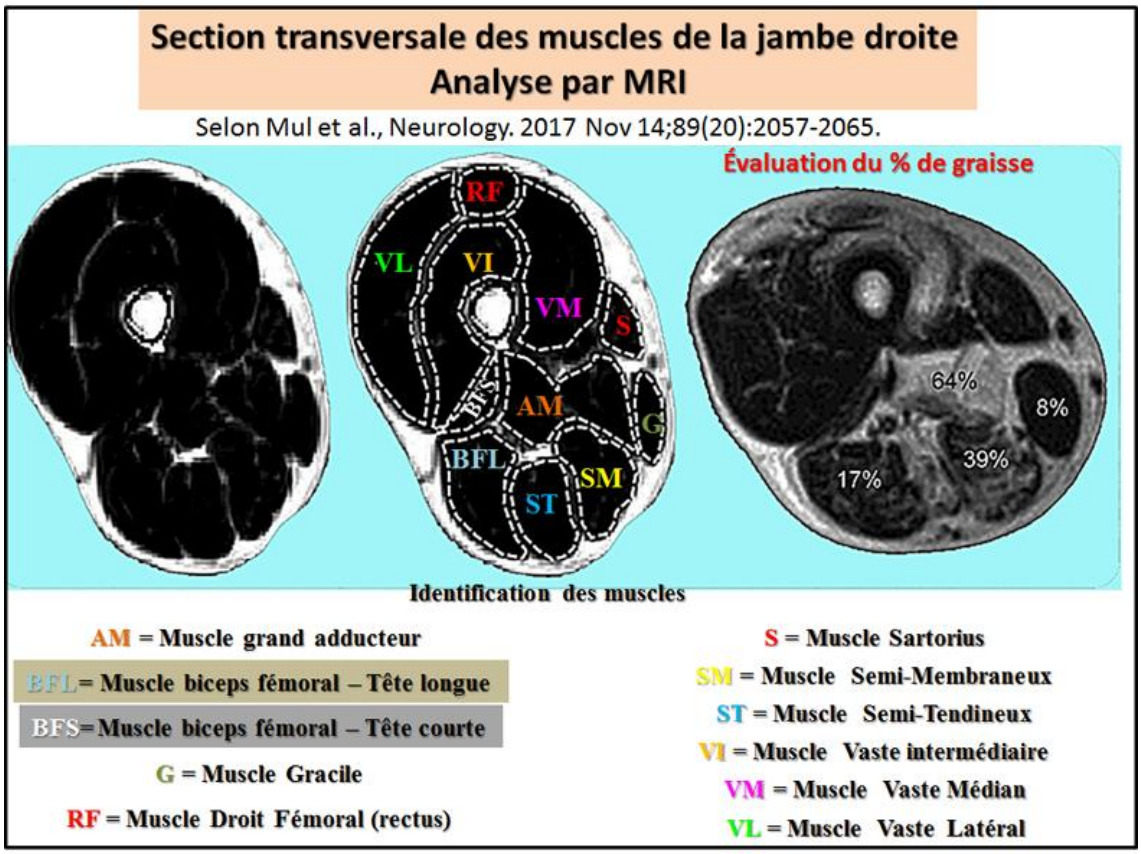
Les homéo-domaines du DUX4 sont susceptibles de provoquer une inhibition de la myogenèse et sont fonctionnellement **inter-échangeables avec l'homéo-domaine du facteur de croissance Pax7.** Un schéma récapitulatif résume la situation et la comparaison des séquences des homéo-domaines de DUX4 chez l'homme (HD1 et HD2) avec divers homéo-domaines trouvés dans différentes autres protéines (parmi lesquelles Pax7 par exemple) comme cela est résumée sur un schéma complet provenant de cette étude.

Une étude indique qu'une augmentation de l'expression de la FRG1 réduit la migration cellulaire in vitro, mais aussi l'invasion et l'angiogenèse, ex vivo soutenu par une expression réduite dans les tumeurs. En fait comme cela est analysé en détail, les résultats suggèrent que la réduction de l'expression de la FRG1, dans le système gastrique, le côlon, et au niveau d'une tumeur de la cavité buccale pourrait avoir un rôle dans la progression de la tumeur. Cela suggère que FRG1 serait capable de réguler la migration cellulaire et les propriétés d'invasion cellulaire. Cependant une **étude plus approfondie est nécessaire pour mieux élucider la signalisation moléculaire impliquant FRG1** dans un règlement de l'angiogenèse et en acquérir une meilleure compréhension.

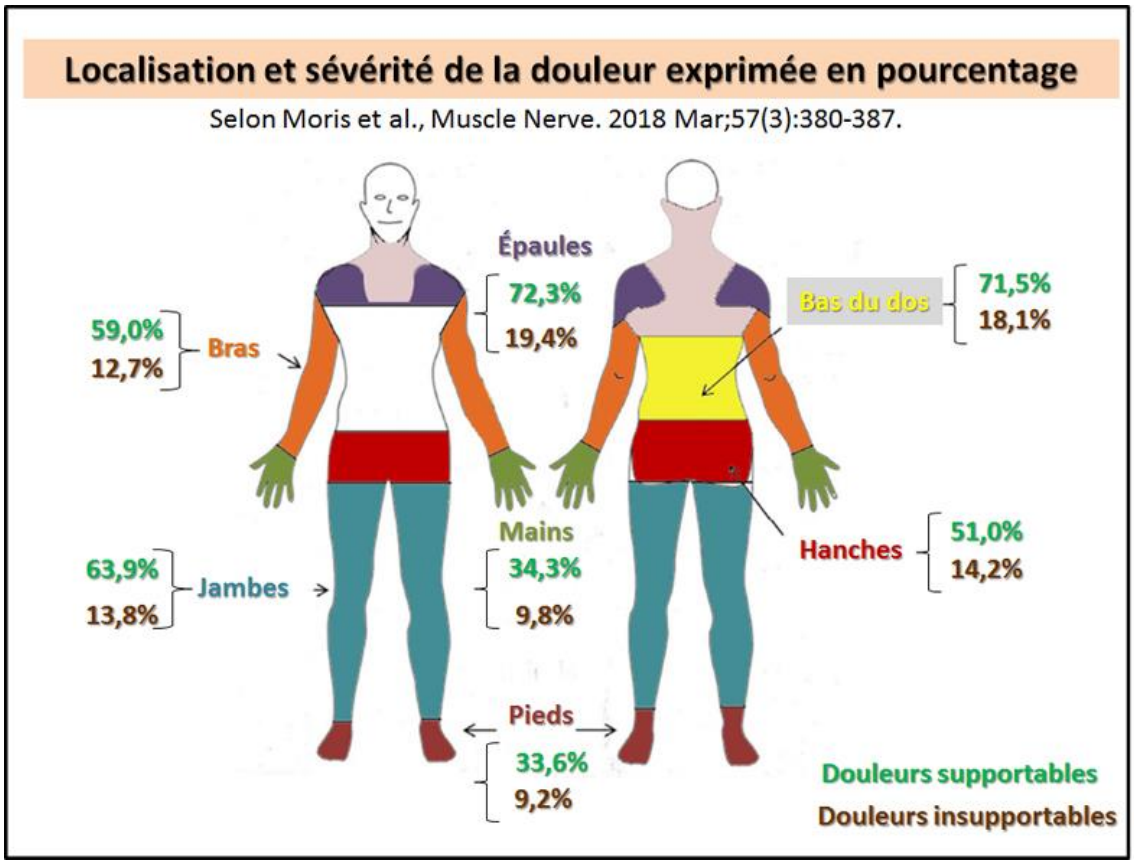
La télémédecine appliquée à la dystrophie musculaire Facio-Scapulo-Humeral représente selon cette étude une approche multidisciplinaire qui permet d'améliorer la qualité de vie et réduire le taux d'hospitalisation chez les patients FSHD. Basée sur 540 vidéoconférences par patient, dont trois contacts quotidiens, ces contacts balayent les 5 tests ous la supervision des infirmières et infirmiers. Il y a; 1) des mesures d'oxymétrie de surveillance courtes, 2) une prise de la pression sanguine, 3) des enregistrements de mesures du rythme cardiaque, 4) un soutien psychologiques, 5) une évaluation neurologique et pneumologique. L'ensemble de ces données indiquent qu'un tel système de télémédecine était convivial et efficace pour le

traitement de la FSHD la maison, avec comme conséquence positive pour le patient et la société une réduction des hospitalisations.

Ce travail présente comparativement les différents profils de capacité fonctionnelle du membre supérieur pour **quatre types** de **troubles neuromusculaires**, parmi lesquels on aura les pathologies suivantes : **FSHD**, LGMD, SMA et DMD.

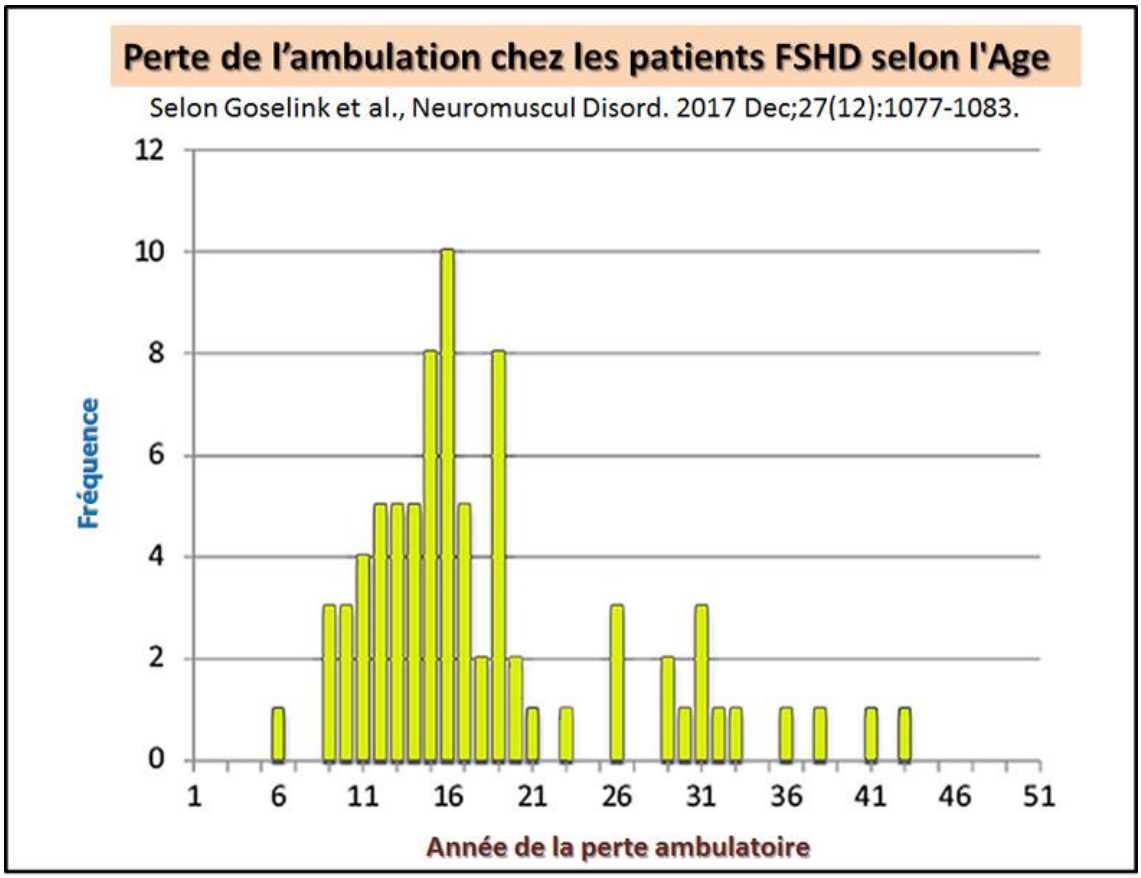


Cette étude propose d'utiliser la technique MRI pour u**ne meilleure évaluation et identification quantitative du pourcentage de graisse au niveau de la fraction de muscles** présent au niveau d'une coupe transversale des structures de la jambe droite d'un patient FSHD. Un schéma présente une coupe transversale d'un muscle normal avec l'identification fidèle de chaque faisceau musculaire, puis une évaluation du taux de graisse enregistré dans un muscle de patient FSH (image de droite et le taux de graisse infiltré (%) dans certains muscles est indiqué).Un tel schéma récapitulatif est présenté dans l'étude en référence et figure ci-contre en français.



Une douleur musculaire chronique a un fort impact sur la qualité de vie dans la dystrophie musculaire Facio-Scapulo-Humérale. Un diagramme permet de résumer la situation chez le patient FSHD il y a dans ce schéma d'une part la localisation des muscles concernés. Puis d'autre part une information exprimée en pourcentage de l'intensité de la douleur chronique en général supportable. Mais par ailleurs il est indiqué que cette douleur peut être **considérée par certains comme insupportable** comme cela est indiqué dans le schéma directement issu de l'article en référence dans lequel on trouvera plus d'informations en particulier en relation avec le sexe des individus ainsi étudiés (total de 398 patients FSHD).

Une revue fait état des caractéristiques cliniques et génétiques des patients atteints de dystrophie musculaire facioscapulohumérale faciale. Dans cette intéressante étude la technologie de séquençage dite «des nanopores» pourrait être un nouvel outil pour étudier les répétitions de D4Z4 et le patho-mécanisme de la FSHD dans le futur. Cette technique pourrait élargir notre compréhension des régions subtélométriques. Avec une telle technologie, il a été obtenu des informations précises sur toutes les séquences répétées D4Z4, y compris le gène pathogène DUX4 présent dans la dernière répétition D4Z4. En fait l'identification du tableau général des répétitions D4Z4 est ici obtenu à partir des données de séquençage du génome humain entier obtenues à partir du séquenceur MinION qui est consultable sur le lien suivant .



Cette analyse est en fait une revue systématique qui utilise des données individuelles sur des patients FSHD. L'étude ici décrite porte sur seulement 227 patients sélectionnés selon les critère mentionnés dans un premier tableau récapitulatif. Ensuite se trouve indiqué la prévalence plus élevée de la ventilation dans cette population précoce (8%) par rapport à de patients FSHD en général (0-7%) ce qui n'est pas surprenant. Cependant il est indiqué que la perte de la marche dans ce sous-groupe de personnes en fauteuil roulant (n = 78) présente un âge moyen qui est de 17 ans (écart-type de 7,8 ans). Un diagramme résume cette observation comme cela est présenté ci-contre.

Ce travail vise à donner une meilleure évaluation des activités de la vie quotidienne chez les **patients atteints de maladies neuromusculaires lentement progressives.** En particulier le cas de la FSHD est évalué sur 19 patients classé dans un groupe 2 indiqué (FSHD/LGMD) et par exemple leurs performances relatives à monter un escalier se trouve dans la moyenne par rapport à des patients HMSN (=hereditary motor and sensory neuropathy) et/ou SMA3 (=spinal muscular atrophy type III).

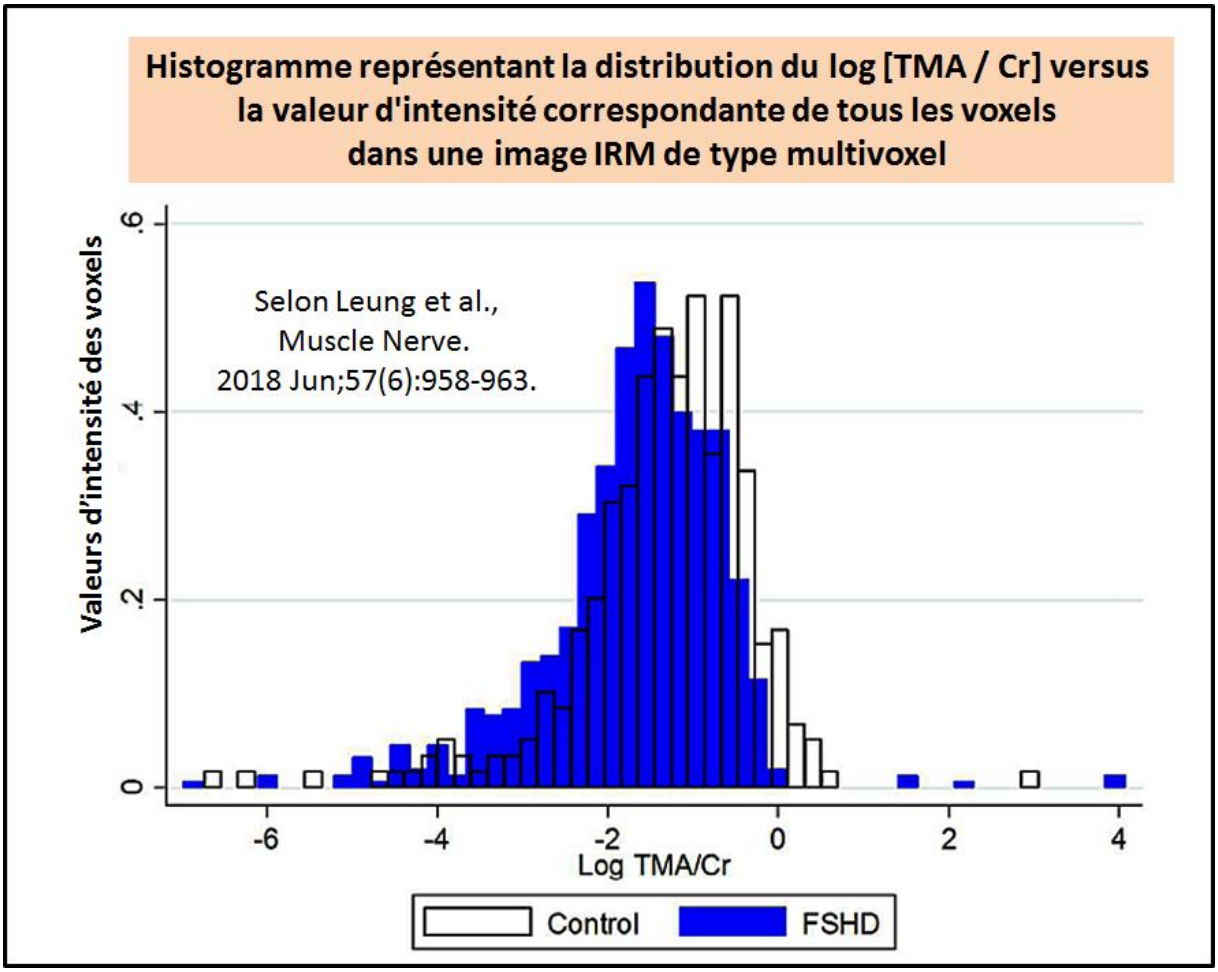
Ce travail réalise une étude sur la conservation et l'innovation qui sont actuellement constatées au niveau du **large réseau de gènes de la famille DUX4**, (consulter de précieux détails dans l'article original). Une nouvelle caractérisation dans le détail d'un variant commun de D4Z4 qui permet d'identifier l'expression de DUX4 biallélique qui agit comme un modificateur pour la pénétrance de maladie dans FSHD2.

L'article en référence donne des informations supplémentaires sur l'évaluation IRM dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) qui permet de démontrer un remplacement graisseux et inflammation / œdème dans le muscle. Des patients FSHD sont

soumis à 2 IRMs consécutives de la cuisse et du mollet sur un intervalle de 6,9-13,8 mois. Des mesures concernant la qualité de vie ont été parallèlement collectées. Un radiologue a noté les changements musculaires sur une échelle semi-quantitative. Parmi les patients étudiés, seulement quinze sujets ont été soumis à une imagerie de relaxation longitudinale (T1). Cette étude analyse des séquences avec TI court de rétablissement d'inversion (STIR) permettant une recherche d'œdème et / ou d'inflammation hyper intense STIR (STIR +) dans les muscles qui ont été associés à l'inflammation par le biais d'une analyse histologique d'une biopsie du muscle. Les résultats montrent des muscles (STIR-) qui ont progressivement été convertis vers du tissu adipeux au cours de la période d'étude. Les muscles (STIR+) présentent une augmentation de la masse musculaire qui ne semble pas être aléatoire, mais la quantification de la relation est probablement biaisée. Un nombre d'analyses plus grand est nécessaire pour mieux quantifier plus précisément la relation entre graisse et STIR +.

Tous ces changements démontrant la sensibilité de l'IRM pour refléter l'évolution de la pathologie FSHD, mais une étude sur une plus large population est nécessaire avec des travaux futurs intégrant la force et la performance des musculaire pour conforter une telle conclusion.

Cette étude permet d'affirmer que l'ensemble des gènes ciblés par PAX7 sont globalement réprimés dans le muscle squelettique de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD).



Dans cette étude il s'agit d'étudier 36 patients atteints de FSHD par rapport à 15 patients normaux. L'analyse fait appel à la technique de la spectroscopie par résonance magnétique du proton de type multivoxel (1H MRS). Les concentrations en créatine (Cr), lipides intramyocellulaires et extramyocellulaires, avec une évaluation du contenu en triméthylamine (TMA) dans ces composés présents dans le muscle squelettique ont été calculés. Les concentrations respectives de ces métabolites pour les personnes atteintes de FSHD ont été comparées à celles des témoins. La relation entre les concentrations de métabolites et la force musculaire a également été examinée. En conclusion cette méthode semble capable de dépister un patient FSHD. En effet comme le montre l'histogramme représentant la distribution du log [TMA / Cr] dans tous les enregistrements des contrôles (barres transparentes) et des sujets avec FSHD (barres bleues)une différence est nettement visible. Ainsi il est montré dans cette représentation, le rapport logarithmique [TMA / Cr] est statistiquement plus bas dans la population FSHD par rapport aux contrôles.

Cette analyse met en évidence qu'une haplo insuffisance de la protéine SMCHD1 exacerbe le phénotype d'un modèle de souris FSHD1 transgénique. (Voir détails dans cette étude en référence)

La perturbation du métabolisme musculaire chez les patients atteints de dystrophie musculaire en phase précoce ou aigue de la maladie est rapportée dans une analyse sur diverses dystrophies in vitro en utilisant la technique de la **spectroscopie RMN à haute résolution.**

Dans cet élégant travail de début 2018, il est montré qu'un **excès de DUX4c** pouvait **perturber l'organisation du cytosquelette et la distribution nucléaire dans les myotubes** des patients FSHD. Cela permet de suggérer que la sur-régulation de DUX4c est susceptible de contribuer à la toxicité de DUX4 dans les fibres musculaires en favorisant un regroupement des noyaux et facilitant ainsi la diffusion de DUX4 parmi eux. Définir les fonctions DUX4c dans le cytosquelette sain du muscle devrait aider à concevoir un **nouveau traitement de la dystrophie FSH en ciblant sur une inhibition de DUX4 ou DUX**4c sans supprimer la fonction normale de DUX4c.

Cette analyse met en évidence qu'une haplo insuffisance de la protéine SMCHD1 exacerbe le phénotype d'un modèle de souris FSHD1 transgénique. (voir détails dans cette étude en référence)

La perturbation du métabolisme musculaire chez les patients atteints de dystrophie musculaire en phase précoce ou aigue de la maladie est rapportée dans une analyse sur diverses dystrophies in vitro en utilisant la technique de la **spectroscopie RMN à haute résolution.**

Dans cet élégant travail il est développé une nouvelle technique pour évaluer le niveau pathologique chez les patients FSHD que l'on baptise comme le test (FSHD-COM) comprenant des essais cliniques et fonctionnels identifiés par le patient lui-même. Le FSHD-COM a démontré une excellente fiabilité test-retest (corrélation intra classe coefficient [ICC] 0,96; plage ICC de la sous-échelle: 0,90-0,94). Le FSHD-COM est un indicateur de résultats fonctionnels composites et pertinents pour la maladie FSHD en référence aux futurs essais cliniques, qui montre l'excellente fiabilité de test-retest et les associations potentielles avec cette maladie. Les orientations futures pour utiliser le FSHD-COM sont abordées dans ce travail.

Cette étude, est la description des améliorations dans la conception de vecteurs et l'expansion d'un répertoire de séquences miDUX4. Cela implique une analyse du rapport de toxicité différentielle provoquée par deux séquences miDUX4, dont une était toxique et l'autre ne l'était pas. Cette étude fournit des données importantes pour aider à avancer vers l'objectif final qui est de trouver la meilleure thérapie génique avec des ARNi pour traiter la FSHD. En résumé ce travail concerne des études précliniques sur l'innocuité de l'ARNi médiée par la technique via AAV et les potentielles solutions pour lutter contre l'évolution de la pathologie FSHD.

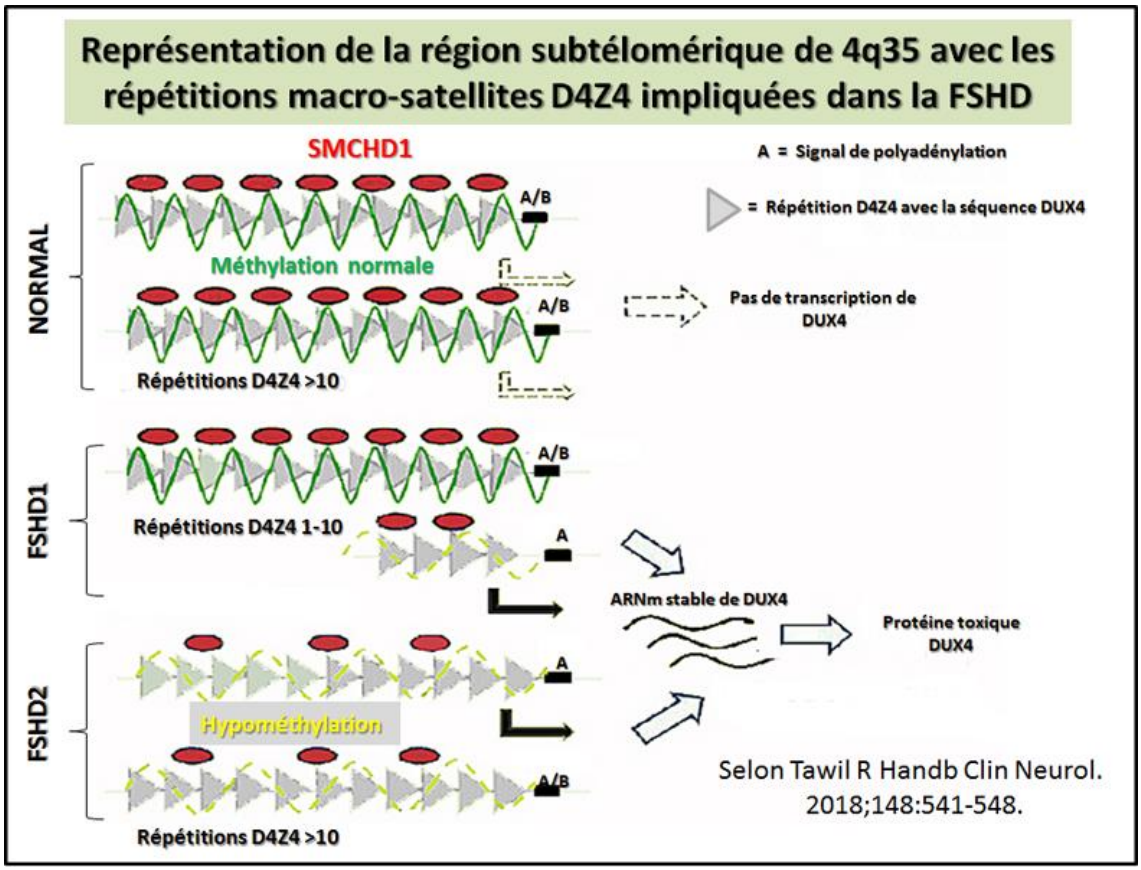
Cette récente étude décrit une analyse du génotype et du phénotype de 43 patients iraniens dystrophiques atteints de la dystrophie musculaire FSH. On trouve dans cette étude de nombreux paramètres qui permettent de mieux saisir **un profil clinique type pour cette pathologie.**

Cette autre analyse porte sur une évaluation spécifique de la force musculaire spécifique qui est réduite dans la dystrophie FSH (FSHD). Cette conclusion est le résultat d'une analyse musculo-squelettique **très précise basée sur l'IRM.**

Cette étude propose de créer un modèle de souris transgénique avec le gène DUX4 inductible pour favoriser une étude de la FSH. Ainsi une gamme de souris FLExDUX4 est créée et se trouve assez polyvalente. Cela va permettre de nouvelles recherches sur les mécanismes de physiopathologie médiée par DUX4. Ainsi un tel modèle animal servira pour des tests précliniques très nécessaires avant de réaliser des interventions ciblées sur DUX4 in vivo ayant pour bût la thérapie de la dystrophie FSH.

Cette étude porte sur une femme de 59 ans ayant à la fois des unités répétées D4Z4 contractées et une mutation au sein de FAT1. L'analyse par transfert selon la technique du Southern-Blot a révélé la **présence de 8 unités répétées D4Z4**, et un séquençage ciblé a mis en **évidence le variant c.10331 A> G dans le gène FAT1**. Ce variant de FAT1 a déjà été rapporté comme variant pathogène chez un patient ayant un phénotype semblable au FSHD. Cette analyse est le premier rapport d'une **mutation de FAT1 chez un patient FSHD1**, et suggère que les altérations de FAT1 pourraient faire de ce gène une cible modifiable pour développer une pathologie FSHD.

Chez les patients FSHD, cette analyse révèle que durant un exercice musculaire, la diminution de la demande en oxygène était liée au stress oxydatif. Pour établir une telle conclusion un protocole très clair est établi. Il s'agit d'évaluer chez ces patients (17 candidats/ 14 témoins), les variations de la capacité respiratoire mitochondriale *in vivo* du muscle squelettique chez l'homme **par spectroscopie proche infrarouge NIRS** (Near-InfraRed Spectroscopy). Puis il est recherché une éventuelle **corrélation avec le niveau d'oxydation systémique de divers marqueurs du stress oxydatif, et en relation avec des paramètres indiquant le volume et la typologie musculaire.** Ce travail montre clairement que la technique NIRS peut être un outil utile pour **évaluer la cinétique de désoxygénation et de ré-oxygénation pendant l'exercice isométrique maximal chez las patients FSHD**. D'autres études seront nécessaires pour déterminer les mécanismes par lesquels la fonction musculaire est altérée dans FSHD. Néanmoins, cette étude met en avant l'idée que le stress oxydatif pourrait jouer un rôle important dans la pathophysiologie de la FSHD.



Des études récentes démontrent que la contraction du nombre de répétitions de D4Z4 entraîne une relaxation de la chromatine et une déprescription transcriptionnelle de DUX4, un gène normalement exprimé uniquement dans la lignée germinale. Chez environ 5% des individus atteints de FSHD phénotypique, il n'y a pas de contraction dans les répétitions de D4Z4 et pourtant des changements de chromatine similaires sont présents, ce qui implique une expression inappropriée du gène DUX4. Les changements de chromatine dans cette forme de FSHD (FSHD2) sont le résultat, dans la plupart des cas, de mutations dans SMCHD1, un gène sur le chromosome18 impliqués dans la régulation de la chromatine. L'identification récente de l'activation aberrante de la transcription de DUX4 dans FSHD comme la cause première de FSHD permet maintenant une approche ciblée au développement thérapeutique. Une figure montre la représentation de la région subtélomérique de 4q35, avec le site des répétitions macrosatellites D4Z4 impliquées dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). Un schéma général présente le cas normal et les différents cas FHSD1 et FSHD2 avec présence d'une structure avec un méthylation normale et/ou hypomethylée sous la dépendance de l'intervention normale et/ou altérée de SMCHD1. Le gène DUX4 au sein des répétitions D4Z4, est un gène qui n'est normalement pas exprimé dans les cellules somatiques. Cependant, l'ARNm stable produisant la protéine DUX4 ne peut se produire que si l'allèle D4Z4 est contracté dans le cas FSHD1 ou l'un des allèles est hypométhylé dans le cas FSHD2 a une séquence de polydénylation distale sur la dernière répétition, ce qui est essentiel pour stabiliser l'ARNm DUX4.

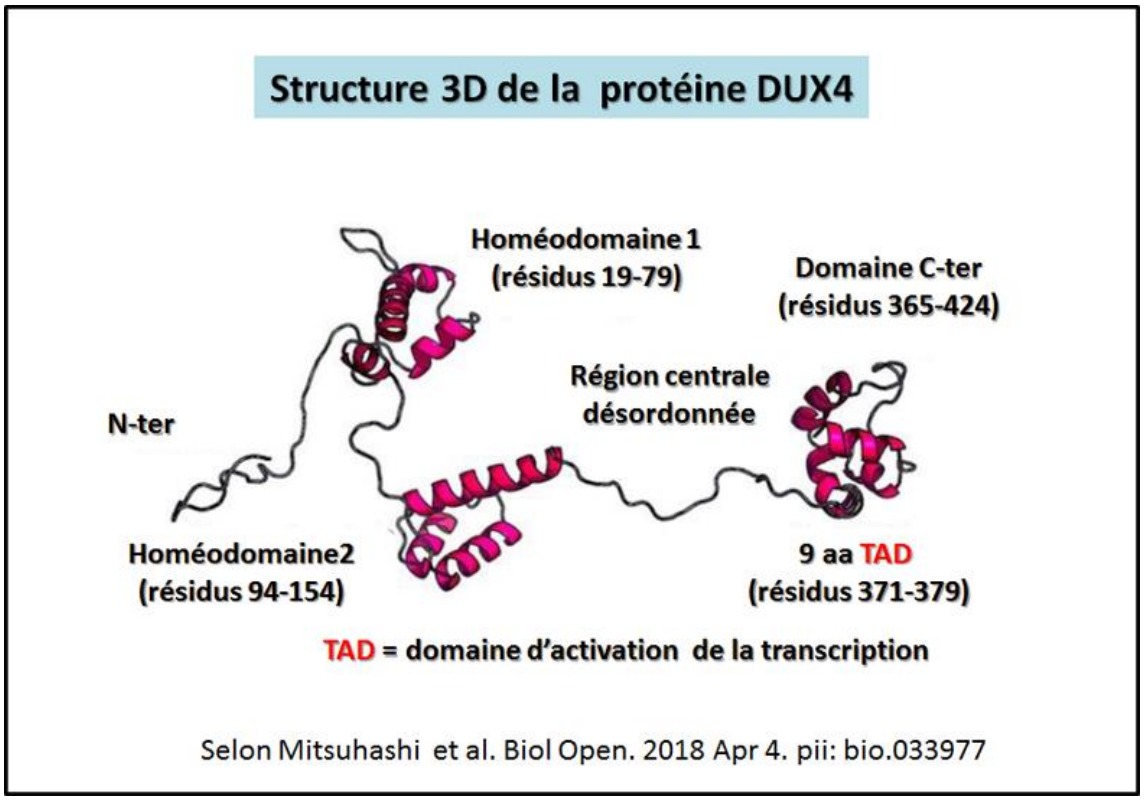
Une étude bien menée fait état de l'information suivante comme quoi l'inactivation impliquant NuRD et CAF-1 de la matrice D4Z4 est modulée par les protéines MBD3L induites par DUX4. La figure 1 de ce travail propose un récapitulatif schématique de la procédure en ChIP (CRISPR/Cas9 engineered chromatin immunoprecipitation). Une succession de plusieurs étapes permet d'obtenir des cellules réticulées, la chromatine est

fragmentée et les complexes contenant FLAG-dCas9 sont immunoprécipités avec un anticorps anti-FLAG. Après inversion des liaisons croisées, les molécules associées à la région génomique ciblée sont purifiées et identifiées par des analyses en aval incluant la spectrométrie de masse et le séquençage de nouvelle génération (voir détail dans l'article en référence, selon une procédure adaptée du protocole récemment publié).

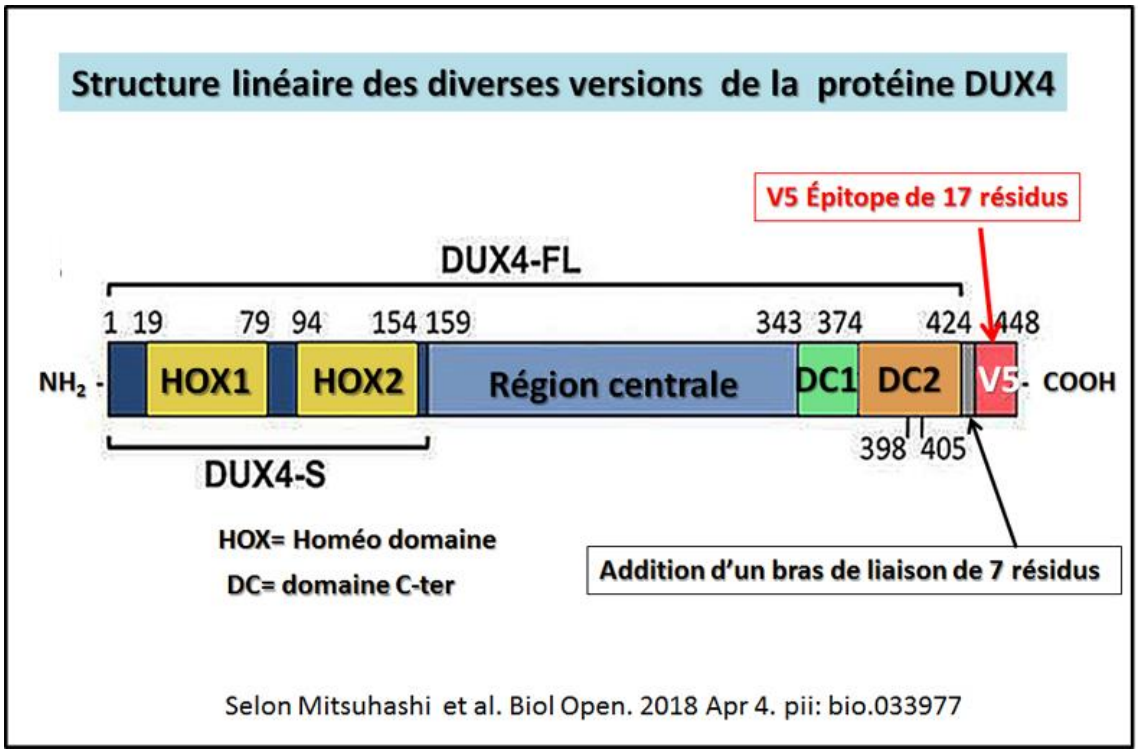
Une étude de suivi sur une année entière est présentée dans cette analyse menée à l'aide de la technique dite «Electrical impedance myography»,(c.à.d.. de la **myographie à l'impédance électrique**), chez des patients atteints d'une **dystrophie musculaire de type FSH.** Une autre étude multinationale figure dans ce travail sur la fonction motrice chez des patients atteint de la FSHD de manière précoce.

Le défaut d'un chromosome peut avoir de graves conséquences sur le développement embryonnaire, la santé, voire l'existence de l'individu atteint. La **monosomie** est un cas particulier d'une cellule qui ne possède pas le nombre normal de chromosomes. Ainsi la monosomie 18p semble être un facteur de risque pour la pathologie FSHD.

Dans cette analyse il est posé la question suivante : Est-ce que l'analyse de type «**Rasch**» est nécessaire pour estimer la validité de construction d'une échelle standard pour évaluer la fonction motrice ? En effet comme cela est déjà utilisé dans d'autres études il existe le modèle de **l'analyse de «Rasch».** Ce modèle est proposé ici pour concevoir une nouvelle échelle de comparaison, en cherchant soit à sélectionner des éléments qui correspondent aux hypothèses du modèle «Rasch», soit d'autres éléments qui peuvent améliorer les propriétés actuelles d'une échelle standardisée déjà existante. Une comparaison de la qualité d'ajustement du modèle d'analyse factorielle confirmatoire (Confirmatory Factor Analysis =CFA) avec celle **d'un modèle de «Rasch»** multidimensionnel modifié est alors engagée sur les scores d'items concernant les mesures de la force musculaire (Motor Function Measure =MFM) dans chaque maladie considérée Charcot-Marie-Tooth disease (CMT),Facio-scapulo-humeral dystrophy (FSHD), ou myotonic dystrophy type 1 (DM1)..En conclusion **un telle analyse «Rasch»** n'est peut-être pas le plus pratique, alors qu'une analyse de type CFA est capable d'établir la validité de la construction d'une échelle de paramètre standard et de fournir des valeurs pour adapter les scores à une maladie spécifique.



Cet article fait une revue sur les différents domaines fonctionnels de la protéine DUX4 associée au FSHD. Les diverses régions avec une structure bien définie mais aussi désordonnée sont indiquées dans la protéine DUX4-FL comme prédit par le programme de prédiction dit «RaptorX Structure Prediction (raptorx.uchicago.edu)». De plus, il existe un domaine d'activation de la transcription de neuf acides aminés (9aaTAD) aux acides aminés 371-379 tel que prédit par l'outil de prédiction de domaine de trans-activation des neuf acides aminés Un schéma 3D de la protéine DUX4 est présenté dans ce travail ainsi que des données sur la séquence en acides aminés (voir détail dans l'article en référence.



Dans la structure linéaire de DUX4, il est indiqué la présence des deux homéo domaines se liant à l'ADN et un C-terminal ont été prédits avoir des structures tertiaires définies, tandis que la région «centrale» entre l'homéo domaine 2 et le C-terminal a été prédite être désordonnée. Ce schéma général linéaire indique les positions des résidus délimitant chaque région (domaine) au long de la structure de DUX4, et cela permet de mieux concrétiser les diverses constructions qui seront utilisée dans ce travail voir plus de détail dans l'article original.

Les résultats présentés dans ce travail chez les femmes atteintes de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, indiquent que les différences d'exposition aux œstrogènes n'a pas d'effet modificateur cliniquement pertinent sur la gravité de la pathologie FSHD. Cependant, un effet protecteur cliniquement pertinent des différences dans les niveaux d'expression endogène des œstrogènes, ou un effet protecteur causé par une interaction plus complexe avec d'autres hormones de la reproduction, ne peuvent pas être exclues.

La réponse cardiorespiratoire et les déterminants physiologiques significatifs, suite à un test consistant à un cycle assisté de 6 minutes avec un vélocimane (HANDBIKE) chez les mâles adultes atteints de dystrophie musculaire, sont rapportés en détail dans cette étude avec les divers paramètres présentés dans des tableaux informatifs.

Une nouvelle approche sur les avancées concernant la FSHD. Il s'agit ici de donner des information sur une activation d'un programme transcriptionnel embryonnaire précoce dans le muscle squelettique humain. On trouvera dans cet article un ensemble de 2 figures didactiques pour indiquer les cibles et conséquences de l'expression de DUX4 ainsi que les types cellulaires et les souris modèles disponibles.

Dans cette étude il est découvert que les petits ARN non codants dans les cellules musculaires de patients de type FSHD2 révèlent des signatures spécifiques pour DUX4 et SMCHD1. C'est en particulier le cas pour révéler une expression élevée de divers miARN comme les 7

séquences suivantes de miARN codifiés sous le sigle miRNA (miR10b, miR127, miR138-1, miR138-2, miR143, miR182, and miR204).

Dans ce travail il est question de cibler le signal de polyadénylation du pré-ARNm, pour proposer une nouvelle approche de la mise sous silence génique des processus qui mettent en jeu le développement d'une dystrophie de type facio-scapulo-humérale. Plusieurs figures didactiques illustrent le protocole proposé pour neutraliser les éléments de séquence et les étapes qui vont finalement conduire à une expression d'un ARNm de DUX4 instable ce qui résultera en une absence de production de la protéine DUX4.

Un suivi de 22 ans révèle une gravité variable de la maladie dans la dystrophie facio-scapulo-humérale précoce. Il s'agit de dans ce travail de présenter l'histoire naturelle d'une cohorte unique de 10patients atteints de FSHD à début précoce avec un suivi de 22 ans. Cela permet de faire figurer des informations détaillées sur le niveau physique et fonctionnel de ces patients.. La principale conclusion est que la pathologie FSHD détectée précocement, et connue pour être à la fin gravement handicapante présente une évolution variable et progressive. Ces enfants grandissent pour devenir des adultes avec un degré variable de sévérité de la maladie et ils gardent leurs capacités fonctionnelles et une bonne participation sociale. La plupart des patients ont des faiblesses musculaires et une prévalence pour la dépendance aux fauteuils roulants qui est plus élevé par rapport à la population générale des patients FSHD. Par exemple on enregistre une perte auditive, un modèle restrictif de la fonction respiratoire, une scoliose et une déficience intellectuelle. En particulier une nouvelle découverte est que la perte auditive, généralement avec une apparition subclinique dans l'enfance, était progressive au fil des ans. La scoliose, un facteur de risque pour une fonction respiratoire diminuée, était présent chez quatre patients sur neuf. De nombreux autres détails figurent dans ce travail comme cela est indiqué dans l'article en référence.

Dans ce travail il s'agit de mieux Identifier des régulateurs épigénétiques de DUX4-fl pour un, traitement ciblé de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Le tableau 1 de l'article en référence donne des informations précises sur les **potentiels 36 gènes candidats régulateurs épigénétiques** de DUX4-fl.

Cette analyse permet de déterminer que l'activation de la protéine kinase A inhibe l'expression du gène DUX4 dans les myotubes provenant de patients atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Dans cet autre travail, on trouve des résultats à long terme de l'arthrodèse scapulothoracique avec la méthode multi-câble pour une analyse plus précise de la dystrophie facio-scapulo-humérale.

Dans cette analyse, il est répertorié les indices de prévalence de la dystrophie musculaire chez les patients souffrant de troubles musculaires à Téhéran, Iran. Cela concerne des données cliniques qui étaient les résultats de tests génétiques ; EMG-NCV, des découvertes para cliniques, y compris LDH et CPK ; et des résultats pathologiques. Ainsi l'ensemble de ces informations montrent que les tests génétiques, les tests paracliniques, l'analyse pathologique et les tests EMG-NCV peuvent servir de bons outils de diagnostic pour différentes variétés de dystrophies. Ainsi, la facilitation de ces tests de diagnostic, en particulier les tests génétiques, peut conduire à un diagnostic plus rapide et plus précis de la dystrophie, en particulier chez les personnes ayant des antécédents familiaux de la maladie.

Une étude familiale sur le coefficient de pénétrance dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 1 est proposée comme un bilan dans ce travail. En particulier, il

s'agit dans cette étude qui porte sur l'analyse de dix probands **FSHD1 portant 4-9 allèles unitaires D4Z4** chez 140 parents qui ont été examinés. Tous les 150 participants de cette étude ont été caractérisés génétiquement, y compris les niveaux de méthylation de D4Z4 pour ce qui concerne la mutation. Les porteurs de mutation ont été classés comme (1) symptomatiques avec des symptômes de faiblesse musculaire rapportés historiquement et des signes de FSHD musculaire à l'examen; (2) asymptomatique: sans présence de symptômes de faiblesse musculaire, mais avec des signes de FSHD musculaire à l'examen; et (3) non pénétrant sans aucun symptôme de faiblesse musculaire rapporté historiquement et sans signes de FSHD musculaire après examen clinique. Nous avons évalué la relation entre le score de gravité clinique corrigé en fonction de l'âge et r la taille de la répétition, le sexe et les niveaux de méthylation D4Z4. En bilan de l'étude, il est observé de nombreux porteurs asymptomatiques avec une faiblesse faciale subtile avec ou sans faiblesse légère de la ceinture scapulaire (25% [17/69]). La non-pénétration a été observée moins fréquemment que dans les études de population récentes (17% [12/69]), et la plupart des patients asymptomatiques il est noté une douleur à l'épaule. La méthylation du motif D4Z4 avait tendance à être plus faible chez les porteurs de mutation avec 7 ou 9 répétitions modérément à gravement affectés. Cette étude basée sur la famille permet de détecter une non-pénétration globale inférieure à celle observée précédemment, probablement en raison de nombreux porteurs de mutation asymptomatiques identifiés par un examen attentif de leurs muscles du visage et des épaules. La reconnaissance des porteurs d'une mutation asymptomatique est essentielle pour une sélection précise des participants pour les essais futurs, et les estimations de la probabilité sont utiles dans le conseil au patient.

Ce travail récent concerne une brève description d'une Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale inflammatoire de type 2 avec un syndrome de délétion 18p en relation avec la protéine SMCHD1, région 18p11.32),

En utilisant la technique de cellules souches de type iPSC provenant d'un patient atteint d'une dystrophie musculaire facioscapulohumérale ce qui implique la protéine DUX4 la présente étude présente un cas modèle de mise en culture de cellules souches. Cependant ces cultures vont révéler une augmentation du stress oxydatif associée avec une stimulation de l'expression de DUX4. On observe ainsi sur ces cultures que par exemple la mytomicine (MMC) était susceptible d'augmenter l'expression de DUX4. (Plus de détail dans l'article en référence). La biopsie guidée par IRM comme outil de diagnostic et de recherche sur les troubles musculaires.

Le bilan de l'analyse suivante est que l''expression sporadique de DUX4 dans les myocytes de FSHD est associée à une répression incomplète par le complexe PRC2 et à un gain d'acétylation de H3K9 sur l'allèle D4Z4 contracté. (voir tableaux et détails dans cet article en référence).

Cette étude permet de présenter les performances obtenues en pratiquant une biopsie guidée par IRM comme outil de diagnostic dans la recherche sur les troubles musculaires. Cette technique est appliquée chez des patients FSHD. Les images IRM axiales ont été acquises pour déterminer le site cible de la biopsie musculaire. La trajectoire de l'aiguille était alors bien déterminée. Une imagerie pondérée 3D T1 et une biopsie guidée par IRM du domaine latéral du muscle vaste latéral (*vastus lateralis*) ont été réalisées chez 13 patients atteints de la maladie FSHD. Les informations recueillies sont que l'infiltration graisseuse minime ou très mineure a été observée chez 8/13 participants. Chez ces participants la biopsie a été prise au centre du vaste latéral, à ou légèrement au-dessus ou au-dessous de la cible de référence. Une

quantité suffisante de tissu musculaire a été obtenue chez tous les participants. Cependant, des hématomes symptomatiques ont été observés chez 2/13 patients

Une nouvelle étude présente sous forme d'une histoire naturelle à l'échelle nationale qui fait le bilan sur le FSHD chez l'enfant. Cette étude propose plusieurs tableaux récapitulatifs et en particulier indique une méthode pour mieux identifier et classer les cas cliniques observés.

Dans cette étude des images en IRM musculaire quantitative et des données échographiques pour mieux identifier des biomarqueurs d'imagerie complémentaire de la dystrophie musculaire FacioScapuloHumérale.

Un cas de «triple trouble» chez un patient atteint de la dystrophie musculaire FacioScapuloHumérale. On enregistre un profil clinique FSHD, accompagné d'une neuropathie périphérique et d'une épilepsie myoclonique.

Une nouvelle étude permet de mettre à jour les données sur la relations phénotype-génotype dans la dystrophie musculaire FacioScapuloHumérale de type 1 (**FSHD1). Consulter les tableaux et diagramme dans l'article en référence.**

Un cas nouveau est rapporté dans ce travail avec l'analyse d'un patient FSHD qui présente une myasthénie grave avec positivité des anticorps anti-récepteur Ach. C'est une observation originale dont **l'association fortuite demeure la question d'une possible corrélation** pas si rare que cela apparait à la lumière de cette première découverte.

Dans la pathologie référencée comme la dystrophie musculaire facioscapulohumérale de type 2 il est découvert des duplications en Cis de la **version répétitive de DUX4.** Un **stress oxydatif est révélé** par un modèle iPSC dérivé du patient qui augmente sa dystrophie musculaire facioscapulohumérale en impliquant DUX4.

Le modèle de poisson zèbre transgénique de l'expression erronée de DUX4 révèle un rôle développemental dans la pathogenèse de la FSHD. Cette étude qui introduit l'expression et le suivi de DUX4 dès les premiers stades du développement du poisson zèbre permettent de formuler une hypothèse. Cette hypothèse consiste à proposer que l'expression de DUX4 au cours des stades de développement suffit à induire des phénotypes analogues à la FSHD à l'âge adulte. Les résultats présentés mettent en évidence le rôle développemental de l'expression erronée de DUX4 dans la pathogénie de la FSHD et devraient être pris en compte dans la conception des futurs traitements.

Les biopsies musculaires corrélées aux données obtenues par IRM permettent d'établir une relation entre la pathologie et l'expression du gène cible DUX4 dans la FSHD. Cette étude porte sur des données obtenues par une IRM des muscles des membres inférieurs sur 36 individus FSHD en corrélation avec les images provenant d'une biopsie à l'aiguille d'un muscle accessible en toute sécurité pour comprendre la relation entre les caractéristiques de l'IRM, l'histopathologie, le score et l'expression des gènes de biomarqueurs candidats cibles de la protéine DUX4. Dans ce cadre les gènes des protéines LEUTX, KHDC1L, TRIM43, and PRAMEF2 furent étudiés. De plus il est également intéressant de noter que la diminution de l'expression des gènes MYF5, MYOD, en relation avec la différenciation musculaire dans certains de ces échantillons de FSHD, est similaire à la suppression de ces gènes durant la

différenciation musculaire provoquée par l'expression de DUX4. (Consulter les détails dans l'article en référence).

Une revue qui permet de faire le point sur la pathogenèse et les traitements futurs concernant la pathologie FSHD. C'est un article de synthèse qui se concentre sur la génétique sous-jacente de la FSHD, la compréhension actuelle du mécanisme patho-mécanique et les stratégies de traitement potentielles dans la FSHD. En outre, les progrès récents dans le développement de nouvelles mesures déduites de résultats cliniques ainsi que la définition de **nouveaux biomarqueurs**, essentiels au succès des futurs essais cliniques, y sont passés en revue.

Cette étude porte plus particulièrement sur la communication au sein des couples (le patient avec son conjoint) dans le cadre des pathologies DM1 et FSHD de manière comparative. Ce travail a pour objectif l'étude du rôle des trois facteurs suivants dans les difficultés de communication et de compréhension mutuelle : la communication non verbale lorsqu'il existe une atteinte des muscles du visage ; la cognition sociale lors d'atteinte cognitive dans la DM1; et l'attachement entre les partenaires de l'interaction. Pour cela 3 groupes distincts ont été constitués Groupe 1 : groupe contrôle (15 couples non malades). Groupe 2 : groupe « atteinte cognitive et du visage » (15 couples dans lesquels l'un des partenaires est atteint de DM1). Groupe 3 : groupe « atteinte du visage » (6 couples dans lesquels l'un des partenaires est atteint de FSHD). La conclusion de ce travail donne une piste pouvant **expliquer les difficultés de communication qui existent également parfois plus spécifiquement avec des patients présentant une atteinte des muscles du visage.**

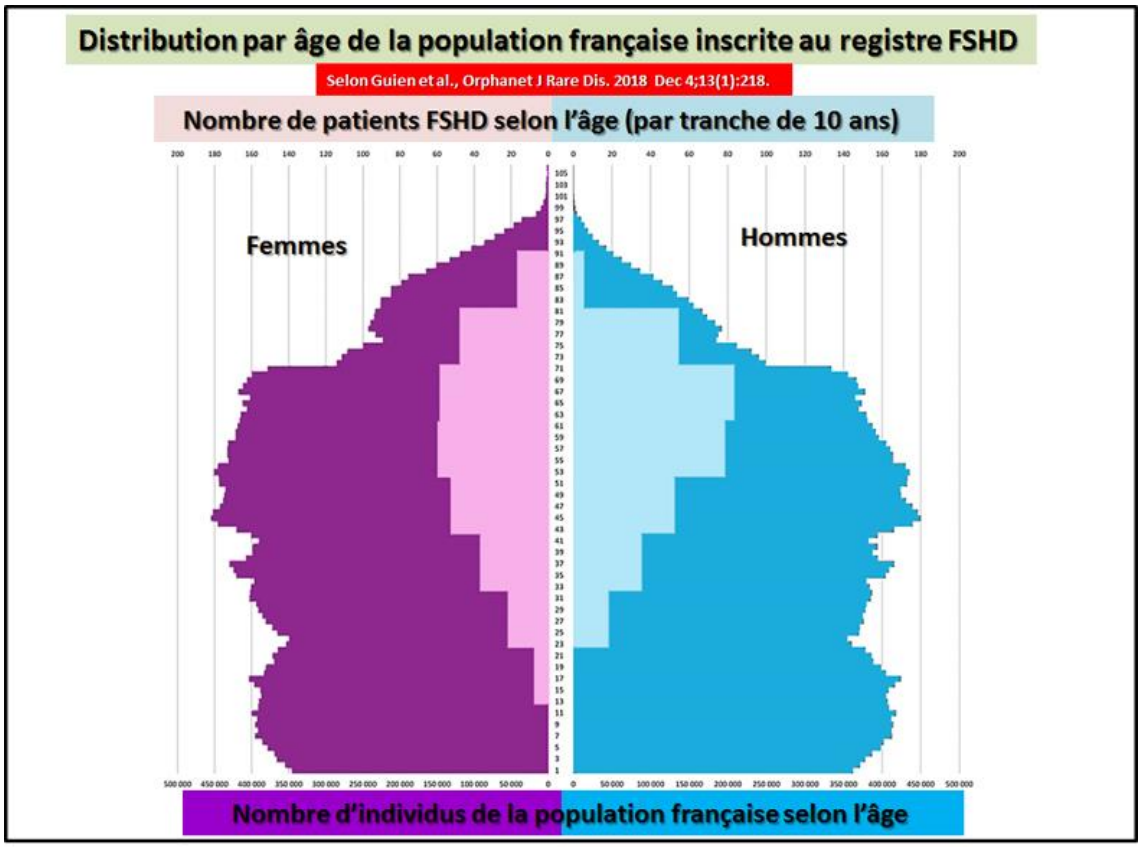
Ce travail explique et illustre la mise en place d'une stratégie utilisant la thérapie génique avec de la follistatine en impliquant un système AAV (=adeno-associated virus serotype 1.Follistatin) **ce qui permet** d'améliorer les résultats fonctionnels chez le modèle de souris de la FSHD (TIC-DUX4 = le modèle animal dit «the tamoxifen-inducible FSHD mouse model called TIC-DUX4).

Une nouvelle étude révèle que la faible expression de DUX4 perturbe la myogenèse par dérégulation de l'expression des gènes myogéniques. Les données ainsi recueillies mettent en évidence des propriétés anti myogénique de DUX4 dans les cellules progénitrices myogéniques humaines et fournissent un exemple de perturbation qui conduit à la régulation à la baisse de MYF5.

Ce travail original rapporte le séquençage d'ARN monocellulaire dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. On y trouve aussi bien l'aspect étiologie que la relation avec le développement.

La protéine Trithorax baptisée Ash1L, qui est une Histone-lysine N-methyltransferase favorise la fusion des myoblastes en activant l'expression de Cdon qui est une molécule d'adhésion cellulaire (Cell adhesion molecule-related/down-regulated by oncogenes). En fait dans ce travail il a été trouvé une exigence conservée au cours de l'évolution pour la protéine Ash1L au cours de la fusion des myoblastes. En combinant des approches pan génomiques avec des tests de gain de fonction et de perte de fonction, il a finalement été identifié que **l'entité Cdon était une cible directe de Ash1L qui était requise pour induire l'activation de la fusion des myoblastes**. Globalement, ces résultats mettent en avant le rôle d'Ash1L en tant que régulateur épigénétique crucial de la fusion des myoblastes.

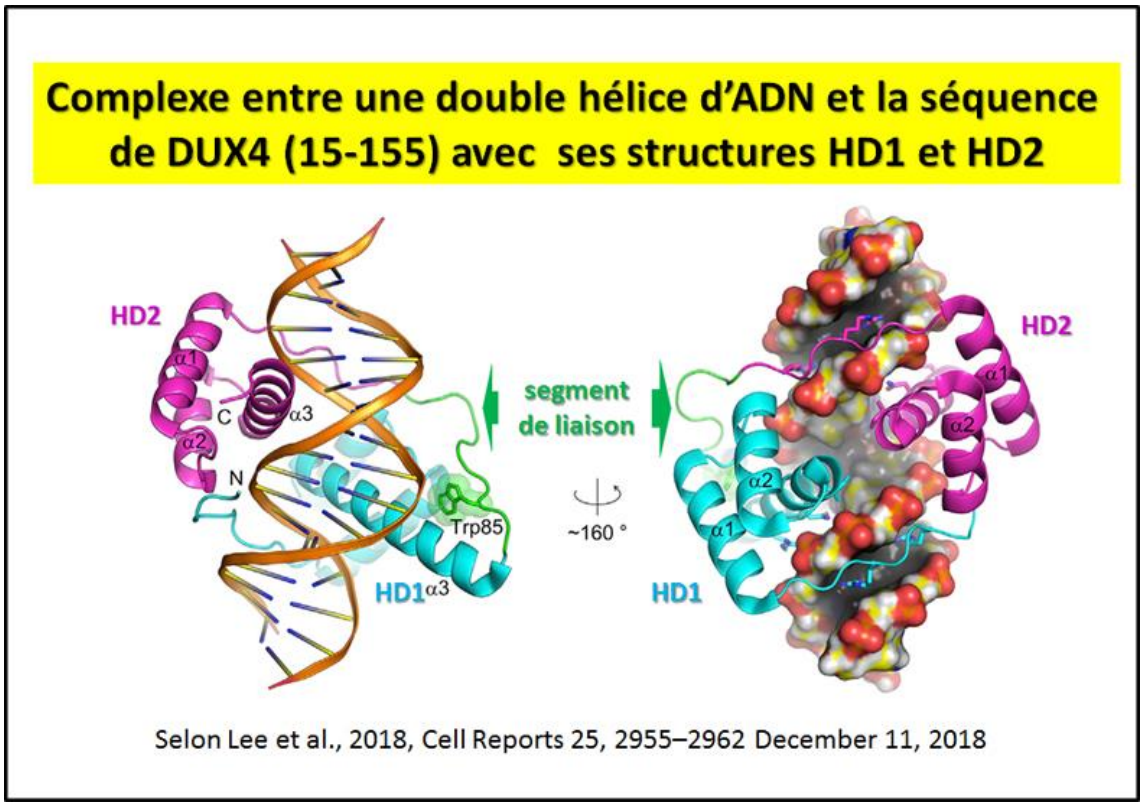
L'analyse transcriptomique dynamique révèle que la suppression dela voie de signalisation PGC1α / ERRα entraîne une myogenèse perturbée dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Dans ce travail on trouve en résumé, la description de manière détaillée les changements de transcription morphologiques qui se produisent au cours de la myogenèse dans la FSHD. Il convient de noter en particulier que cette analyse dynamique des données ont révélé que la suppression de PGC1a conduisait à la répression ERRa dans la FSHD, ce qui contribuait à la perturbation différenciation myogénique et à la formation de myotubes hypotrophiés. De plus, la modulation du PGC1a -ERR ER par des suppléments nutritionnels tels que la Biochanine-A, le Daidzeine ou le Génistéine peut s'avérer une approche thérapeutique traduisible rapidement pour améliorer la condition musculaire et la réparation / régénération chez les patients atteints de FSHD.



Cette revue consiste en un registre national français des patients atteints de dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Un diagramme permet de représenter la distribution selon l'âge des patients FSHD selon le sexe et parmi la distribution de la population française. Ce registre national français des patients atteints de FSHD fait partie d'un effort national visant à développer des bases de données, qui devrait maintenant interagir avec d'autres initiatives pour construire un registre virtuel européen et / ou international de la FSHD pour le bénéfice des patients. Il est accessible à l'adresse suivante: www.fshd.fr et contient diverses informations utiles, des liens et des documents, comprenant une vidéo, qui sont disponibles pour les patients et les professionnels. Un diagramme issu de la publication en référence résume la distribution selon l'âge et le sexe des patients FSHD au sein de la population française.

Dans ce travail il s'agit de tester une possibilité de traiter un patient atteint de FSHD par la technique de l'acupuncture. Cette femme était âgée de 62 ans et a présentée des symptômes

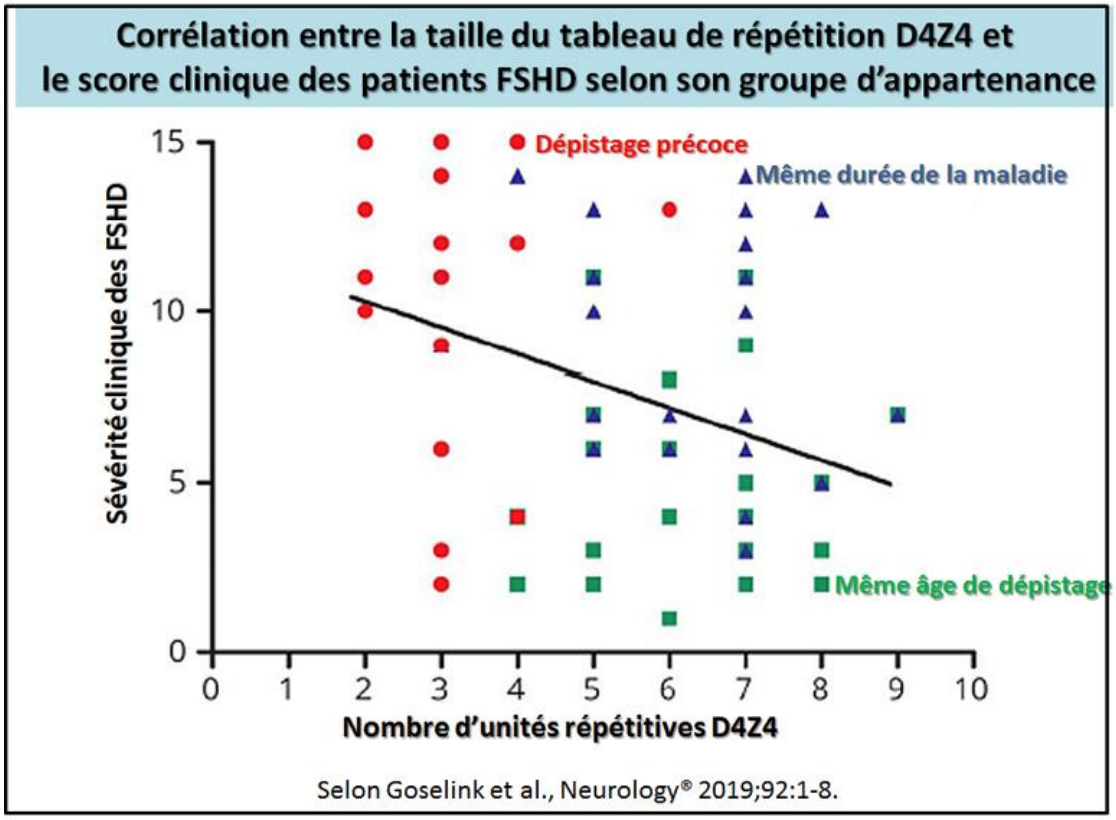
comme une faiblesse dans les yeux, la bouche, les épaules, et le haut des membres inférieurs. Une atrophie musculaire peut se trouver dans plusieurs régions de son corps, y compris son visage, ses épaules, ses bras, sa poitrine et ses membres inférieurs, etc. Son diagnostic de dystrophie musculaire FSHD était établi depuis quelques années et a ensuite été confirmé génétiquement. Après un long traitement pendant environ 10 mois d'acupuncture selon un protocole bien établi, **cette patiente a montré une restauration significative de sa fonction musculaire du visage**. Cependant, l'acupuncture n'a pas amélioré la fonction des autres groupes de muscles. Le mécanisme potentiel que l'acupuncture qui améliore la fonction faciale mais pas celle des muscles doivent être approfondis dans de futures investigations.



Cette nouvelle analyse permet de disposer maintenant d'une structure cristalline du double homéo domaine de la protéine DUX4 qui forme un complexe avec l'ADN. Une illustration donne la présentation du complexe entre une double hélice d'ADN et une séquence de DUX4 (15-155). La structure détaillée avec une résolution de 2 à 12 Angstrom, montre les homéo domaines (HD1 et HD2) de la protéine DUX4, qui possèdent une architecture avec les trois alpha hélice canoniques connectée via un segment de liaison selon un système bien ordonné qui joue un rôle essentiel dans le positionnement des deux domaines en faisant à la fois des contacts protéiques et contacts avec l'ADN. Un schéma, directement issu de l'article en référence, donne sur la partie gauche, la structure globale du double homéo domaine de DUX4 lié à l'ADN. Les structures de DUX4 HD1 et HD2 sont colorés en cyan et en magenta, respectivement, la région intermédiaire comprenant le résidu tryptophane (Trp85) est indiqué en vert. On y trouve les squelettes de l'ADN et les paires de bases sont représentés par des rubans et forment les barreaux d'une échelle, respectivement. Sur la partie droite de l'illustration se trouve la surface moléculaire de l'ADN qui est indiquée en grisé. Les chaînes latérales sont représentées par des bâtons pour les arginines qui s'insèrent profondément dans le sillon mineur et les résidus de l'hélice alpha a3 qui établissent des contacts spécifiques à la séquence dans le sillon principal.

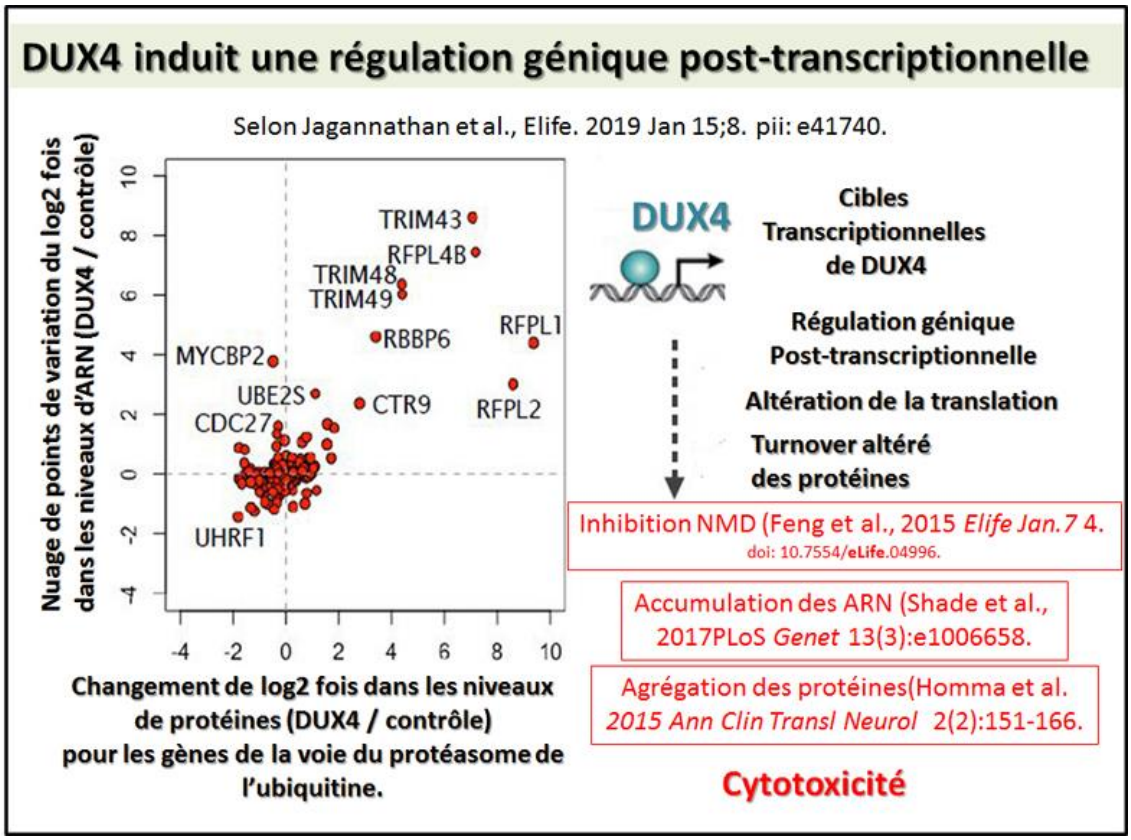
Cette étude rapporte ici, le cas d'un jeune patient adulte montrant des symptômes compatibles avec la FSHD. Cette analyse génétique préliminaire n'a pas clarifié le phénotype, en conséquence il fut donc décidé d'étudier les différents membres de la famille par des approches génétiques et épigénétiques. En conséquence l'analyse a révélé la présence d'u**n variant hétérozygote (c.5150_5151del) dans l'exon 41 de SMCHD1**, chez sa mère et son oncle. Cette variante peut être classé comme pathogène compte tenu des données selon la bioinformatique et des recommandations de l'ACMG. Cependant la pathogénicité de cette altération devra être confirmée par des études futures.

Dans cette revue, différents modèles de cellules souches classées comme iPSC humaines sont répertoriées pour l'étude des maladies orphelines que sont **en particulier certaines dystrophies musculaires**. La conclusion générale de ce travail était que les modèles iPSC spécifiques aux maladies humaines pour les médecins apparaissent comme un outil supplémentaire par rapport aux modèles de maladies actuels dont il faut mieux élucider les mécanismes de la maladie pour les utiliser et développer une intervention thérapeutique. Un tableau général permet avec références de comptabiliser les études déjà engagées avec ces cellules souches iPSC qui sont analysées dans ce document.



Cette étude rapporte une apparition précoce en tant que marqueur de la gravité de la maladie chez la FSHD. Les patients atteints de FSHD à l'apparition précoce ont plus souvent une faiblesse musculaire grave et des caractéristiques systémiques. La gravité de la maladie est supérieure à celle des patients atteints de FSHD classique qui sont appariés pour la durée de la maladie, ce qui suggère que la progression est plus rapide chez les patients présentant un début précoce. Une illustration présente dans ce travail indique une corrélation entre la taille du tableau de répétition D4Z4 et le score clinique des patients selon son groupe d'appartenance. (3 groupes figurent dans ce diagramme Dépistage précoce (cercles rouge); même âge de dépistage (carrés vert) même durée de la maladie (triangles bleu).

Ce travail original du début 2019 porte sur une mise à jour du tableau clinique de la dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD). Il se trouve indiqué dans cette étude, de nombreuses possibilités pour le développement futur de nouveaux médicaments avec des solutions potentielles pour une meilleure approche thérapeutique de cette pathologie.



Cette étude indique les progrès de la protéomique quantitative qui révèle des rôles clés pour la régulation des gènes post-transcriptionnels dans la pathologie moléculaire de la FSHD. Ainsi cette analyse présente l'existence d'une multitude d'ARNm et de protéines qui présentaient des changements d'expression discordants lors de l'expression de DUX4. Cet ensemble de données a révélé une dysrégulation protéomique inattendue, mais non transcriptomique, de diverses voies moléculaires, y compris la fragmentation de l'appareil de Golgi, ainsi que la mise en mémoire tampon transcriptionnelle étendue des gènes de réponse au stress. Les composants clés des mécanismes de dégradation de l'ARN, y compris UPF1, UPF3B et XRN1, présentaient des taux de protéine inhibés, mais non d'ARNm, expliquant la formation d'ARN aberrants qui caractérisent les cellules exprimant DUX4. Ces résultats constituent une ressource pour la communauté FSHD et illustrent l'importance des processus post-transcriptionnels pour la pathologie induite par DUX4. Une illustration provenant directement de l'article en référence indique que DUX4 induit une régulation génique post-transcriptionnelle.

En 2019, ce document traite de la protéine SMCHD1 qui est impliqué dans la méthylation de novo du microsatellite D4Z4 **codant pour DUX4.** (Plusieurs schémas explicatifs sont à consulter dans l'article en référence).

Dans cette étude, en utilisant une valeur de douleur unique (EVA), une augmentation de la douleur a été rapportée chez les adultes MD (patients atteints d'une dystrophie musculaire, DMD, LGMD, FSHD) par rapport à des patients contrôles sains (CTRL), sans différence

claire entre les différents groupes de DM, suggérant que la douleur est symptomatique du DM. L'utilisation de l'approche de la carte corporelle généralisée, et dans une plus grande mesure encore, de l'approche de la carte corporelle localisée, a permis d'identifier des zones spécifiques de douleur fréquente pertinentes pour chaque condition. Ces résultats indiquent que si l'approche généralisée couramment utilisée peut être utilisée pour identifier de larges régions anatomiques, l'approche localisée fournit une compréhension plus complète de la douleur, reflétant l'évaluation clinique, et devrait être utilisée dans les recherches futures.

Ce rapport présente la relation **entre l'inflammation musculaire** et **le remplacement de la graisse évaluée** dans un muscle en utilisant la technique de l'IRM pour étudier l'évolution de la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Ainsi avec une analyse IRM, il est possible de quantifier le degré d'hyperintensité (STIR = short TI inversion recovery) dans les muscles que l'on identifie sous la forme de muscles (STIR+). En conclusion il est démontré que les muscles avec STIR+ indiquent présence d'une inflammation, ce qui conduit à une progression plus rapide du remplacement par de la graisse que les muscles STIR-.

Ce travail fait le point sur les effets de la faiblesse des muscles orofaciaux aussi bien sur la déglutition que sur l'élocution chez les patients atteints de FSHD. La résistance à la compression des joues est la mesure IOPI la plus sensible pour la faiblesse orofaciale chez le patient FSHD. La faiblesse orofaciale contribue à la dysphagie et aux difficultés de communication chez les patients FSHD. Une plus grande endurance des muscles orofaciaux est alors à associer avec un risque moindre de dysphagie ou de problèmes d'élocution. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour poursuivre le **la recherche détaillée sur le type de schéma d'atteinte des muscles faciaux dans la FSHD et pour fournir de nouvelles connaissances pour une amélioration de l'orthophonie.**

Dans cette étude le développement d'une analyse dite « workflow» de la méthylation pour la détection optique de profils de méthylation fluorescents le long de molécules d'ADN chromosomique est abordé d'une manière simple et originale. En combinaison avec la technologie de cartographie du génome proposée par «BioNano Genomics», ces profils fournissent une carte hybride du génome à la fois génétique et épigénétique composée de molécules d'ADN couvrant des centaines de paires de kilobases (kbp). La méthode fournit des modèles de méthylation génomique à l'échelle du kbp comparables au séquençage du bisulfite du génome entier (WGBS) le long des gènes et des éléments régulateurs. Ces longues lectures de molécule unique permettent d'appeler les variations de méthylation et d'analyser les grandes aberrations structurelles telles que les réseaux de macrosatellites pathogènes non accessibles au séquençage à cellule unique de deuxième génération. **La méthode est appliquée ici pour étudier la dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD**), enregistrant simultanément l'haplotype, le nombre de copies et le statut de méthylation du locus **hautement répétitif associé à la maladie sur le chromosome 4q**.

On va trouver dans ce travail une mise à jour des corrélations génotype-phénotype dans le cas de la FSHD. En particulier dans la Fig. 1 de l'article en référence un tableau résume les **diverses variation de la gravité et de la pénétrance de la maladie en fonction de facteurs génétiques et épigénétiques.**

La pathologie FSHD est actuellement référencée comme étant **le troisième plus trouble dégénératif génétique commun des muscles squelettiques** sans schéma spécifique dans tous les cas de personnes touchées. À l'heure actuelle, il n'y a pas de remède contre la maladie mais de nombreux traitements sont proposés aux patients. Des stratégies sont disponibles pour

améliorer la qualité de la vie et prévenir une dégénérescence ultérieure de cette pathologie qui affecte divers groupes musculaires bien spécifiques. Le présent article vise à donner un aperçu des stratégies de gestion pour les patients atteints de FSHD, y compris dans le cadre de leur mode de vie que dans l'éventail de stratégie disponible pour une intervention médicale la plus efficace possible.

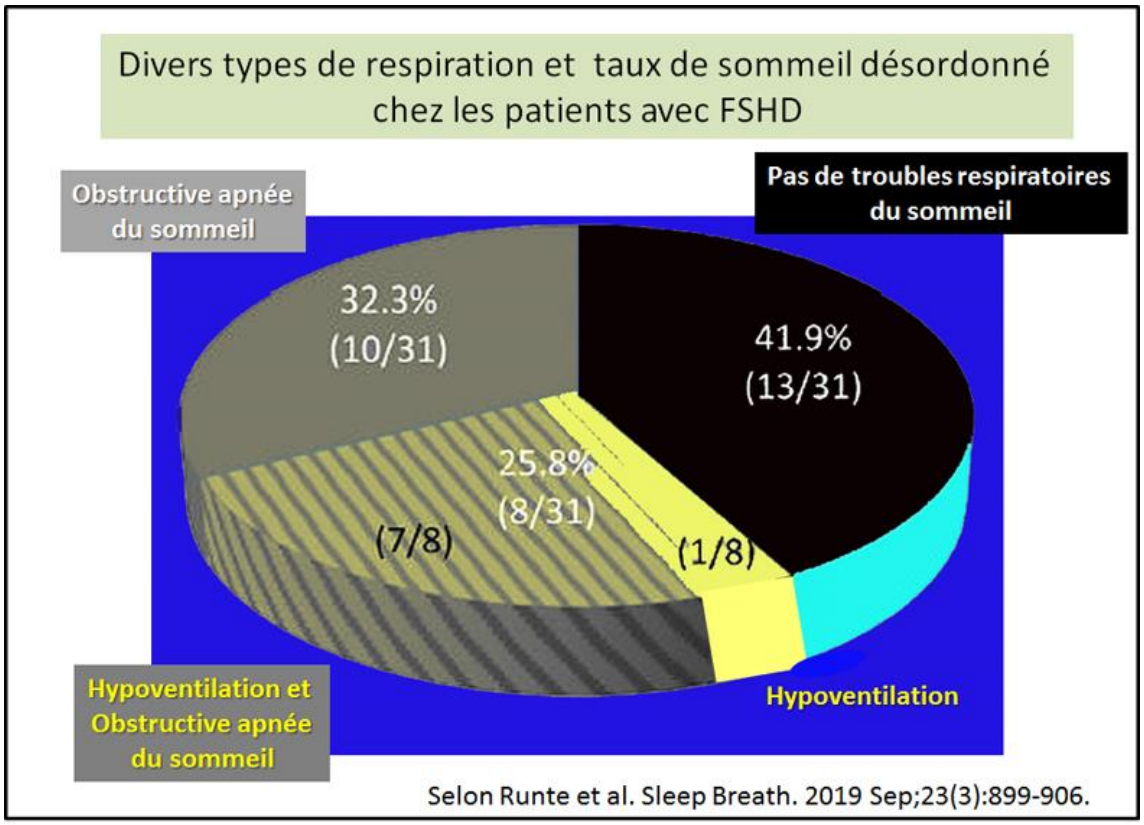
Le diagnostic moléculaire de la dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD) est analysé en utilisant la technologie traditionnelle et testé à l'époque de la NGS (=Next Generation Sequencing). La conclusion de ce travail est que même si l'introduction de la technologie NGS dans le domaine clinique permet d'améliorer la détection des troubles moléculaires de nombreux gènes permettant de tester plusieurs gènes en une seule étape, malheureusement, la **technique NGS n'est toujours pas adapté pour caractériser des séquences répétitives de l'ADN**.

Un phénotype qui peut prédire l'évolution clinique de la dystrophie musculaire facioscapolohumérale. Les résultats présentés dans ce travail indiquent que **sur 642 patients FSHD1 étudiés**, il y en a 68,1% (Groupe 1) qui ont été rapporté avec des faiblesses du visage et des épaules, tandis que seulement **24,1% (Groupe 2) ont été signalé une faiblesse des épaules sans déficience faciale**. Le phénotype du groupe 2 était donc plus doux, avec un âge moyen au début plus élevé (p <0,0001) et une incapacité motrice moins grave. Ces patients avec différents phénotypes FSHD peuvent ainsi présenter des différentes au cours de l'évolution de la maladie.

Cette revue originale est une mise à jour des données sur les examens pédiatriques concernant plus particulièrement la **dystrophie musculaire facioscapulohumérale.**

Il apparait évident selon ce travail que les pathologies telles FSHD1 et FSHD2 ne forment qu'un continuum de maladies. Une telle étude porte sur 103 patients dont 54 hommes et 49 femmes. Parmi eux, il a été identifié 64 patients atteints du type de pathologie référencée FSHD1 et 20 patients atteints du type FSHD2. Sept patients avaient des caractéristiques génétiques et épigénétiques des 2 types FSHD1 et FSHD2, portant tous des répétitions D4Z4 de 9 à 10 unités et ayant comme agent pathogène une forme variante de la protéine SMCHD1. Cela est également commenté dans un travail qui indique que pour les types de pathologies FSHD1 ou FSHD2, la réponse est en fait qu'il ne s'agit uniquement que d'un type de pathologie la FSHD.

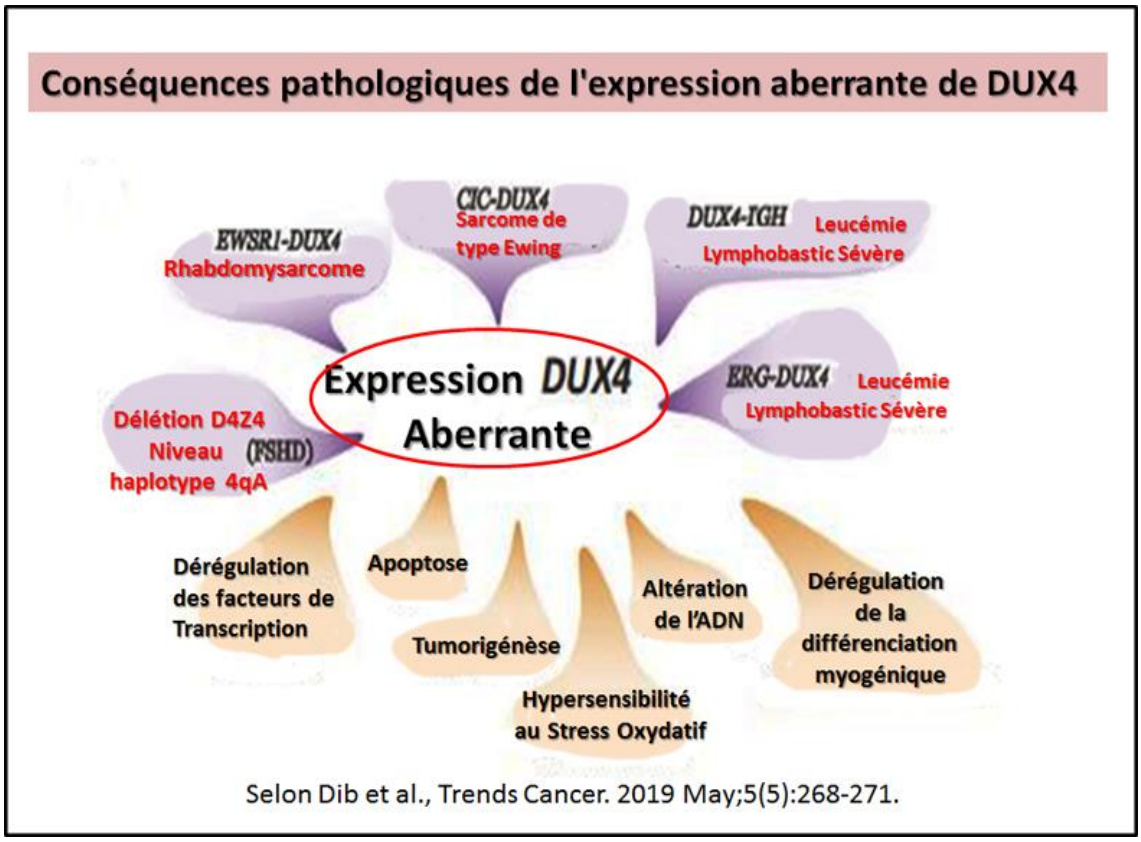
Cette nouvelle analyse porte plus particulièrement sur la génétique et l'épigénétique de la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Consulter les nombreuses illustrations en couleur pour mieux décrire la situation. Puis, on va dans cet article, donner les principales clefs pour mieux décrypter la complexité des sous-élastomères 4q et 10q par analyse fine moléculaire chez des individus en bonne santé et des patients atteints de dystrophie facioscapulohumérale



Il est question plus spécifiquement dans cette étude des troubles respiratoires liés au sommeil dans la dystrophie facioscapulohumérale. Un diagramme en camembert permet de répertorier les divers types de respiration et le taux de sommeil désordonné chez les patients avec FSHD. Avec l'OSA (= obstructive apnée du sommeil), et l'hypoventilation ce qui a coïncidé pour 7 patients, c'est-à-dire tous sauf un des patients avec hypoventilation nocturne qui avait également une OSA. Le pourcentage respectif est indiqué dans l'illustration ci-contre directement issue de l'article en référence.

Ce rapport permet de mieux déterminer la lésion myocardique subclinique chez des patients atteints de dystrophie musculaire facioscapulohumérale de type 1 et de définir la fraction d'éjection préservée selon une évaluation par résonance magnétique cardiovasculaire. En effet les patients atteints de FSHD1 et révélant une fraction d'éjection ventriculaire gauche conservée présentent des lésions myocardiques focales et diffuses. Des essais multicentriques longitudinaux sont alors nécessaires pour définir l'impact des modifications du myocarde ainsi que la relation entre lésion du myocarde et arythmies pour établir avec soin un pronostic à long terme et définir la meilleure prise de décision thérapeutique.

Dans ce récent travail, la répression du gène cible PAX7 est présenté comme un biomarqueur de la FSHD bien supérieur au processus d'activation du gène cible de DUX4, qui s'associe à la gravité pathologique et identifie la FSHD au niveau d'une unique cellule. Ainsi pour faciliter l'évaluation des biomarqueurs susceptible d'être validés, cette étude procure un outil simple permettant de générer des valeurs de biomarqueurs. à partir d'une matrice de données d'expression normalisée. En résumé, la répression du gène cible PAX7 dans la FSHD est en corrélation avec la gravité de la maladie, indépendamment de l'expression du gène cible DUX4. Au niveau de cellules uniques, **la répression du gène cible PAX7 peut efficacement discriminer les cellules FSHD**, même quand aucun gène cible DUX4 n'est détectable.



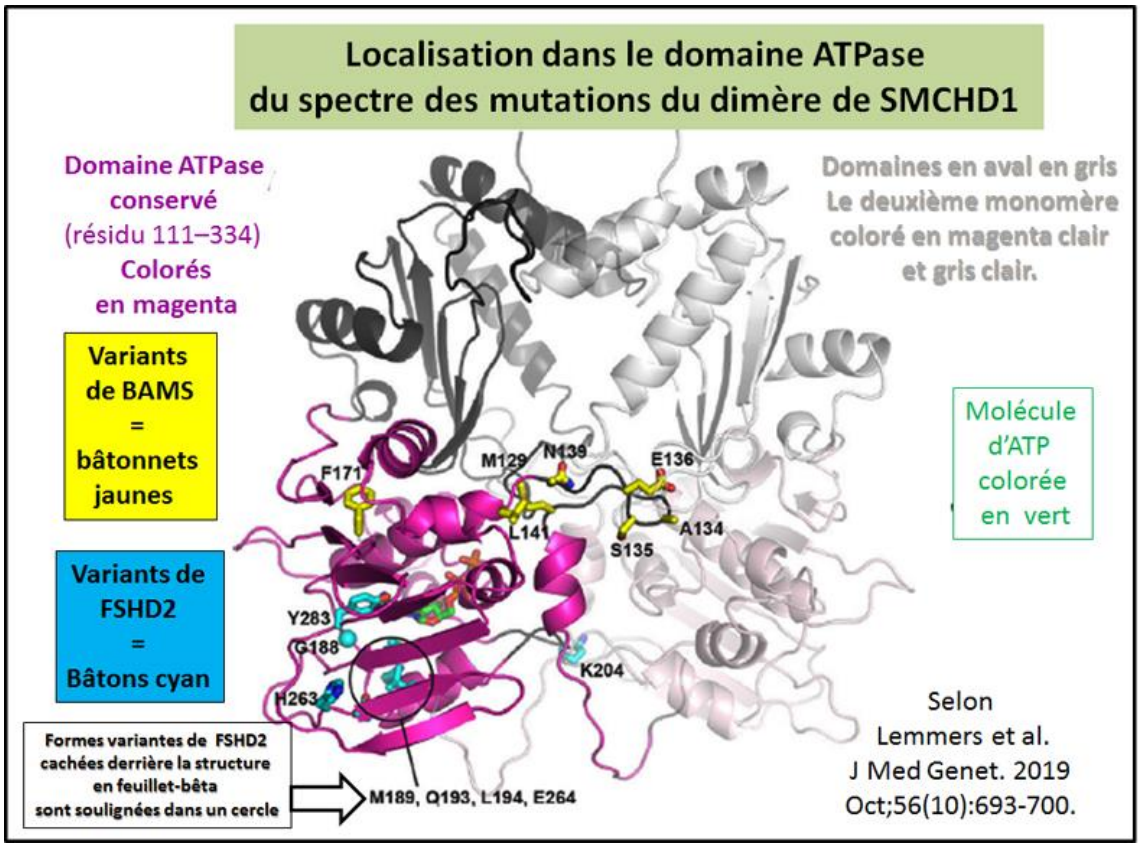
On va mieux définir dans cet article l'architecture de la chromatine au niveau du locus 4q-D4Z4 régule la transcription des gènes atrophiques musculaires dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Un schéma indique que la méthylation de la zone D4Z4 permet de réduire l'expression de certains gènes tandis que dans la situation d'hypométhylation de la zone D4Z4 il y aura alors perte de contact de cette zone et régulation de certains gènes atrophiques. L'article original présente ainsi un **modèle de régulation à médiation 4q-D4Z4 de la transcription de gènes atrophiques** le locus 4q-D4Z4 interagit avec un sous-ensemble de gènes atrophiques, organisant leur chromatine et en conservant leur transcription dans des cellules musculaires dans le cas d'un sujet en bonne santé. Pour le patient FSHD1 au niveau des cellules musculaires des patients, le réseau 4q-D4Z4 qui est supprimé et hypométhylé entraîne une insuffisance de l'interaction impliquant D4Z4 ce qui va conduire à un basculement de la chromatine vers un état actif, ce qui entraîne à son tour une **régulation positive de la transcription des gènes atrophiques**.

Toujours en 2019, les conséquences pathologiques de l'expression aberrante de DUX4 incluent la transcription la dérégulation de divers facteurs en corrélation avec l'apoptose, la leucémogenèse, le stress oxydatif, les dommages à l'ADN et la dérégulation de la myogenèse. Cette revue indique donc diverses expressions pathologiques de DUX4 et pointant particulièrement sur les causes et conséquences en terme de cancer. Consulter en particulier la partie D de la figure 1 de l'article en référence, dont une version traduite en français figure ci-contre.

Des inhibiteurs chimiques de p38 suppriment l'expression de DUX4 dans des modèles cellulaires et animaux de dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Dans ce travail un tableau récapitule ces inhibiteurs (voir table 1). Il y est indiqué la puissance des inhibiteurs

dans la différenciation des cultures de cellules musculaires FSHD1 et FHD2. On y comptabilise 17 types d'inhibiteurs différents. (Voir l'article en référence).

Cet article présente une conception personnalisée **du test ARNscope** (=RNA scope)qui permet de détecter l'ARNm de DUX4 surexprimé dans des cellules HEK293 transfectées et l'ARN DUX4 endogène dans les myotubes dérivés de patients atteints de FSHD. Le test RNAscope est une technique hautement sensible pour suivre les réductions d'ARNm DUX4 après traitement avec un agent thérapeutique spécifique le microARN mi405, ce qui suggère que les tests d'expression de DUX4 en utilisant la **technique originale dite de l'ARNscope** pourraient être développés comme une mesure de résultat prospective dans les essais thérapeutiques. Cette étude pourrait préparer le terrain pour l'optimisation et le développement d'un nouveau test de diagnostic moléculaire rapide basé sur l'ARN ISH pour les futures utilisations cliniques dans le domaine de la FSHD. Cette étape représente donc une méthode originale basée sur l'hybridation in situ dite **ARNscope** pour détecter l'expression de l'ARN DUX4 in vitro.



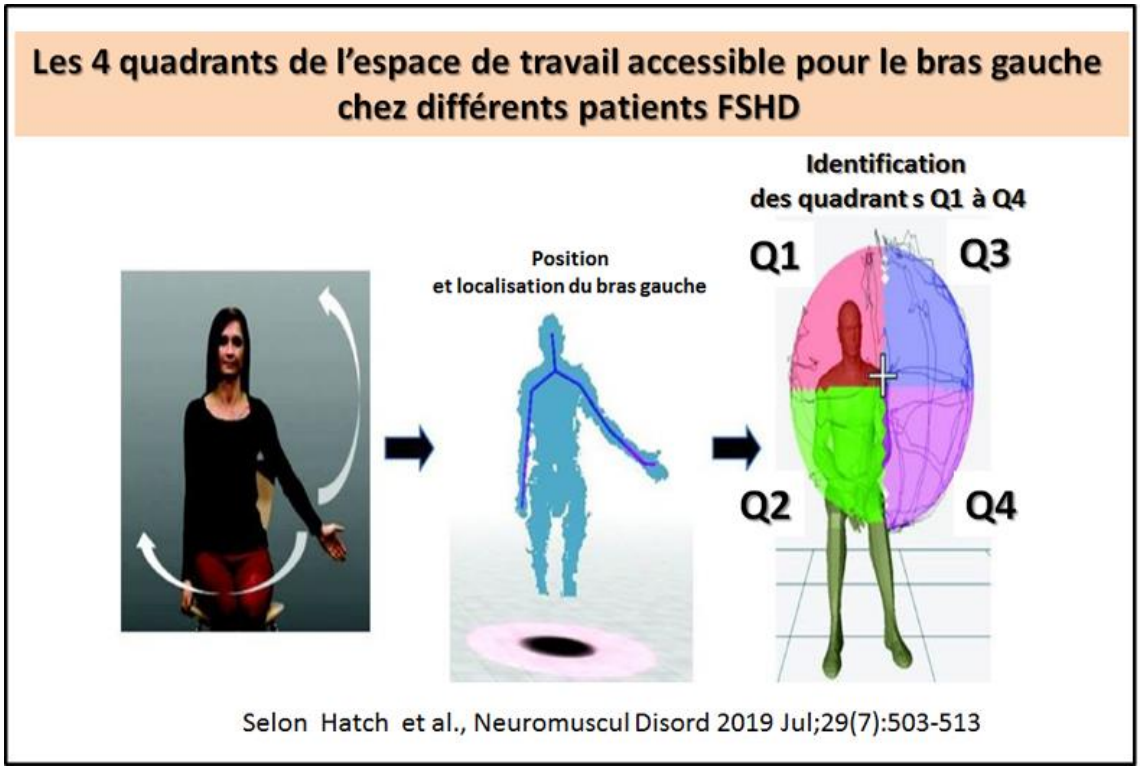
Dans ce travail de mise à jour le spectre des mutations sur la protéine baptisée SMCHD1 qui est impliquée dans l'évolution de la dystrophie musculaire facioscapulohumérale de type 2 (FSHD2) et du syndrome de Bosma arhinia microphthalmia (BAMS) est clairement décrit. Les récentes données révèlent la localisation spécifique des formes variantes responsables de ces types de pathologies au niveau du domaine ATPase. Dans ce travail on trouve une représentation de la vue d'ensemble du dimère SMCHD1 avec le domaine ATPase conservé (résidu 111–334) **colorés en magenta** et les domaines en aval en gris. Le deuxième monomère coloré en magenta clair et gris clair. Les résidus identifié comme des variantes de la forme FSHD2 se situent dans le domaine ATPase (D150H, G188R, M189V, Q193P, L194F, K204E, H263D, E264K et Y283C) sont représentés sur des bâtons cyan, les formes

variantes de BAMS sont (M129K / R, A134S, 135 C / N / I, E136G / D, N139H, L141F et F171V) et sont indiquées avec des bâtonnets jaunes et la molécule d'ATP est en vert. La plupart des variantes de BAMS sont situées à l'interface du dimère, alors que les formes variantes de FSHD2 sont principalement situées autour de la poche de localisation de l'ATP. Les formes variantes de FSHD2 cachées derrière la structure en feuillet-bêta sont soulignées dans un cercle. Cette illustration légendée est présentée ci-contre.

Cette analyse détaillée porte sur la synergie des muscles de l'épaule superficielle dans la dystrophie facioscapulohumérale lors de tâches d'élévation humérale.

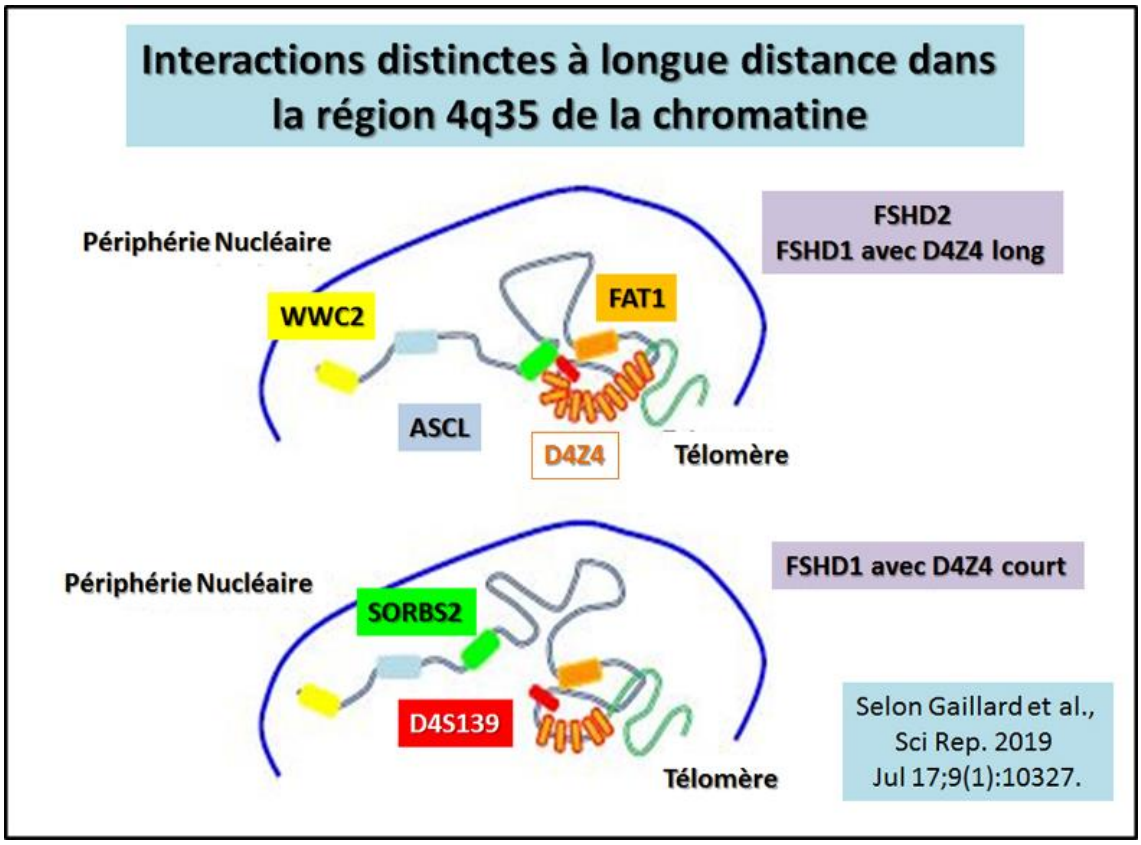
Il est rapporté dans cette étude les bénéfices des xénogreffes musculaires qui reproduisent les principales caractéristiques moléculaires de la dystrophie musculaire facioscapulohumérale.

Cette étude permet de dresser un bilan sur la qualité de vie des adultes atteints de diverses dystrophies musculaires en comparant des dystrophies musculaires comme la DMD et la FSHD.



Dans ce travail il est question d'évaluer dans une étude longitudinale de l'espace de travail accessible des membres supérieurs dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Dans cette étude, l'évolution de l'espace de travail accessible a été suivie pendant cinq ans chez 18 sujets FSHD. Les résultats montrent une baisse de -1,63% / an au total avec un espace de travail accessible (p = 0,144); dont la baisse la plus notable existe pour les quadrants au-dessus de l'épaule (Q3) latéro-supérieur: -9,5% / an, (p <0,001) et Q1 médian supérieur: -6,8% / an, (p = 0,063) sans changement significatif dans les quadrants inférieurs (Q2, Q4). Une illustration directement issue de l'article en référence permet de montrer un exemple de capture de mouvement des membres supérieurs (et ainsi de définir ce que l'on considère comme un espace de travail accessible) du bras gauche, dans ce cas. En fait l'e exemple montre la position réelle du corps du participant et les mouvements de bras pour lesquels des enregistrements d'espace de travail accessibles sont possible. Ainsi une vue générale du suivi

squelettique du capteur Kinect du mouvement des membres supérieurs permet de définir selon un graphique 3D le mouvement du bras et la reconstruction de l'espace de travail accessible à partir d'enregistrements de capteurs cinétiques, et cela selon une localisation spatiale identifiée dans l'espace défini par les 4 quadrants différents (Q1 à Q4)



Il est par ailleurs envisager de réévaluer l'organisation de la chromatine au niveau du locus 4q35 dans une analyse qui permet de mieux révéler des interactions à longues distances chez les patients affecté par une dystrophie de type Facio-Scapulo-Humérale. Comme le montre l'illustration issue de l'article en référence, dans un cas de pathologie FSHD, il y a des interactions distinctes à longue distance dans la région 4q35 de la chromatine en comparaison avec la situation trouvée chez les témoins. Une quantification de la colocalisation et de la distribution nucléaire selon le dosage 3D de l'ADN, au niveau du locus 4q35, et du nombre de répétitions D4Z4, permet de signaler la fréquence d'association entre la région D4S139 (en rouge) et de la région FAT1, SORBS2, ASCL1 ou région WWC2 (orange, vert, bleu, jaune; respectivement) dans les fibroblastes primaires de donneurs sains, ou les patients de types FSHD1 ou FSHD2.

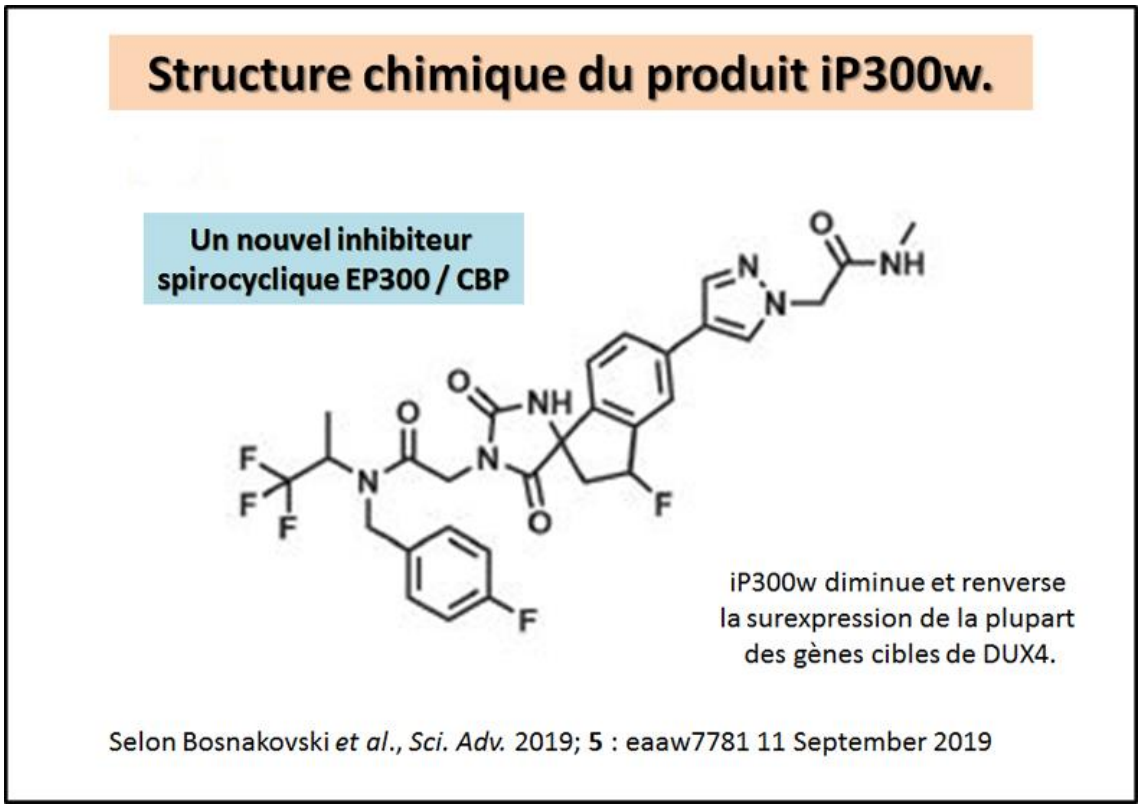
Dans ce récent travail il est examiné 60 patients diagnostiqués pour la pathologie de Duchenne (DMD), la Dystrophie Facioscapulohumeral (FSHD) et la dystrophie musculaire des ceintures (LGMD). En utilisant une séquence d'allocation aléatoire générée par ordinateur, nous avons stratifié les patients dans un rapport 2: 1: 1 rapport (DMD: FSHD: LGMD) à l'un des deux groupes de traitement: FLAVOMEGA continu, et placebo continu. Sur les 29 patients inclus, seuls 24 ont achevé l'étape finale de l'étude : 15 étaient des patients identifiés FLAVOMEGA, et 14 avec placebo. Les résultats sont : le traitement FLAVOMEGA a été bien toléré sans évènement indésirable rapporté. Les différences de traitement significatives dans le changement par rapport au test de marche en 6 minutes (6MWD; critère d'efficacité secondaire) (p = 0,033) et avec pour le genou dit en prolongation

iso cinétique (p = 0,039) (i.e; critère principal d'évaluation de l'efficacité) ont été observées chez les patients LGMD et les sujets FSHD. Les taux sériques de CK (critère d'efficacité secondaire) ont diminué dans tous les cas. Pour les groupes traités par FLAVOMEGA il existe une différence significative chez les sujets atteints de DMD (p = 0,039). Pour conclure cette étude comparative donne, bien que le nombre de patients soit petit et l'éventail de maladies relativement large, il est établi que la gravité de ces pathologies parmi les patients a réduit la signification statistique de l'évolution de ces diverses dystrophies. Ainsi il existe bien selon cette étude, un profil optimal de sécurité et de tolérabilité pour ce composé, FLAVOMEGA montrant de précieuses données sur l'efficacité en traitement primaire avec des impacts finaux secondaires favorables.

Cette analyse représente une étude pilote sur la réactivité de l'analyse du mouvement au cours du l'évolution de la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Chaque personne cliniquement affecté subit un suivi instrumenté (iTUG) à chaque visite, qui consiste à utiliser 6 capteurs inertiels sur le muscle soumis à tester. Il est ainsi déterminé une pente de progression mensuelle moyenne qui permet d'évaluer les paramètres de mouvement temporel et spatial à l'aide d'un modèle linéaire à effets mixtes comme cela est décrit en détail dans l'article en référence. Des test supplémentaires sont cependant requis pour valider cette méthode.

Dans cet article on trouve l'analyse de la Dyskinésie scapulaire dans la dystrophie myotonique de type 1 (DM1) avec en particulier les caractéristiques cliniques et les investigations génétiques en parallèle avec une analyse comparée avec **la forme de type 1 de la FSHD**.

Une nouvelle méthode est proposée dans cette étude et cela consiste à effectuer une cartographie optique monomoléculaire ce qui va permettre une mesure quantitative des répétitions D4Z4 dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD).



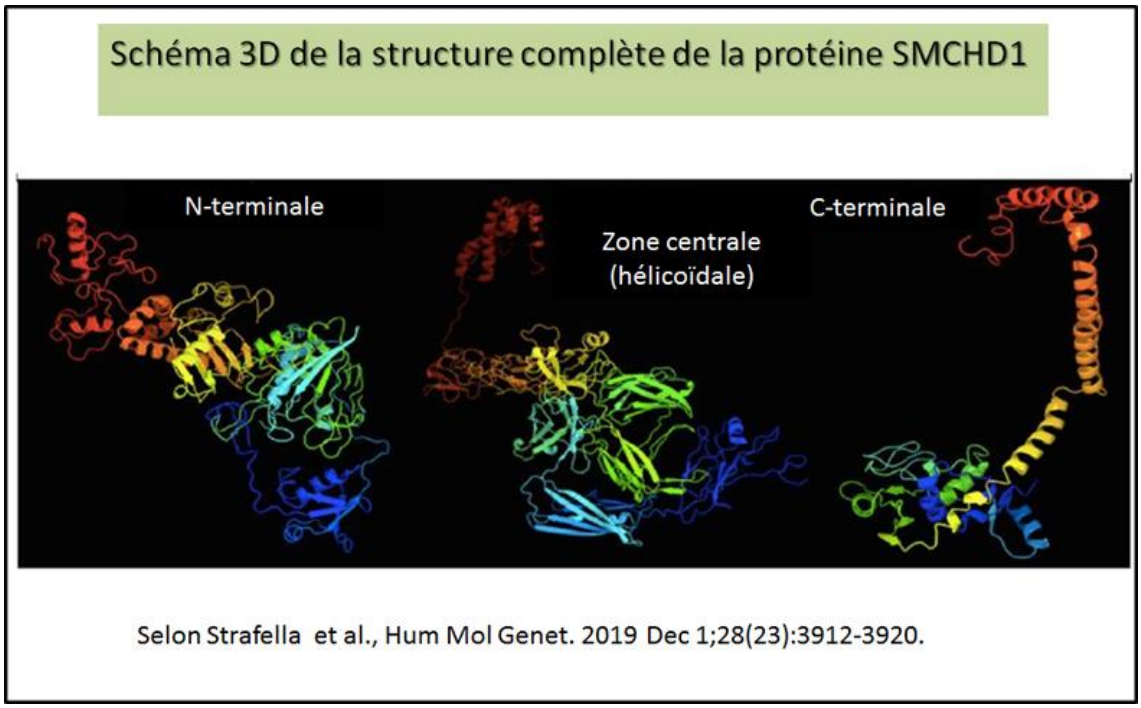
Un nouveau type de protocole est décrit dans cette étude sous le sigle de «**ReSolve**». Cela consiste en un essai d'une préparation visant à la résolution des obstacles au développement de médicaments dans le cas de la pathologie FSHD. Un protocole est ainsi proposé en réponse à une vaste étude prospective multicentrique internationale.

Cette étude reflète l'avancée sur les recherche pour obtenir un nouvel inhibiteur de la protéine P300 qui **inhibe** l'**hyper acétylation globale de l'histone H3 médiée par DUX4**, l'expression du gène cible et la mort cellulaire. La formule chimique de cet inhibiteur est présentée ci-contre selon les informations de l'article en référence.

Voici un article qui traite plus particulièrement des faiblesses des muscles respiratoires dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale (**FSHD**).

Une nouvelle étude indique que le développement de la myasthénie chez un patient atteint de FSHD (dystrophie musculaire facioscapulohumérale) permet de rapport er ce cas particulier et de faire par la même occasion une revue de la littérature.

Dans ce travail de revue il est question des résultats portant sur les propriétés de mesure et de l'utilité de ces mesures physiques basées sur les performances du fonctionnement physique chez les individus atteints de dystrophie facioscapulohumérale . Cette revue systématique fiat la synthèse de preuves accumulées jusqu'à nos jours. Les résultats sur la qualité méthodologique des études de mesure ont été évaluées à l'aide des normes consensuelles pour la liste de contrôle des instruments de mesure de la santé (COSMIN). Parmi les 12 mesures de résultats identifiées, quatre nécessitaient du matériel de haute technologie. Seuls trois étaient spécifiques à la FSHD. Le score clinique de FSH présentait des preuves positives de qualité «modérée» pour la fiabilité. Les mesures restantes avaient des preuves de qualité «faibles» à «très faibles» soutenant des propriétés de fiabilité, de validité, de réactivité et d'erreur de mesure. Les études identifiées ont eu tendance à tendre vers un faible recrutement chez les individus d'âge moyen et ambulants, rendant les résultats difficiles à généraliser tout au long de la vie et des niveaux de gravité. **Il existe peu de données probantes à l'appui de l'utilisation de mesures des résultats** chez les personnes atteintes de dystrophie facioscapulohumérale.



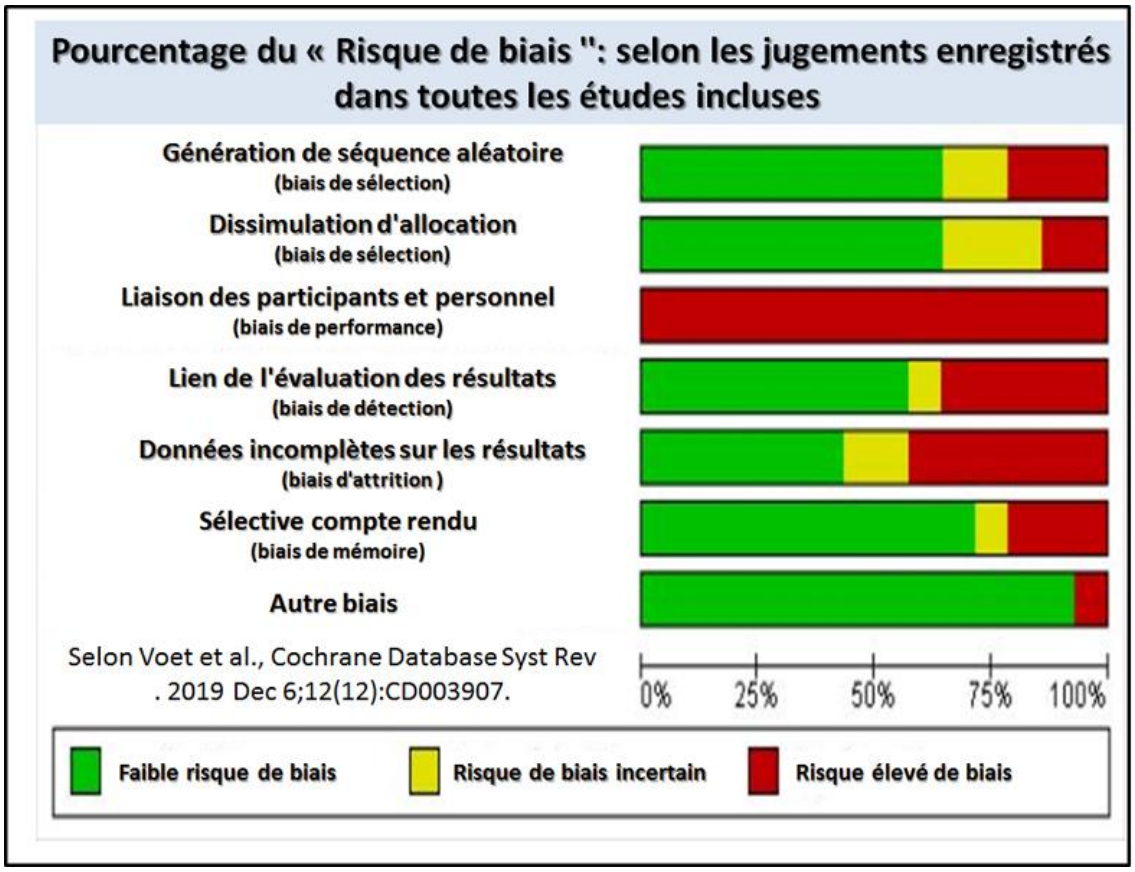
Ce nouvel article fait le point sur l'existence d'une relative variabilité du gène SMCHD1 chez les patients atteints de FSHD : preuve de nouvelles mutations. Il est intéressant de noter que 7 variants pathogènes / probables pathogènes qui ont été identifiés chez des patients porteurs d'un fragment D4Z4 limité ou normal, à savoir c182_183dupGT (p.Q62Vfs * 48), c.2129dupC (p.A711Cfs * 11), c.3469G> T (p.G1157 *), c.5150_5151delAA (p.K1717Rfs * 16) et c.1131 + 2_1131 + 5delTAAG, c.3010A> T (p.K1004 *), c.853G> C (p.G285R). On prévoyait que tous perturberaient la structure et la conformation de SMCHD1, entraînant ainsi la perte des domaines essentiels de la GHKL-ATPase et de la SMC. Ces résultats sont cohérents avec la symptomatologie FSHD et le score de sévérité clinique (CSS) des patients. En outre, 5 versions variantes (c. * 1376A> C, rs7238459 ; c. * 1579G> A, rs559994; c. * 1397A> G, rs150573037; c. * 1631C> T, rs193227855; c. * 1889G> C. Rs149259359) ont été identifiés dans la région 3'UTR de SMCHD1, suggérant un possible effet régulateur dépendant du miARN sur les voies associées à la FSHD. La présente étude souligne l'utilité clinique des plateformes de séquençage de nouvelle génération (NGS) pour le diagnostic moléculaire de la FSHD et l'importance d'intégrer les résultats moléculaires et les données cliniques afin d'améliorer la précision des corrélations génotype-phénotype. Une illustration permet de mieux concevoir l'organisation architecturale de l'ensemble de la structure de la SMCHD1 avec sa partie N-terminale sa zone centrale et son extrémité C-terminale comme cela est présenté ci-contre (Illustration issue directement de l'article en référence).

Ce nouvel article prolonge les travaux des même auteurs en indiquant que des transcriptions répétées induites par DUX4 de HSATII provoquent des foyers d'ARN bloqués en une double boucle intranucléaire dans des modèles de cellules humaines provenant de patients atteints de FSHD. En conclusion dans ce travail, il apparait en fait que l'inhibition induite par des transcrits pour HSATII va appauvrir les agrégats de ribonucléoprotéines intranucléaires induits par DUX4 et cela va contribuer à diminuer la mort cellulaire normalement induite par DUX4. Cela suggère que les **foyers d'ARN bloqués formés via HSATII contribuent à la toxicité de DUX4**.

Ce travail rapporte des informations sur le suivi de la fonte musculaire et de l'impact de la maladie chez le patient atteint de la dystrophie musculaire facioscapulohumérale au moyen d'une imagerie longitudinale qualitative originale. Le but de cette étude était en fait d'évaluer la progression de la maladie FSHD à l'aide de tests d'imagerie par résonance, axée sur l'évolution des lésions hyper-intenses identifiées lors de la récupération par inversion à court terme (STIR +), supposées être des marqueurs d'une lésion musculaire active. Cette étude confirme que les lésions STIR + représentent des biomarqueurs pronostiques dans la FSHD et contribuent à définir son histoire naturelle radiologique en fournissant des informations utiles pour la conception d'essais cliniques. Compte tenu de l'implication particulière muscle par muscle dans la FSHD**, l'IRM représente un outil précieux** pour explorer les modalités et le taux de progression de la maladie.

Le facteur de transcription DUX4 est brièvement exprimé dans l'embryon au stade de clivage précoce, où il induit une vague précoce de transcription génique zygotique, alors que sa mauvaise expression dans le muscle squelettique provoque la dystrophie musculaire, la dystrophie facioscapulohumérale (FSHD). Les résultats présentés dans cet article démontrent que DUX4 induit l'expression des variants d'histone H3.X et H3.Y. Il a été utilisé une lignée cellulaire myoblastique avec DUX4 inductible par la doxycycline pour montrer que ces variants d'histone sont incorporés dans tout le corps des gènes induits par DUX4. Après une brève impulsion de DUX4, ces histones contribuent à une plus grande perte de résistance et à une réactivation accrue de l'expression du gène cible DUX4. Ces résultats fournissent un modèle pour l'expression des variants d'histone H3.X et H3.Y en tant que mécanisme de la chromatine qui facilite l'expression des gènes cibles de DUX4 après une brève impulsion de l'expression de DUX4. **En quelques mots cette publication** suggère un mécanisme pour la façon dont la brève expression de DUX4 peut établir une mémoire de son réseau de transcription. (Consulter le schéma didactique présenté en début de l'article original en référence).

Cet article concerne une étude sur l'entraînement en force et entraînement en condition aérobique pour les maladies musculaires, en particulier la FSHD. Les données probantes présentées concernent l'entraînement en force et les interventions d'exercices en aérobie qui demeurent incertaines. **Les preuves suggèrent que l'entraînement en force à lui seul peut avoir peu ou pas d'effet, et que l'entraînement pour un exercice en condition d'aérobie seul peut conduire à une amélioration possible de la capacité aérobique, mais uniquement pour les participants atteints de FSHD.** Pour l'exercice en condition d'aérobie combiné et l'entraînement en force, il peut y avoir de légères augmentations de la force musculaire et de la capacité aérobique pour les personnes atteintes de dermatomyosite et de polymyosite, ainsi qu'une légère diminution de la capacité aérobique et une augmentation de la force musculaire pour les personnes atteintes de dermatomyosite juvénile. Plus de recherche avec une méthodologie robuste et un plus grand nombre de participants est encore nécessaire. Un diagramme résume cependant le `` Risque de biais ": selon les jugements des auteurs de la revue sur chaque élément répertorié dans un tableau Le `` Risque de biais " présentés sous forme de pourcentages dans toutes les études incluses comme cela est montré ci-contre



Dans ce travail il est présenté l'identification de la voie de **l'acide hyaluronique** (Voir la structure et la fonction de cet acide particulier) comme une nouvelle cible thérapeutique pour la dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD).

On trouve dans cet article un résumé de la conférence internationale de recherche sur la FSHD dans le cadre d'une réunion qui a eu lieu à Marseille.

Cette analyse permet de faire le bilan sur les points chauds de méthylation qui sont actuellement **mis en évidence par un séquençage profond du génome** chez les patients atteints de dystrophie facioscapulohumérale et présentant des profils avec un relative taux de mosaïsmes.

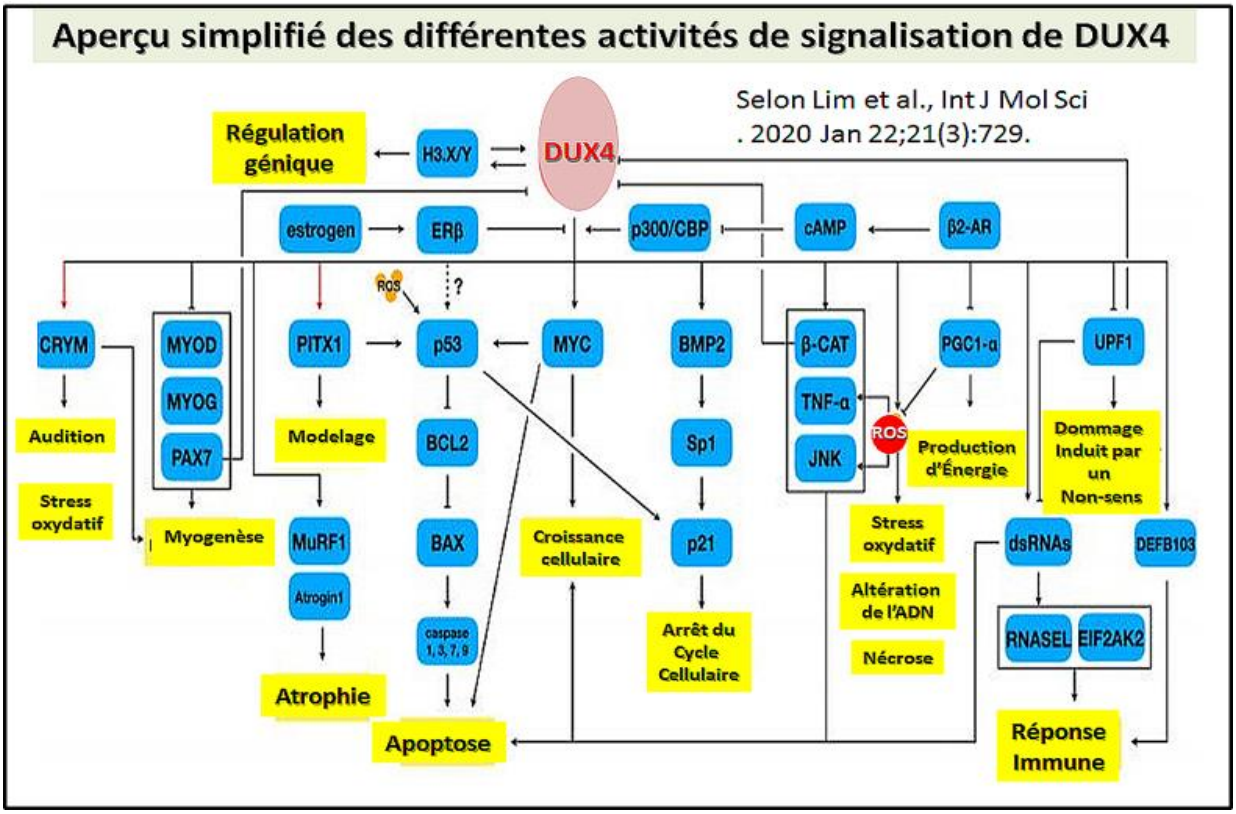
C'est ici la technique de l'IRM qui est mise en corrélation avec la myographie de l'impédance électrique dans le cadre de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale.

En 2020, ce nouveau travail porte sur les effets du réactif de déméthylation de l'ADN, le 5-azacytidine sur la localisation génomique de **la protéine SMCHD1.**

Cette nouvelle analyse permet de démontrer la préservation de la force spécifique des fibres musculaires dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. L'étude consiste dans un premier temps à collecter 50 biopsies musculaires (26 vastus lateralis, 24 tibialis anterior) chez 14 patients avec une pathologie FSHD génétiquement confirmée et 12 témoins sains. Les fibres musculaires simples (n = 547) étaient isolées pour effectuer des mesures de contractilités. La teneur en titine et la phosphorylation de la titine ont été examinées dans les biopsies musculaires des vastus lateralis. Les mesures réalisées indiquent que la force spécifique d'une fibre musculaire unique était intacte aux concentrations saturées et

physiologiques de calcium dans toutes les biopsies de muscle FSHD, avec infiltration graisseuse ou normaux (FSHDFAT) et (FSHDNORMAL), par rapport aux témoins sains. La conclusion de cette étude montre que la faiblesse musculaire chez les patients atteints de FSHD n'est pas causée par une force spécifique réduite de l'individu au niveau de ses fibres musculaires, même dans les tissus gravement atteints avec une infiltration graisseuse marquée des tissus musculaires

Un nouveau bilan actualisé est disponible et traite de la signalisation DUX4 dans La pathogenèse de la dystrophie musculaire Facioscapulohumérale. La protéine DUX4 est normalement exprimée au cours du développement embryonnaire précoce, puis est efficacement réduit au silence dans tous les tissus, à l'exception des testicules et du thymus. Sa réactivation dans le muscle squelettique perturbe de nombreuses voies de signalisation qui convergent principalement vers la mort cellulaire. Ici, dans cet article-revue , les études sur les voies affectées par le DUX4 sont répertoriées dans le muscle squelettique et fournissent un aperçu de la façon dont leur compréhension pourrait aider à expliquer la pathogenèse unique de la FSHD. Un schéma simplifié résume la signalisation potentielle deDUX4 dans le muscle squelettique affecté par la FSHD. Un aperçu simplifié des différentes activités de signalisation de DUX4 qui sont discutées dans cette revue. Les flèches rouges indiquent une cible transcriptionnelle du DUX4 en aval.



En 2020, ce travail porte sur l'observation d'une arthrodèse scapulothoracique bilatérale chez **un patient qui développe une dystrophie musculaire facioscapulohumérale.** Cela concerne donc la fonction, la fusion et les conséquences respiratoires de ce cas particulier.

Cette étude porte sur l'organisation des aptamères d'ADN dirigés contre la protéine DUX4 qui permettent de révéler de nouvelles implications thérapeutiques pour un meilleur traitement efficace de la FSHD (consulter les nombreuses illustrations de l'article en référence). C'est en

fait ici grâce à une analyse bioinformatique des aptamères d'ADN générés par SELEX et dirigé contre le facteur de transcription DUX4 que se trouve révélé de nouvelles caractéristiques biochimiques qui peuvent être ainsi mieux modélisées quant aux sites de transcription mais aussi au niveau des sites de liaison avec divers facteurs. La spécificité de liaison peut être personnalisée par de petits changements du motif au niveau des régions non conservées avec de légères conséquences quant à l'affinité envers DUX4.

Il est regardé en détail dans cette étude le processus de la fusion vertébrale dans la dystrophie facioscapulohuméralle en relation avec le phénomène de l'hyperlordose suite à l'étude précise d'un cas particulier avec de nombreuses illustrations obtenues par analyse aux rayons X chez une femme âgée de 66 ans

On trouve dans cette étude des mesures longitudinales de l'expression de l'ARN et de l'évolution de la maladie dans les biopsies musculaires FSHD. Dans la présente étude, il est effectué une évaluation de suivi d'un an du même muscle avec une IRM répétée et une biopsie musculaire. Il y a eu peu de changement dans les caractéristiques de l'IRM au cours de la période d'un an. Cependant des évaluations de suivi d'un an ont identifiées plusieurs sous-groupes de FSHD basés sur l'expression de divers gènes, comme par exemple un ensemble de gènes en relation avec des cibles DUX4, de gènes inflammatoires et immunitaires et de gènes de contrôle du cycle cellulaire. Ces différents gènes représentent clairement des différences entre tous les échantillons de FSHD des échantillons provenant d'un sujet sain. Ces marqueurs candidats de l'activité de la maladie doivent être répliqués dans des ensembles de données indépendants et, s'ils sont validés, peuvent fournir des mesures utiles pour mieux suivre la progression de la maladie et apporter une réponse claire sur l'efficacité d'un quelconque traitement.

Cette étude porte particulièrement sur les conséquences de la dé-répression épigénétique dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. En particulier on trouve dans ce travail une nouvelle illustration détaillée sur la structure du motif D4Z4 et éléments génétiques qui le compose.

Un protocole universel de seulement une heure permet de réaliser un génotypage fiable chez la souris comme cela est présenté dans cette étude. On réalise une adaptation d'un protocole pour développer en 1 heure un génotypage universel (1-HUG) sur une mutation existant comme résistante à l'amplification, ce qui permet un génotypage robuste de l'échantillon disponible sur gel de PCR en cours d'exécution. (Voir détails dans l'article en référence).

Cette revue indique clairement l'impact de la méthylation de l'ADN et son importance dans **le développement de la FSHD**.

Cet autre étude porte sur l'utilisation de l'échographie musculaire comme outil permettant d'obtenir un b**iomarqueur réactif dans la progression** de la dystrophie facioscapulohumérale (FSHD).

Cet article porte sur l'utilisation de l'analyse bioinformatique de la génomique du locus DUX4. Il est identifié dans ce travail un certain nombre de G-quadruplexes putatifs (GQ) formant des séquences successives. Leur présence a été confirmée dans une séquence dérivée d'oligonucléotide synthétique concernant la zone de l'amplificateur, du promoteur et de la transcription deDUX4 par dichroïsme circulaire et analyse par résonance magnétique nucléaire. L'ensemble de ces données démontre pour la première fois la présence de GQ dans

le locus DUX4 et indique que le ligand interactif GQ réduit l'expression de DUX4 suggérant un rôle potentiel des GQ dans la pathogenèse de la FSHD. Ce travail original fournit une base fiable pour développer une nouvelle stratégie thérapeutique afin de programmer un meilleur traitement de la FSHD.

Cette nouvelle analyse porte plus particulièrement sur l'application du protocole CRISPR-Cas9 à l'échelle du génome pour la découverte thérapeutique dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale.

La pathologie de patients FSHD de type 1, qui présentent seulement 6 à 10 unités répétées de DUX4, est analysée par rapport aux facteurs sous-jacents de la gravité en fonction des cas index et de la pénétrance de cette pathologie avec une attention particulière dans le travail en référence.

Les cellules lymphoblastoïdes immortalisées provenant de patients FSHD et exprimant DUX4 révèlent une expression de **plusieurs gènes élevés dans les biopsies musculaires FSHD**, en corrélation avec les premiers stades de l'inflammation.

Cette étude rapporte l'utilisation de souris transgéniques exprimant des niveaux variables de DUX4 s'avèrent capable de développer une physiopathologie facioscapulohumérale semblable à la dystrophie musculaire, dont la gravité varie.

Une nouvelle publication donne une interprétation originale de la signature épigénétique qui concerne la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale à la lumière des études de génotype-phénotype.

Il existe bien dans la Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 1 des patients participant au registre UK FSHD qui peuvent être **subdivisés en 4 types de symptômes** auto-déclarés

Cette revue systématique **apporte des r**ésultats de la fusion scapulothoracique dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Le but de cette revue est d'évaluer les résultats et les complications de l'arthrodèse scapulothoracique chez les patients atteints de FSHD.

Selon ce travail original plusieurs chirurgies par fusion lombaire chez un patient **atteint de dystrophie musculaire facio-scuplohumérale** sont présentées en détails sans que l'on puisse en déduire une relation précise suite à l'étude de ce cas particulier.

Il existe dans ce nouveau travail des données nouvelles sur la variabilité phénotypique chez les patients atteints de dystrophie musculaire facioscapulo-humérale ui présentent une réduction de l'allèle D4Z4.

On a déterminé que la répression du gène cible PAX7 est associée à la progression et à la pathologie de la FSHD sur un an dans les conditions présentées en détail dans cette nouvelle analyse.

Une technique particulière appliquée à un séquençage de l'ARN provenant d'un noyau unique permet d'identifier des populations divergentes de noyaux au niveau des myotubes provenant d'un patient atteint de la dystrophie dite FSHD de type 2.

On trouve dans ce travail une façon moderne de présenter nouveau système de stadification du handicap de l'épaule pour l'arthrodèse scapulothoracique chez les patients atteints de dystrophie facio-scapulo-humérale. Cette analyse propose de réaliser un diagnostic différentiel des myopathies vacuolaires à l'ère de la NGS.

Dans cette analyse il a été détecté une variante non-sens homozygote dans la zone codante de la protéine LRIF1 associée à une dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Cela permet en particulier de faire un récapitulatif des observations connues relatives à l'hétérogénéité génétique en évolution qui concernent la dystrophie musculaire facioscapulohumérale et leurs mises à jour récemment présentées dans un éditorial figurant au début de l'issue de ce journal dans lequel on trouve cette référence.

Cette recherche originale indique que l'hormone antimüllérienne pourrait être à considérer comme un marqueur de réserve ovarienne chez les femmes atteintes des dystrophies musculaires les plus fréquentes. Ainsi il est établi qu'une diminution de la réserve ovarienne est l'un des facteurs supposés être impliqués dans l'altération de la fertilité. L'AMH (hormone anti-Müllérienne) est actuellement considérée comme la meilleure mesure de la réserve ovarienne. En particulier cette étude suggère une diminution de la réserve ovarienne chez les femmes avec MD1, **cependant ce n'est pas le cas des autres pathologies étudiées c**omme la MD2**, la FSHD** et la DMD.

Sur la base de 2 cas particulier, cette analyse porte sur la phytothérapie qui est susceptible d'améliorer de manière significative la fonction musculaire chez un patient atteint de dystrophie musculaire facioscapulohumérale de type 1. Il est rapporté dans ce travail que la célèbre formule de médecine chinoise, Buzhong Yiqi (BZYQ), montre des effets prometteurs sur plusieurs maladies musculaires et en particulier la FSGD de type 1.

Dans cette nouvelle étude il est montré comment la P38α est susceptible de réguler l'expression de DUX4 dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale.

Cette analyse présente la suppression de la région critique du syndrome de Williams Beuren qui se trouve capable de démasquer une dystrophie musculaire facioscapulohumérale.

Cette étude porte sur l'inhibition de l'expression de DUX4 avec des antisens «gapmers LNA» comme thérapie pour traiter la FSHD, dystrophie musculaire facioscapulohumérale.

Cette étude propose à partir d'un cas, une relation particulière entre la Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) et sclérose en plaques.

Cette analyse traite de l'évaluation des lésions inflammatoires sur 2 ans dans la dystrophie musculaire facioscapulo-humérale. Il est ainsi identifié un total de 68 ROIs («regions of interests») avec des hyperintensités indiquant une inflammation musculaire avec une élévation T2 chez les patients FSHD. Les élévations T2 sévères étaient toujours suivies d'un remplacement accéléré des muscles par de la graisse. En conclusions, l'ensemble de ces résultats suggèrent que l'inflammation musculaire qui commence dans les muscles légèrement, est liée à une dégradation musculaire plus rapide et continue jusqu'à ce que les muscles soient complètement remplacés par de la graisse au cours de l'évolution des muscles des patients FSHD.

Ce rapport porte sur un phénotypage soigneux de la dystrophie musculaire facioscapulohumérale de type 2 par imagerie par résonance magnétique.

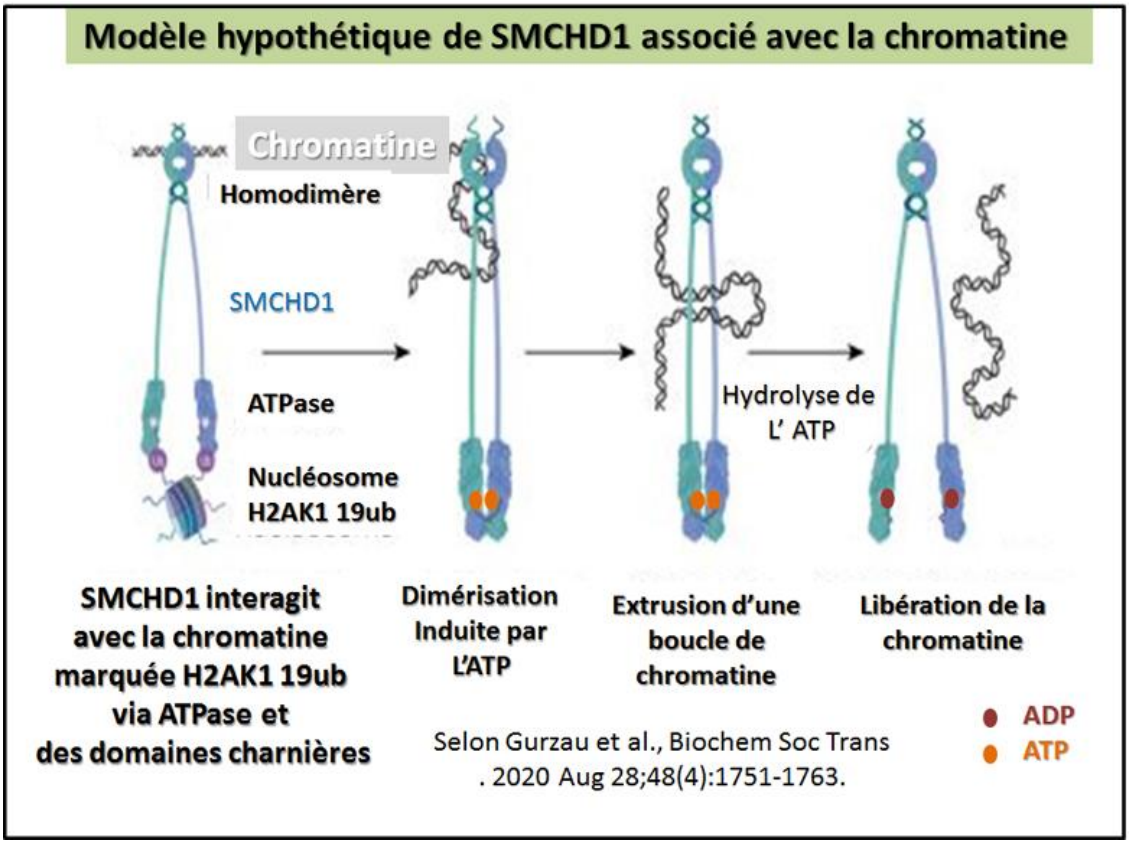
Le sujet de cet article porte sur la génération d'une lignée de cellules souches iPSC sans transgène à partir d'une lignée génétiquement modifiée provenant d'un patient atteint de dystrophie musculaire facioscapulohumérale de type 2 (FSHD2) portant mutation de la protéine SMCHD1 p.Lys607Ter.

Une récente revue fait le point sur l'expression de DUX4 dans les muscles FSHD. Cela donne une vue actualisée centrée sur la régulation de l'ARNm codant pour DUX4.

Dans cette étude il est démontré que la régénération des muscles squelettiques dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale **est corrélée à la gravité pathologique.** Relation entre la présence de fibres en régénération visionnée en histochimie avec dépistage immunologique spécifique portant sur l'identification de **la chaine lourde de myosine développementale et la sévérité de la pathologie FSHD.**

Selon cette nouvelle étude il existerait bien un déficit de réparation membranaire chez le patient atteint de la dystrophie musculaire facioscapulohumérale (**FSHD**) Il s'agit en fait de la première étude permettant d'identifier des déficits de réparation de la membrane plasmique dans les myoblastes des personnes atteintes de FSHD, et dans les myofibres d'un modèle murin de FSHD. De tels résultats suggèrent que l'expression de DUX4 et le stress oxydatif peuvent être des cibles importantes pour les futures thérapies ayant pour sujet la réparation membranaire.

Une récente étude permet de mieux comprendre la relation de la structure de la protéine SMCHD1 avec sa fonction dans la mise sous silence épigénétique. Au cours de la dernière année, les structures cristallines des deux structures clés des domaines cruciaux pour la fonction de l'entité SMCHD1,i.e., le domaine de l'ATPase et les domaines charnières, ont émergé. Ces structures révèlent de nouvelles connaissances sur la façon dont l'entité SMCHD1 peut se lier et réguler la structure de la chromatine, et ainsi aborder la manière dont les variations d'acides aminés dans la structure de l'entité SMCHD1 peuvent contribuer au pathologies BAMS et FSHD. Ici, dans cette étude la comparaison de la protéine SMCHD1 avec des protéines SMC canoniques et cela en corrélation avec le domaine spécifique de l'ATPase et avec les structures de domaine charnière quant à leurs rôles dans la mise sous silence épigénétique médiée par SMCHD1 et la maladie. Un schéma résume le modèle hypothétique de Smchd1 qui peut ainsi s'engager avec la chromatine pour faciliter les interactions ADN à longue distance contrôlées par l'hydrolyse de l'ATP comme cela est présenté ci-contre



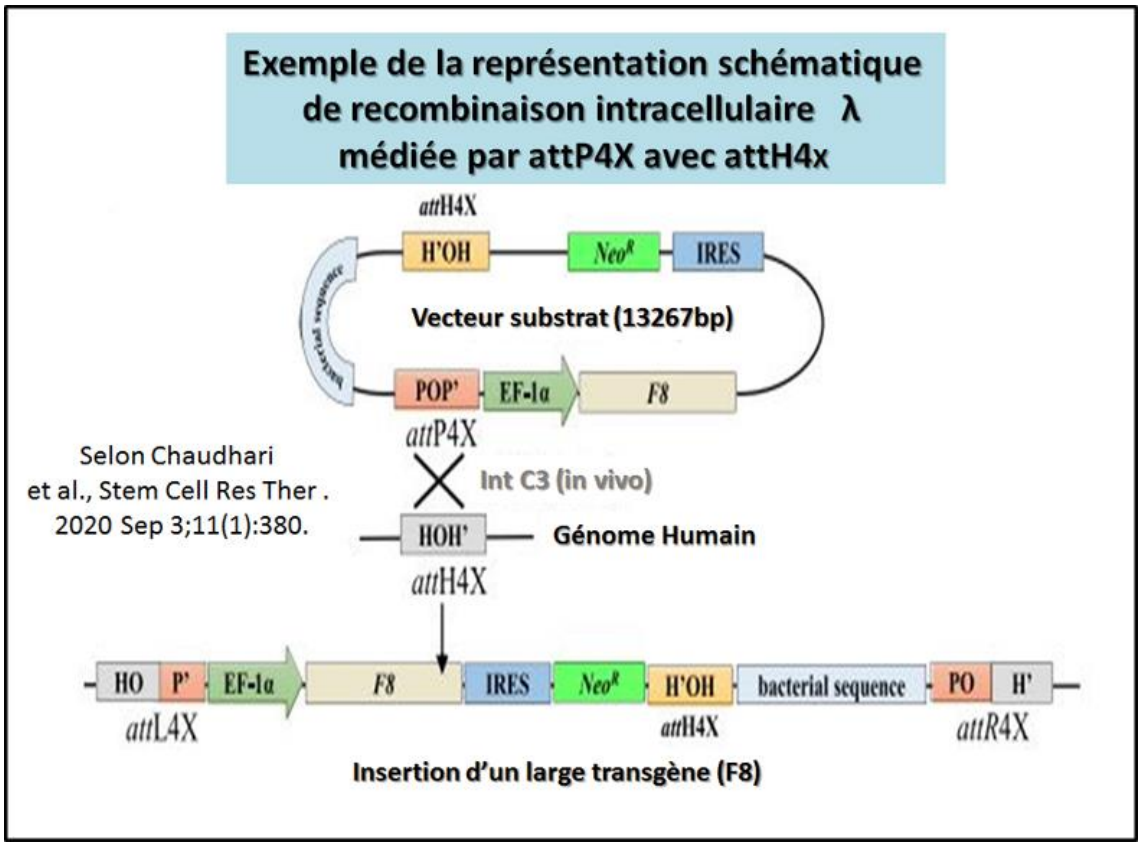
Cet article présente les éventuelles corrélations entre les paramètres spinopelviens radiographiques et la qualité de vie liée à la santé, une étude qui porte sur une évaluation prospective de 37 patients atteints de dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Les patients atteints de dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD) ont été invités à se porter volontaires pour participer à cette étude d'avril 2018 à décembre 2019. Les données des patients, y compris l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC) et la durée du diagnostic de FSHD ont ainsi été obtenues, comparées et des déductions pertinentes figurent dans les conclusions de ce travail.

Une nouvelle étude présente un suivi clinique de 5 ans selon le registre national italien qui traite et présente un répertoire sur la pathologie FSHD. Partant du constat que l'histoire naturelle de la dystrophie musculaire facioscapulo-humérale (FSHD) n'est pas définie, ce document présente une **étude d'une cohorte observationnelle qui a été menée chez 246 patients FSHD1**. On y trouve des sonnées sur la progression de la maladie qui a été mesurée comme une variation du score FSHD réalisé au départ. De nombreux détails de mise à jour des données acquises sont présentés dans l'article en référence.

Une nouvelle coïncidence est rapportée dans cette étude. Cela concerne une Thrombocytémie essentielle associée avec dystrophie musculaire facioscapulohumérale.

Dans cet autre étude sont présentées les perspectives de ciblage de DUX4 dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale qui est causée par une répression incomplète du facteur de transcription double homéobox 4 (DUX4) dans le muscle squelettique.. Dans cette étude sont également présentés des informations sur les essais cliniques émergents, et sur le bénéfice clinique résultant de la meilleure connaissance de l'action de DUX4.

Dans cette étude, il Cette étude présente deux approches indépendantes qui démontrent des insertions spécifiques et fonctionnelles correspondant l'une à une cassette d'expression de coagulation F8 de ~ 10 kb et l'autre à **une cassette pour l'entité DUX4 de ~ 7 kb d**ans des cellules souches humaines (hESCs). En conclusion il est présenté un outil polyvalent spécifique pour l'ingénierie du génome humain capable de délivrer de grands transgènes vers des cellules souches dans le bût de thérapies géniques et pour autres applications de biologie synthétique et biomédicale. Une représentation schématique de λ recombinaison intracellulaire médiée d'attP4X (présent dans le vecteur substrat parental) avec attH4X (présent dans le génome humain LINE-1). Une intégration réussie formera des sites recombinants attL4X (à gauche) et attR4X (à droite) flanquant la cassette EF1α-F8-IRES-NeoR avec des bactéries séquences sur le site d'intégration. Plus de détail dans l'article en référence et une illustration résumée ci-contre.



Cette analyse aborde le sujet de l'obésité sarcopénique dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. En conclusion de l'étude sur l'indice de masse corporelle (IMC) qui a été calculé à partir de mesures manuelles de la taille (m) et du poids (kg); les participants à l'étude ont été classés par statut IMC dans des catégories de composition corporelle standard. Bien que l'IMC soit 2% plus bas dans le groupe FSHD ($p = 0,77$), le% FM (masse grasse) était 46% plus élevé dans FSHD, par rapport aux témoins ($p < 0,01$) .Les résultats de cette étude suggèrent que les personnes atteintes de FSHD, bien que similaires dans l'IMC et la masse corporelle totale par rapport aux témoins, répondent généralement à la définition de **l'obésité sarcopénique.** Les adultes atteints d'une part de la pathologie FSHD et d'autre part d'obésité sarcopénique peuvent présenter un risque **de détérioration significative de la**

qualité de vie et rencontrer des défis supplémentaires dans la gestion des manifestations de la FSHD.

Il est présenté ici dans cette revue des stratégies thérapeutiques actuellement connues et ciblant DUX4 dans la FSHD. La FSHD est associée à une dérépression du gène DUX4 codé par le macrosatellite D4Z4 situé sur la partie subtélomérique du chromosome 4q Dans la **figure 1 de l'article en référence**, il est possible de retrouver un résumé graphique des stratégies thérapeutiques ciblant le DUX4 dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD). Un tel schéma résume les différentes stratégies thérapeutiques discutées dans cette revue, pour cibler la toxicité médiée par le DUX4 dans le muscle squelettique. (Consulter la figure N°1 de l'article en référence pour un résumé didactique sur le sujet DUX4).

Dans ce travail il est montré l'existence de corrélation entre l'IRM quantitative et l'histopathologie musculaire dans les biopsies musculaires de contrôles sains et de patients atteints d'IBM, **de FSHD e**t d'OPMD.

Selon cette étude il existe des traitements en pratiquant des fusions scapulothoraciques bilatérales fixées avec des bandes de suture de haute résistance pour la dystrophie facioscapulohumérale. Cet article rapporte que pour un conducteur d'autobus scolaire **de 32 ans, atteint de dystrophie facioscapulohumérale (FSHD)** à dominante droite. Une nette amélioration est enregistrée lorsqu'il a été référé à un spécialiste des membres supérieurs pour examen pour une fusion scapulothoracique (STF) en raison d'une fonction limitée des membres supérieurs et de problèmes esthétiques.

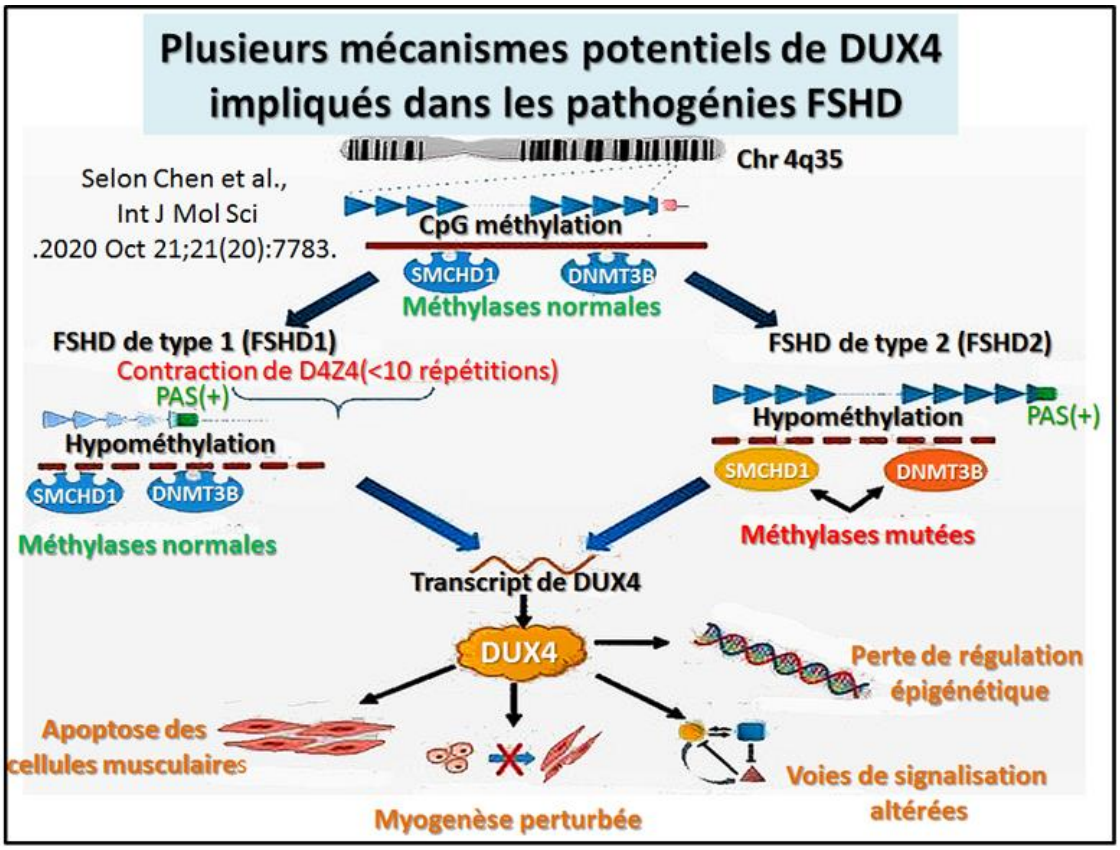
Pour cette étude il s'agit d'une approche d'équipe dans le diagnostic et la gestion de la dystrophie musculaire facioscapulo-humérale, et cela illustrée par un rapport d'un cas spécifique .

Cette analyse aborde le sujet de l'obésité sarcopénique dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. En conclusion de l'étude sur l'indice de masse corporelle (IMC) qui a été calculé à partir de mesures manuelles de la taille (m) et du poids (kg) ; les participants à l'étude ont été classés par statut IMC dans des catégories de composition corporelle standard. Bien que l'IMC soit 2% plus bas dans le groupe FSHD ($p = 0,77$), le% FM (masse grasse) était 46% plus élevé dans FSHD, par rapport aux témoins ($p < 0,01$) .Les résultats de cette étude suggèrent que les personnes atteintes de FSHD, bien que similaires dans l'IMC et la masse corporelle totale par rapport aux témoins, répondent généralement à la définition de **l'obésité sarcopénique.** Les adultes atteints d'une part de pathologie FSHD et d'autre part d'obésité sarcopénique peuvent présenter un risque **de détérioration significative de la qualité de vie** et rencontrer des défis supplémentaires dans la gestion des manifestations de la FSHD.

Dans ce travail il apparait que la protéine Dnmt3b régule l'expression de DUX4 d'une manière dépendante **du tissu** chez les souris transgéniques D4Z4.

Une évaluation des niveaux d'expression des gènes sanguins est présentée dans ce travail exécuté chez les patients atteints de dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Dans cette étude, il est utilisé pour examiner l'expression génique dans des échantillons obtenus à partir **de deux cohortes indépendantes de patients FSHD.** .Ces améliorations dans la classification des patients ont **le potentiel d'enrichir la « boite à outils »** pour permettre de proposer des essais cliniques plus performant afin de traiter les patients atteints de FSHD.

Cette revue porte sur la dystrophie musculaire facioscapulohumérale infantile précoce. En effet il existe une corrélation approximative entre la sévérité phénotypique de la FSHD et la taille de répétition D4Z4 qui a déjà été largement rapportée, et la majorité des patients atteints de FSHD infantile possèdent une longueur de répétition D4Z4 très courte (une à trois copies, taille EcoRI 10-14 kb), contrairement à la forme classique, lentement progressive, de FSHD (15–38 kb). Dans cette revue, figure un résumé sur la recherche mise à jour pour avoir un aperçu du spectre clinique de la FSHD infantile et soulever des points de vue pour améliorer la reconnaissance et la compréhension de son pathomécanisme sous-jacent, et en outre, pour faire progresser de nouveaux traitements et des méthodes de soins standards. Les pathomécanismes génétiques des FSHD types 1 et 2. Les individus normaux ont 11 à plus de 100 répétitions (50 à 300 kb) de répétitions D4Z4 sur la région sous-télomérique du chromosome 4q35, tandis que les individus avec FSHD1 ont une suppression du tableau à 10 unités D4Z4 ou moins (<39 kb). La contraction de D4Z4 se répète avec la présence d'un haplotype ou d'un allèle 4qA permissif contenant un signal de polyadénylation (PAS, boite verte) perturbe alors la méthylation de CpG (hypométhylation), entraînant à la relaxation de la chromatine au niveau du réseau et permettant l'expression d'un facteur de transcription toxique, DUX4 (double homeobox 4). De plus, le rétrogène DUX4 dans l'unité D4Z4 n'a pas de stabilisateur PAS mais peut utiliser un exon supplémentaire immédiatement distal de la répétition qui contient une polyadénylation signal (DUX4-PAS). Dans FSHD2, mutation des gènes liés à la méthylase, SMCHD1 ou DNMT3B, également provoque une hypométhylation de la structure de la chromatine D4Z4, entraînant l'expression de DUX4. Il y a plusieurs mécanismes potentiels de DUX4 impliqués dans les pathogénies FSHD. **DUX4 a été impliqué comme étant impliqué dans l'apoptose, la myogenèse, la régulation épigénétique et les voies de signalisation régulatrices dans le squelette tissus musculaires et extramusculaires, y compris les vaisseaux rétiniens (voie Wnt / -caténine) et cellules du système aud**itif (voie JNK). Voir illustration de synthèse présentée ci-dessous.

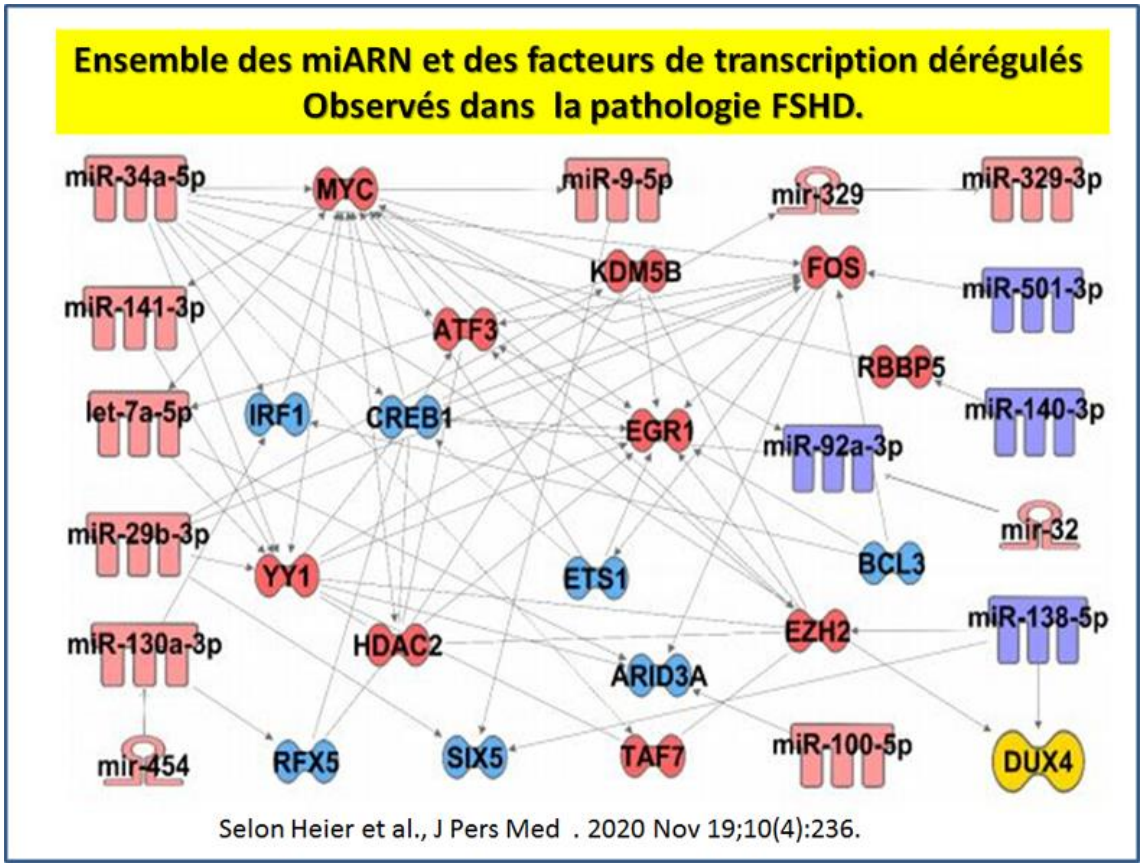


Dans ce travail on trouve divers modèles cellulaires et animaux pour la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. DUX4 et le tableau D4Z4 sont fortement conservés uniquement chez les primates, ce qui rend difficile la modélisation FSHD chez les animaux non primates. En outre, sa cytotoxicité et son modèle d'expression en mosaïque inhabituel compliquent davantage la génération de modèles in vitro et in vivo de FSHD. Le modèle d'expression en mosaïque complique encore davantage la génération de modèles in vitro et in vivo de FSHD. Ce travail fait le bilan sur les divers aspects de la recherche dans ce domaine

Un cas de dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD) de type 1 avec anomalie ventilatoire restrictive e**t insuffisance cardiaque congestive** se trouve analysé en détail dans l'article en référence. La biopsie musculaire a révélé un changement myopathique avec une variation légère à modérée de la taille des fibres. Le diagnostic de FSHD a été fait par contraction D4Z4 à trois répétitions sur des tests génétiques. Un test de la fonction pulmonaire a révélé un déclin de la capacité vitale forcée (CVF) et un FEV1 / CVF préservé indiquant un défaut ventilatoire restrictif (RVD). L'échocar-diogramme (UCG) a montré une hypokinèse ventriculaire gauche diffuse, un épaississement du septum ventriculaire, un épanchement péricardique et une diminution de la fraction d'éjection (FEVG 30%). En conclusion bien que l**es anomalies ventilatoires restrictives et l'insuffisance cardiaque congestive soient rares dans la FSHD**, une évaluation respiratoire et cardiaque peut être nécessaire chez les patients atteints de FSHD.

Cette nouvelle étude permet d'identifier les miARN circulants et les biomarqueurs protéiques pour mieux connaitre l'évolution de la dystrophie facioscapulohumérale. Dans ce travail il est identifié des miARN circulants et des protéines dérégulées chez les patients atteints de FSHD

à début précoce pour développer des biomarqueurs moléculaires sanguins. Les échantillons de plasma provenant d'individus cliniquement caractérisés atteints de FSHD précoce fournissent un groupe de découverte et sont comparés à des échantillons provenant de patient normaux. Ces études de validation dans un groupe distinct de patients avec FSHD montrent une régulation à la hausse cohérente de miR-100, miR-103, miR-146b, miR-29b, miR-34a, miR-454, miR-505 et miR-576. Une augmentation de l'expression de la protéine S100A8, un facteur régulateur inflammatoire et une sous-unité de la calprotectine, est validée par dosage immuno-enzymatique (ELISA). Les analyses bioinformatiques des données protéomiques et miARN soutiennent en outre un modèle de calprotectine et dérégulation de la voie du récepteur de type toll 4 (TLR4) dans la FSHD. Pour aller de l'avant, ce panel de miARN, ainsi que le S100A8 et la calprotectine, méritent une étude plus approfondie en tant que biomarqueurs pour la surveillance et la pharmacodynamique de la FSHD. Une illustration présentée ici et dans l'article en référence, résume l'ensemble des analyses des voies des miARN et des facteurs de transcription dérégulés par les mutations dans le développement de la pathologie FSHD. Le logiciel Ingenuity Pathway Analysis a été utilisé pour identifier les connexions établies entre les miARN candidats de cette étude avec des facteurs de transcription connus pour être dérégulés dans la FSHD causant une surexpression de DUX4. Les miARN et les facteurs de transcription ombrés en rouge ont été observés significativement augmentés, tandis que ceux ombrés en bleu sont diminués. Les flèches pleines indiquent des relations directes, tandis que les flèches en pointillé indiquent des relations indirectes.



Le sujet de cette étude est la protéomique des microdialysats musculaires qui identifie les biomarqueurs circulants potentiels dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Les profils protéomiques ont permis de distinguer les patients FSHD des témoins. **Deux médiateurs d'immunité innée (S100-A8 et A9) et la dermcidine** ont été régulés à la hausse dans les muscles atteints de maladie active et présents de manière sélective dans les sérums de patients FSHD. Les protéines structurales du muscle et de la voie du plasminogène ont été régulées à la baisse. Associé à l'inhibition en amont des facteurs myogéniques, cela suggère une régénération musculaire défectueuse et une fibrose accrue dans la FSHD précoce / active. Cette approche exploratoire ciblée par IRM a confirmé que la réponse inflammatoire joue un rôle prépondérant, avec une altération de la régénération musculaire, avant que la fonte musculaire ne se produise. Il est ainsi également identifié trois protéines comme d**es biomarqueurs tissulaires et éventuellement circulants** au cours du l'évolution de la pathologie FSHD.

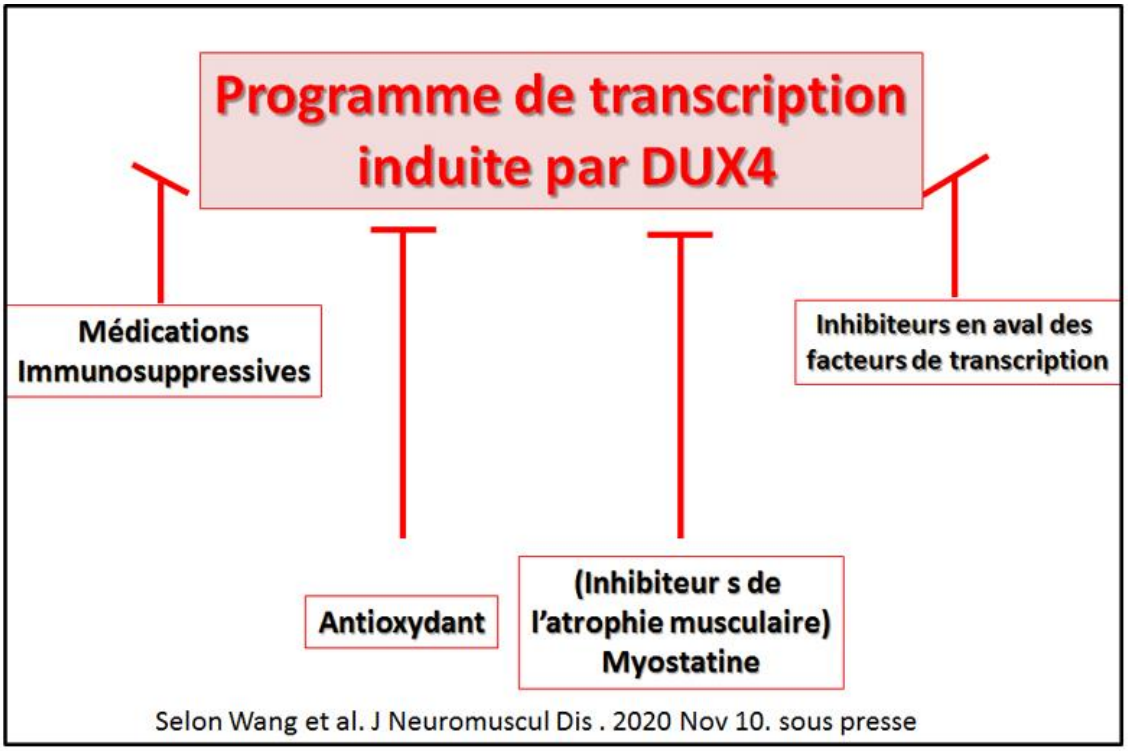
L'analyse présentée porte sur l'édition génique ciblant le signal de polyadénylation de DUX4 comme étant une n**ouvelle approche pour une thérapie de la pathologie FSHD**. Ces expériences montrent que le ciblage du DUX4 PAS au niveau génomique pourrait ne pas être une stratégie d'édition génique appropriée pour traiter efficacement la FSHD. Il y est ainsi utilisé **des nucléases effectrices** de **type activateur de transcription (TALEN) et des nucléases CRISPR-Cas9** in vitro sur des myoblastes FSHD.

Cette analyse concerne un leurre d'acide désoxyribonucléique piégeant le DUX4 pour proposer un traitement de la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. In vitro, la transfection d'un leurre de DUX4 dans des myotubes FSHD a réduit l'expression du réseau des gènes sous l'influence de DUX4.En détail, in vivo, **les leurres d' ADN ciblant DUX4** sont à double support et les virus adéno-associés (AAV) portant des sites de liaison pour DUX4 **ont réduit l'activation transcriptionnelle des gènes en aval de DUX4 dans un modèle de souris exprimant DUX4.** Cette étude démontre, à la fois in vitro et in vivo, la faisabilité de la stratégie leurre et ouvre de nouvelles voies de recherche.

Ici on va trouver une grande étude génotype-phénotype chez les porteurs d'allèles D4Z4 dits «borderline» fournit des conseils pour le diagnostic de la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Les résultats présentés indiquent la recommandation suivante, à savoir il est souhaitable d'utiliser un formulaire d'évaluation clinique complet (= CCEF) pour obtenir une évaluation clinique standardisée intégrée par des études familiales et une investigation moléculaire plus poussée pour un diagnostic approprié et un conseil génétique. Surtout en présence de phénotypes atypiques et / ou de cas sporadiques avec tous les parents sains, il n'est pas possible d'effectuer un diagnostic concluant de FSHD, mais tous ces cas nécessitent des études supplémentaires pour un diagnostic approprié, pour rechercher de nouveaux défauts génétiques causaux ou enquêter sur les facteurs environnementaux ou co- morbidités qui peuvent déclencher le processus pathogène. Ces preuves sont également fondamentales pour la stratification des patients éligibles aux essais cliniques. **Ces travaux renforcent la valeur des grandes études génotype-phénotype pour définir des critères de pratique clinique et de conseil génétique dans les maladies rares.**

On va trouver dans cet article un apport de réunion concernant l'ensemble des données présentées au cours du Congrès international de recherche sur les FSHD en 2020.

Il est proposé dans cette nouvelle analyse des approches thérapeutiques originales en relation avec la pathologie FSHD. Avec une cible thérapeutique claire, il y a un intérêt croissant pour le développement de médicaments pour la FSHD, un intérêt soutenu par les récents succès thérapeutiques dans d'autres maladies neuromusculaires. Ici, dans cet article figure une revue sur le mécanisme de la maladie sous-jacente, **les approches thérapeutiques potentielles ainsi que l'état de préparation des essais dans la planification et l'exécution des futurs essais cliniques sur la FSHD.** Une illustration permet de résumer le ciblage de DUX4. Les approches thérapeutiques ciblées possibles de la FSHD comprennent : 1) le silençage épigénétique des répétitions D4Z4 ; 2) blocage de la production d'ARNm DUX4 en inhibant le promoteur DUX4 ou la formation d'ARNm DUX4; 3) ciblage de l'un des nombreux identifiés en aval des voies pathologiques déclenchées par l'expression DUX4. Comme l'illustre le schéma suivant diverses voies existent pour réaliser une inhibition du programme de transcription induite par DUX4



L'étude concerne la répression épigénétique ciblée par CRISPR / dSaCas9 ce qui permet de supprimer l'expression pathogène du DUX4-fl dans l'évolution de la pathologie FSHD. En effet , la minimisation de la cassette de régulation et l'utilisation de l'orthologue Cas9 plus petit ont permis à des cassettes thérapeutiques nouvelles d'être efficacement emballées dans **des vecteurs de virus adéno-associés (AAV) pour une administration in vivo. En concevant une plateforme CRISPR épigénétique spécifique au muscle compatible avec les vecteurs AAV pour la thérapie génique**, il est fourni par cette étude les bases de l'utilisation clinique des effecteurs de chromatine à base de dCas9 dans les troubles musculaires squelettiques.

La présente analyse concerne plus particulièrement les sn ARN U7 qui sont conçus pour inhiber l'expression de DUX4 et ainsi capable d'améliorer les résultats associés à la FSHD dans les cellules sur exprimant DUX4 et les myotubes de patients FSHD. Dans cette étude, il a été développé une stratégie pour accomplir l'inhibition de DUX4 en utilisant des cassettes

d'expression antisens U7-sous forme de petit ARN nucléaire (snRNA) (appelées U7-asDUX4). Ces ARN non codants ont été conçus pour inhiber la production ou la maturation du pré-ARNm DUX4 pleine longueur en masquant le codon de départ DUX4, les sites d'épissage ou le signal de polyadénylation. Plusieurs U7-asDUX4 qui réduisaient l'expression de DUX4 in vitro ont été testé et les résultats associés à DUX4 apparaissent comme améliorés. **L'inhibition de l'expression de DUX4 via les U7-snRNA pourrait être une nouvelle approche prospective de thérapie génique pour la FSHD** ou être utilisée en combinaison avec d'autres stratégies, comme la thérapie ARNi, pour maximiser la mise sous silence de DUX4 chez les personnes atteintes de FSHD a été développé une stratégie pour accomplir l'inhibition de DUX4 en utilisant des cassettes d'expression antisens U7-sous forme de petit ARN nucléaire (snRNA) (appelées U7-asDUX4). Ces ARN non codants ont été conçus pour inhiber la production ou la maturation du pré-ARNm DUX4 pleine longueur en masquant le codon de départ DUX4, les sites d'épissage ou le signal de polyadénylation. Plusieurs U7-asDUX4 qui réduisaient l'expression de DUX4 in vitro ont été testé et les résultats associés à DUX4 apparaissent comme améliorés. L'inhibition de l'expression de DUX4 via les U7-snRNA pourrait être une nouvelle approche prospective de thérapie génique pour la FSHD ou être utilisée en combinaison avec d'autres stratégies, comme la thérapie ARNi, pour maximiser la mise sous silence de DUX4 chez les personnes atteintes de FSHD.

Une nouvelle analyse intégrée révèle un réseau lncRNA-miRNA-mRNA associé au développement du *muscle squelettique du pigeon. L'analyse STEM (short time-series expression miner) a indiqué que la* fonction du réseau lncRNA-associé aux ceRNA pourrait être spécifique au développement. L'analyse d'enrichissement fonctionnel a identifié des voies potentielles régulant le développement du muscle squelettique du pigeon, telles que le cycle cellulaire et la signalisation MAPK. Sur la base du degré de connectivité, les lncRNA TCONS_00066712, TCONS_00026594, TCONS_00001557, TCONS_00001553 et TCONS_00003307 ont été identifiés comme des gènes pivots dans le réseau des ARNc. **Le lncRNA TCONS_00026594 pourrait réguler le proto-oncogène FSHD region gene 1 (FRG1)/SRC,** non-récepteur tyrosine kinase (SRC) par l'adsorption éponge de cli-miR-1a-3p pour affecter le développement du muscle squelettique du pigeon. Ces résultats fournissent une base de données pour l'élucidation approfondie du mécanisme de l'ARNc associé à l'ARNc qui sous-tend le développement du muscle squelettique du pigeon.

Liste des gènes cibles de DUX4 qui sont exprimés de manière différentielle dans les MF de FSHD1, FSHD1 mosaïque et FSHD2.

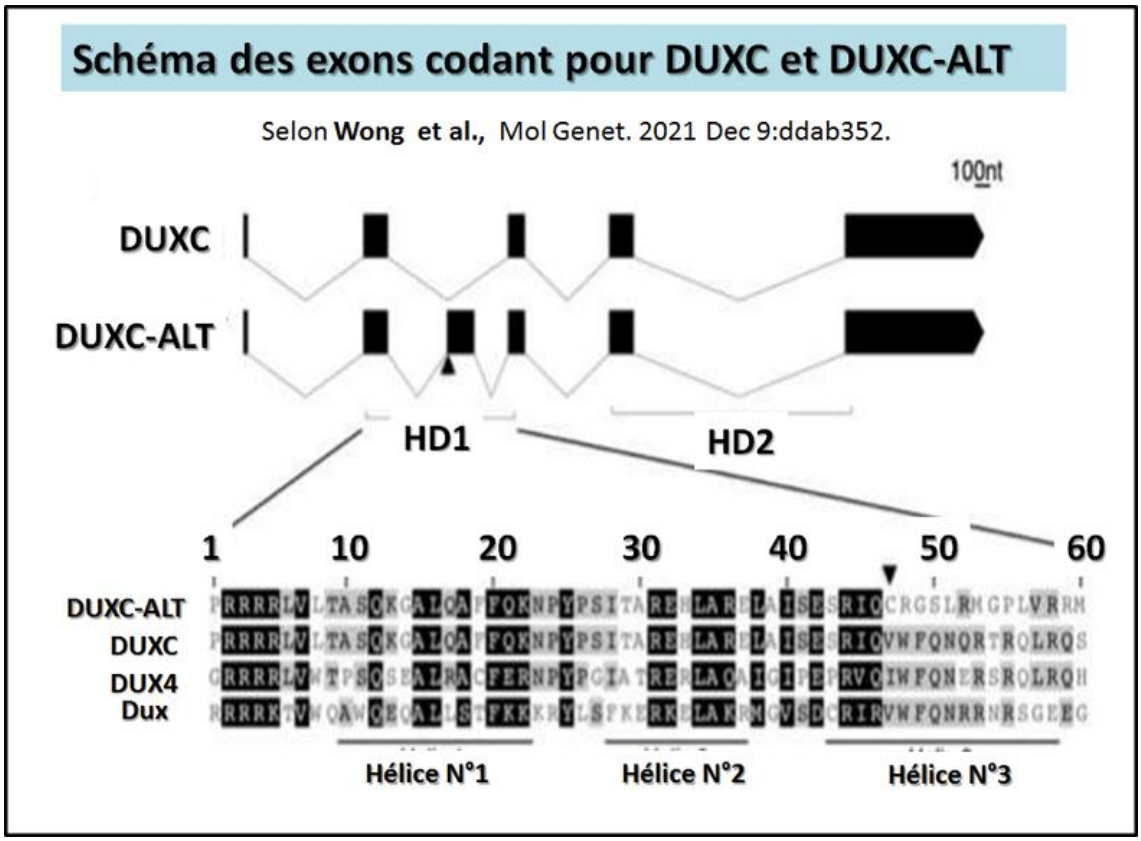
	FSHD2	FSHD1	FSHD1m
	Changement de conformation		
PRAMEF12	↑ 9.34	↑ 7.16	↑ 8,00
RFPL4A	↑ 9.66	↑ 6.59	↑ 8,58
RFPL4B	↑ 6.94	↑ 5.25	↑ 4,94
SLC34A2	↑ 10.73	↑ 7.73	↑ 3,18
TRIM43	↑ 10.64	↑ 8.22	↑ 9,65
TRIM49	↑ 9.52	↑ 7.63	↑ 6,47
VCAM1	↑ 2.06	↓ -2.60	↓ -3,45
ZSCAN4	↑ 9.61	↑ 6.10	↑ 8,76

Selon **Laberthonnière et al.**, Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021 Dec 3

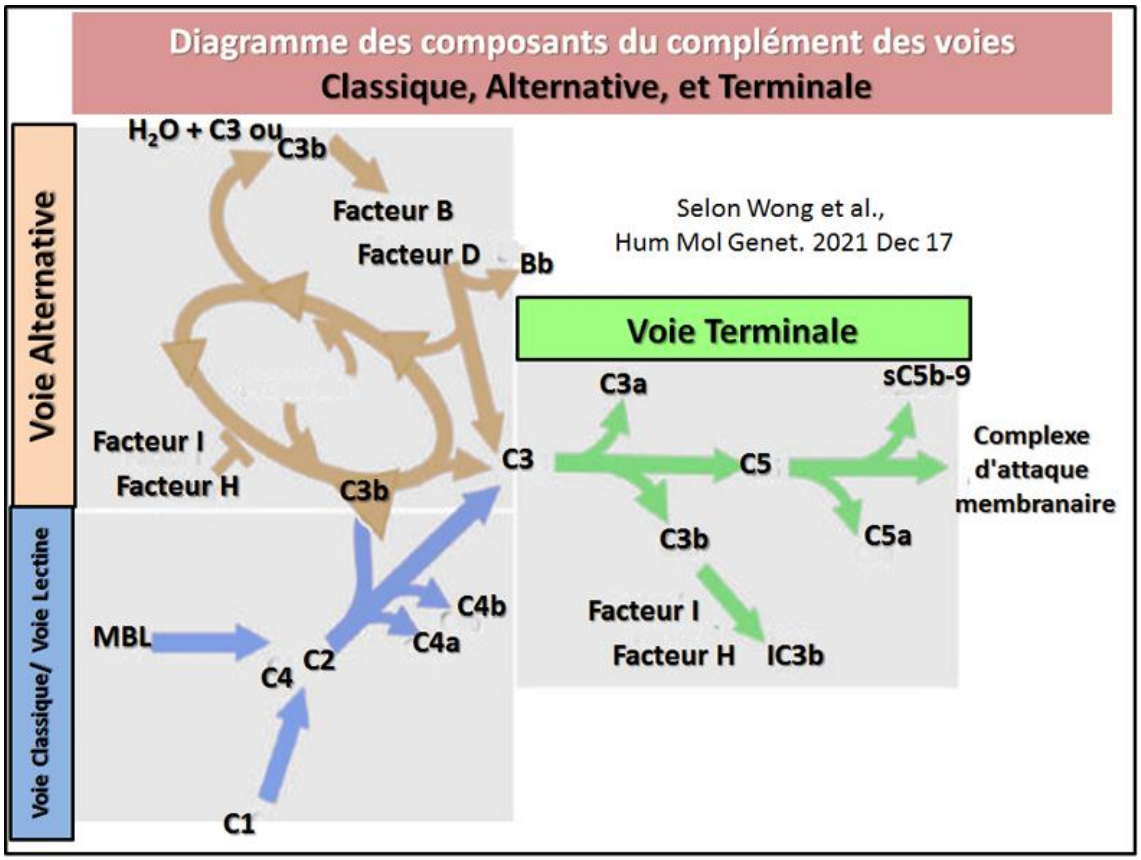
Il est indiqué dans ce travail que la contractilité sarcomérique affaiblie de la dystrophie facio-scapulo-humérale est imitée dans les fibres musculaires innervées dérivées de cellules souches pluripotentes induites. L'identification des biomarqueurs musculaires de la FSHD reste essentielle pour comprendre le processus menant à la pathologie mais aussi pour définir des indicateurs à utiliser pour la conception de médicaments, la mesure des résultats et le suivi des thérapies. Les différentes voies identifiées par une approche de biologie systémique ont été largement négligées dans cette maladie. Globalement, notre travail ouvre de nouvelles perspectives dans la définition de biomarqueurs capables de définir l'altération musculaire mais aussi dans le développement de nouvelles stratégies pour améliorer la fonction musculaire car il fournit des paramètres fonctionnels pour le criblage de molécules actives. En comparant notre liste de DEGs dans les MF FSHD1, FSHD2, ou BAMS par rapport aux MF de contrôle avec les gènes cibles DUX4, seul 1 gène, OAS2 (codant pour la 20-50-oligo adénylate synthétase 2), est commun entre les MF FSHD1, FSHD2, et BAMS, 9 gènes cibles DUX4 sont spécifiquement dérégulés dans les MF FSHD1, 14 dans les MF FSHD2 et 18 dans les MF BAMS ; 8 sont communs à FSHD1 et FSHD2. Comme présenté dans l'article et illustré ci-dessus les gènes cibles de DUX4 qui sont différentiellement exprimés sont listés à droite du diagramme de Venn mais aussi figurant comme une liste de gènes cibles de DUX4 qui sont exprimés de manière différentielle dans les MF de FSHD1, FSHD1 mosaïque et FSHD2. **Les flèches rouges correspondent aux gènes qui sont régulés à la hausse et les flèches vertes, aux gènes régulés à la baisse.**

Dans cette étude il est rapport que le miRNA humain baptisé miR-675 inhibe l'expression de DUX4 et pourrait être exploité comme traitement potentiel de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Ce rapport indique ici une stratégie pour diriger l'ARNi contre DUX4 **en utilisant le microARN naturel miR-675, qui est dérivé du lncRNA H19. Le miR-675 humain inhibe l'expression de DUX4 et les résultats associés dans les modèles cellulaires de FSHD.** En outre, l'administration de miR-675 par thérapie génique protège les muscles de la mort associée à DUX4 chez les souris. Enfin, nouil y est démontré que trois petites molécules connues pour réguler le miR-675 inhibent DUX4 et les biomarqueurs de la FSHD activés par DUX4 dans les myotubes dérivés de patients atteints de

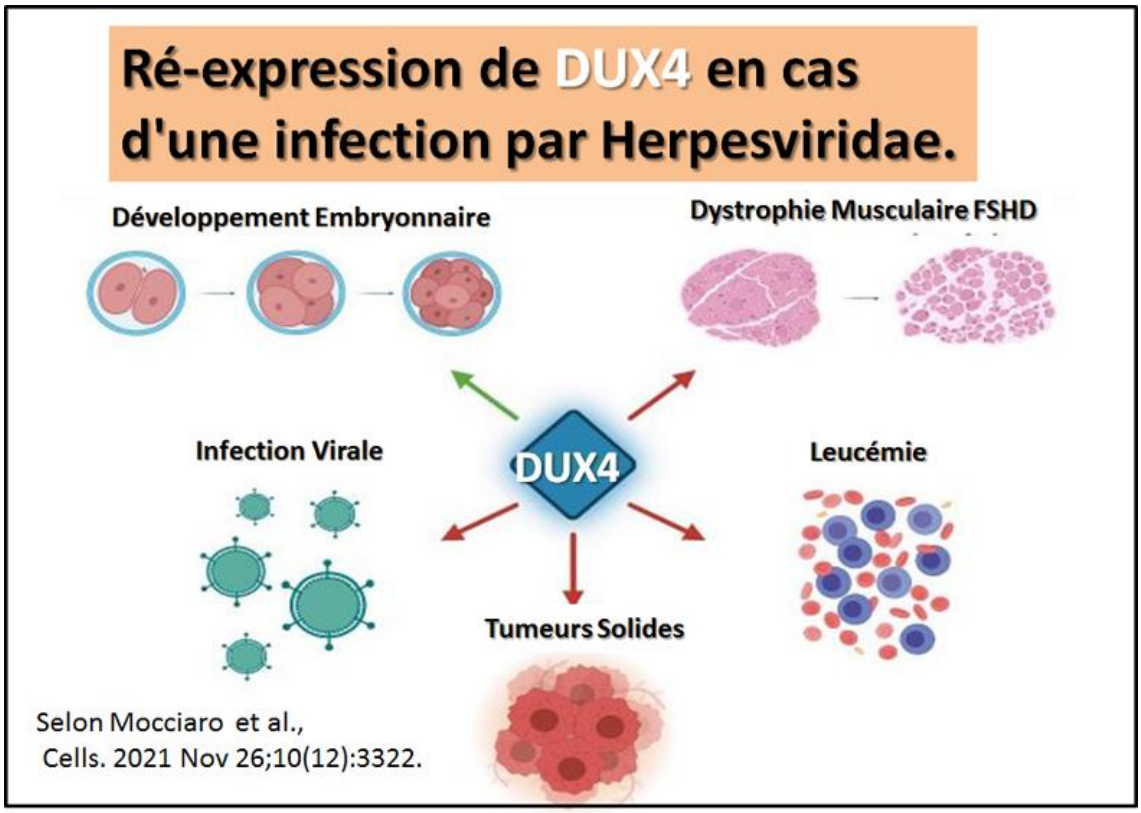
FSHD. À notre connaissance, il s'agit de la première étude démontrant l'utilisation de petites molécules pour supprimer un gène dominant de la maladie en utilisant un mécanisme ARNi.



Par ailleurs cette étude la forme chez le chien de DUXC . il y est décrit l'ensemble des Implications pour la rétrotransposition de DUX4 et les modèles précliniques de FSHD. Les identifions qui figure ici portent sur l'expression de deux isoformes de l'ARNm DUXC dans les tissus testiculaires canins, l'une codant pour la protéine canonique à double homéodomaine (DUXC), similaire à DUX4/Dux, et une seconde qui inclut un exon alternatif dans le cadre qui perturbe la séquence d'acides aminés conservée du premier homéodomaine (DUXC-ALT). **L'expression de DUXC dans des cellules canines induit un programme pluripotent similaire à celui de DUX4 et Dux, et induit l'expression d'un ensemble similaire de rétrotransposons des familles ERV/MaLR et LINE-1,** ainsi que des répétitions satellites péricentromériques ; alors que DUXC-ALT n'a pas fortement activé l'expression génique dans ces essais. Important pour les modèles précliniques de FSHD, le DUX4 humain et le DUXC canin montrent une plus grande conservation de leurs homéodomaines et des motifs de liaison correspondants par rapport à la conservation entre le DUX4 humain et le Dux de la souris, et le DUX4 humain active un programme transcriptionnel très similaire dans les cellules canines. Ensemble, ces résultats montrent que la rétro transposition a entraîné la perte d'une isoforme alternativement épissée et que les mammifères contenant DUXC pourraient être de bons candidats pour certains modèles précliniques de FSHD. Le locus DUXC canin produit deux isoformes différentes. **Le panneau supérieur présente un schéma des des exons codant pour DUXC et DUXC-ALT et le panneau inférieur montre l'alignement de la première région de l'homéodomaine avec la région D de la souris région homéodomaine avec Dux de souris et DUX4 HD1 humain.**



Le sujet de cette étude porte sur les composants plasmatiques du complément élevés dans la dystrophie facio-scapulo-humérale. L'étude actuelle a testé le plasma de deux cohortes indépendantes de sujets FSHD et de sujets témoins et **a trouvé des composants du complément élevés dans les deux cohortes FSHD.** La combinaison des sujets des deux cohortes a permis d'identifier les facteurs du complément qui distinguent le mieux la FSHD des témoins. Dans le groupe FSHD, un sous-ensemble de sujets a montré une élévation de plusieurs composants du complément. L'ensemble de ces résultats suggère la nécessité d'études futures pour déterminer si les mesures de l'activation du complément peuvent être utilisées comme une mesure non invasive de l'activité de la maladie FSHD, **de sa progression et/ou de la réponse aux thérapies.** En outre, avec l'expansion en cours des approches thérapeutiques du complément, il convient d'envisager un ciblage de précision de cette voie. Un schéma récapitulatif présenté ci-contre permet de mieux identifier le système de la cascade du complément. Diagramme montrant les composants du complément de la voie classique, alternative, et terminale du système du complément qui est un groupe d'environ 50 protéines connues du sérum, faisant partie de l'immunité innée.



L'article suivant porte sur une mise à jour du rôle de DUX4 dans la physiologie normale et dans la dystrophie musculaire FSHD. Alors que DUX4 est épigénétiquement réduit au silence dans la plupart des tissus somatiques des humains sains, sa réactivation aberrante est associée à plusieurs maladies, notamment le cancer, les infections virales et la dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD). DUX4 est également transloqué, donnant naissance à des protéines chimériques oncogènes à la base de formes de sarcomes et de leucémies. Par conséquent, comprendre comment DUX4 est régulé et exerce son activité pourrait fournir des informations pertinentes, non seulement pour approfondir nos connaissances sur la régulation du développement embryonnaire humain, mais aussi **pour développer des approches thérapeutiques pour les maladies associées à DUX4.** On va trouver ici un résumé sur les connaissances actuelles sur les processus cellulaires et moléculaires régulés par DUX4 en mettant l'accent sur la dystrophie musculaire FSHD. Provenant de l'article en référence figure ci-contre un schéma résumant le rôle de DUX4 qui peut être ré-exprimé en conséquence directe d'une infection par Herpesviridae. Le gain d'expression pathologique d'un DUX4 est associé à la dystrophie musculaire FSHD. Plusieurs formes de néoplasmes présentent ainsi une expression ou une activité aberrante de DUX4

Un nouveau rapport d'un cas pédiatrique et une revue de la littérature sur la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 1. Il faut bien être conscient que la FSHD à début précoce se présente tôt et présente des caractéristiques systémiques fréquentes, et c'est parfois comme ici dans la présente étude un sous-type sévère de FSHD que l'on va dépister.

Cette nouvelle publication traite de la réhabilitation des membres supérieurs dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale . Il est indiqué durant le déroulement de cette étude **un taux de réponse de 43,6 % qui a été atteint, pour 232 des 532 patients ayant répondu à l'enquête**. Bien que 85,8 % (n=199) des patients souffrent d'une instabilité de l'épaule qui affecte leur vie quotidienne,

seuls 44,4 % (n=103) ont pratiqué des exercices ciblant le haut du corps. Les thèmes des données étaient la compréhension du mécanisme de la maladie qui détermine le choix des exercices, le manque de compréhension de la maladie et des avantages de l'exercice, le soutien des professionnels, les obstacles à l'exercice et les réflexions sur les recherches futures. Les participants (92,2%, n=214) ont convenu que des recherches supplémentaires sur les exercices pour les membres supérieurs étaient nécessaires et ont estimé qu'une intervention de 3 mois de cyclisme sur le bras avec des visites cliniques mensuelles et une imagerie par résonance magnétique serait appropriée. En conclusions de cette étude il faut retenir que : Le choix des exercices était variable parmi les patients atteints de FSHD, et le manque d'information, la douleur, la fatigue, la disponibilité et l'accès aux installations, le coût et le temps ont été identifiés comme des obstacles à l'exercice. Cela peut expliquer l'engagement limité dans la rééducation des membres supérieurs malgré le pourcentage élevé d'instabilité de l'épaule chez les patients atteints de FSHD. **Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour développer des interventions d'exercice fondées sur des preuves, et des conseils pour la prescription d'exercice du membre supérieur** dans la FSHD, et les patients sont favorables à cela.

Il est question dans ce travail d'analyser les manifestations systémiques et la charge des symptômes de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale dans une cohorte de référence. Il a ainsi été effectué une analyse rétrospective des dossiers des patients atteints de FSHD vus dans notre établissement entre 2000 et 2017.Dans l'étude figure 87 patients atteints de FSHD. Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient la douleur (71%), les difficultés de sommeil (41%), les maux de tête (27%) et l'altération de l'humeur (24%). Lors des tests, 7/16 (44%) patients présentaient une perte auditive neurosensorielle, 20/60 (33%) des arythmies cardiaques ou des défauts de conduction, 17/45 (38%) des anomalies à l'échocardiogramme, 12/25 (48%) une capacité vitale forcée réduite et 4/10 (40%) une dysphagie oropharyngée. Cependant, les patients présentant ces anomalies représentaient respectivement 8 %, 23 %, 20 %, 14 % et 5 % du nombre total de patients, car le dépistage n'était pas uniforme. **Aucune pathologie oculaire attribuable à la FSHD n'a été détectée.** En conclusion de **l'étude la FSHD présente un large phénotype clinique.** Une vigilance accrue des neurologues pour dépister les manifestations systémiques de la maladie est justifiée. Un dépistage plus uniforme et de futures études de population sont nécessaires pour comparer les résultats des patients atteints de FSHD à ceux de la population générale.

Il est mis à jour dans ce travail une recherche générale sur la dystrophie facio-scapulo-humérale : prévalence de la maladie en Chine. Les analyses rapportées ouvrent la voie à d'autres investigations qui ne sont possibles que dans le cadre d'études de population à grande échelle pour estimer **les symptômes non-musculaires communément associés à la FSHD tels que la perte d'audition et les rétinopathies, mais aussi pour identifier les signes sous-déclarés et définir leur prévalence respective ou leur importance dans la vie des patients.** Cela ouvre également de nouvelles perspectives pour l'inclusion des patients dans les essais cliniques à une époque où les développements thérapeutiques sont poursuivis pour guérir la FSHD.

Il s'agit ici de rapporter la prévalence et l'évolution de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 1 (FSHD1) génétiquement confirmée en Chine entre 2001 et 2020.

Cela représente une étude nationale basée sur la population. Cette recherche capture la plus grande population de FSHD1 génétiquement confirmée au monde, pour calculer sa prévalence de 0,75 par million en Chine de 2001 à 2020. Environ **12,0 % des patients symptomatiques et asymptomatiques atteints de FSHD1 perdront leur autonomie de déplacement dans les 40 ans suivant l'apparition de la première faiblesse musculaire**. Il est à noter que le f inancement de travail a été soutenu par les subventions (U2005201, 81870902, N.W.) et (81974193, 81671237, Z.Q.W.) de la Fondation nationale des sciences naturelles de Chine ; les fonds conjoints pour l'innovation des sciences et des technologies de la province de Fujian (2018Y9082) (N.W.), et le programme de construction de la discipline clé de spécialité clinique de Fujian (N.W.).

Une récente revue fait le point sur le rapport de réunion concernant le Congrès international de recherche sur la FSHD en 2021. Bien que l'étiologie de la maladie pour la FSHD de type 1 et de type 2 ait été attribuée à un gain de fonction toxique provenant d'une expression aberrante de DUX4**, les mécanismes pathogéniques exacts impliqués dans la fonte musculaire n'ont pas encore été élucidés**. Le bilan de 2021 produit par le congrès « FSHD International Research Congress », qui s'est tenu virtuellement les 24 et 25 juin, a réuni plus de 350 chercheurs et cliniciens pour partager les avancées les plus récentes dans la compréhension du mécanisme de la maladie**, discuter de la prolifération des stratégies interventionnelles et du raffinement des mesures des résultats cliniques**, y compris les résultats de l'essai ReDUX4, un essai clinique de phase 2b du Losmapimod dans la FSHD [NCT04003974].

Cette étude porte sur un affaiblissement des muscles orofaciaux chez les patients atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). Bien que les patients FSHD aient présenté une diminution de l'activité musculaire liée aux muscles frontaux, péribuccaux et périoculaires, les associations génotype-phénotype ont confirmé une corrélation non significative faible à modérée entre la taille des répétitions et la gravité de la faiblesse musculaire**. L'affaiblissement des muscles orofaciaux et son association avec une contraction de D4Z4 ne sont peut-être pas suffisamment significatifs pour servir de biomarqueur pronostique,** en raison de l'association faible à modérée. D'autres études avec des échantillons de plus grande taille sont nécessaires pour déterminer le degré d'implication génétique dans la croissance faciale chez les patients FSHD.

Dans cette analyse, une nouvelle stratégie qui utilise comme outil des cellules dites **"iMyoblastes »** est proposée pour les études ex vivo et in vivo de la myogenèse humaine et la modélisation des maladies. Les iMyoblastes provenant de personnes atteintes de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale ont révélé un mécanisme de régulation épigénétique inconnu jusqu'alors, **qui contrôle l'expression du gène pathologique DUX4 au cours du développement**. Les iMyoblastes provenant de patients atteints de dystrophie musculaire des ceintures R7 et R9 et du syndrome de Walker Warburg ont modélisé les pathologies de ces maladies moléculaires et ont réagi aux petites molécules et aux thérapies d'édition de gènes. Ces résultats établissent l'utilité des iMyoblastes pour les études ex vivo et in vivo de la myogenèse humaine et de la pathogenèse des maladies, ainsi que pour le développement de thérapies à base de cellules souches musculaires.

On va rapporter dans cette étude une amélioration de la moléculaire et de l'histopathologie dans le muscle du diaphragme du modèle de souris transgénique double ACTA1-MCM/FLExDUX4 de FSHD

avec une thérapie antisens systémique. Ainsi comme **la restriction respiratoire dans la FSHD est de plus en plus souvent signalée comme étant plus fréquente et plus sévère qu'on ne le pensait auparavant,** l'implication de la faiblesse du diaphragme dans l'insuffisance pulmonaire faisant l'objet d'un débat. L'expression aberrante du gène double homeobox 4 (DUX4) étant la cause première de la FSHD, il a été, avec d'autres, développé de nombreuses stratégies et rapporté **des résultats prometteurs sur la régulation de l'expression de DUX4 dans des modèles cellulaires et animaux de FSHD.** Cependant, l'effet des approches DUX4 et anti-DUX4 sur le muscle du diaphragme n'a pas été élucidé. Il est démontré ici que **l'expression toxique de DUX4 entraîne une pathologie qui affecte le diaphragme du modèle de souris ACTA1-MCM/FLExDUX4 de FSHD à la fois au niveau moléculaire et histologique.** Il est important de noter qu'un traitement antisens systémique qui supprime l'expression de DUX4 et des gènes cibles de 50% améliore significativement la régénération musculaire et la fibrose musculaire, et empêche la modification de la composition des types de myofibres, ce qui soutient son développement comme traitement de la FSHD.

Il est présenté dans cette analyse comment les signatures transcriptomiques de la dystrophie facio-scapulo-humérale sont corrélées à différents stades de la maladie et sont marquées par différents biomarqueurs IRM. Cette étude a analysé deux biomarqueurs basés sur l'imagerie - l'hyperintensité de la magnitude d'inversion-récupération (TIRM = Turbo Inversion Recovery Magnitude) et la fraction de graisse - et donne un aperçu de leur pouvoir prédictif en tant que biomarqueurs non invasifs pour la détection de la signature de la FSHD dans les essais cliniques. Une meilleure compréhension de l'hétérogénéité et de la corrélation entre les biomarqueurs d'imagerie et les biomarqueurs moléculaires, comme le montre cette étude, fournira des indications importantes pour la conception des essais cliniques sur la FSHD. Enfin, **cette étude a examiné le rôle des types de cellules non-musculaires infiltrées dans l'expression de la signature de la FSHD et a détecté des rôles distincts potentiels pour deux sous-types de progéniteurs fibro-adipogènes dans la FSHD.** En fait il est rapporté dans cette étude le rôle des cellules non musculaires infiltrées dans la FSHD, et cela a permis d'identifier des rôles potentiellement distincts pour deux sous-types de cellules progénitrices fibro-adipogènes dans **l'expression de la signature DUX4 ou la réduction du score PAX7, respectivement.**

Il est question dans cette étude de proposer une méthode pour la reprogrammation de cellules mononucléaires adultes du sang périphérique humain en hiPSCs à partir de deux patients atteints de dystrophie musculaire facioscapulohumérale de type 1. Les lignées de cellules souches pluripotentes humaines induites (hiPSC) servent de modèles de recherche importants pour divers types de maladies in vitro. Ici, nous avons reprogrammé des cellules mononucléaires du sang périphérique humain (PMBCs) en hiPSCs avec le plasmide épisomal de deux patients FSHD1. **Ces lignées hiPSC ont conservé un caryotype normal et ont présenté une morphologie typique.** Elles pouvaient toutes deux exprimer des marqueurs de pluripotence et se différencier en trois couches. Les lignées hiPSC pourraient être utilisées pour le criblage de cibles thérapeutiques potentielles et la recherche de mécanismes.

Cette nouvelle étude représente un suivi à long terme de la fonction respiratoire dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Quatre-vingt-douze patients ont été inclus (57 % d'hommes, âgés de 18 à 75 ans). Au départ, les résultats de la spirométrie de 41 patients présentaient un schéma ventilatoire restrictif (CVF < 80 % et VEMS/CVF ≥ 70 % de la valeur prédite) et de 48 patients lors du suivi. La CVF moyenne a diminué entre le début et la fin du traitement, passant de 79,0 à 76,7 % de la valeur prédite (p = 0,021). Cette diminution était due à un sous-groupe de 15 patients qui présentaient une détérioration de la CVF de plus de 10 % de la valeur prédite. Le sous-groupe de 15 patients était plus sévèrement atteint au départ (p = 0,002 pour le score clinique FSHD et 0,007 pour le score de Ricci). Ils ont développé plus fréquemment des déformations de la colonne vertébrale et du thorax (p < 0,001 pour la cyphoscoliose et 0,012 pour le pectus excavatum) et ont connu un déclin plus important de la fonction musculaire axiale (p = 0,020). Seules de faibles corrélations ont été trouvées entre le changement de la CVF % prédite et le changement des scores cliniques entre la ligne de base et le suivi. Finalement l'étude donne lieu à l'Interprétation suivante : La **fonction respiratoire est restée stable chez la plupart des patients atteints de FSHD, mais un sous-groupe de patients a montré une détérioration prononcée.** Ils présentaient une faiblesse musculaire plus sévère, notamment des muscles des jambes au départ (score de Ricci ≥ 6), avaient des déformations de la colonne vertébrale et du thorax et un déclin relativement rapide de la fonction musculaire axiale lors du suivi.

Il est question dans cette étude de l'évolution de la régulation du gène DUX4 et de son implication dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. L'origine évolutive inhabituelle de DUX4, son importante régulation génique épigénétique et post-transcriptionnelle, et les diverses boucles de régulation en retour qui contrôlent son expression et sa fonction contribuent à la nature hautement complexe de la pathogenèse de la FSHD. Dans ce mini-reportage, il est résumé l'état actuel des connaissances sur la biologie de DUX4 et de la FSHD pour mettre en évidence les domaines clés dans lesquels des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre la régulation de DUX4. Je mets également l'accent sur la régulation post-transcriptionnelle de et par DUX4 via des changements dans la stabilité de l'ARN et des protéines qui pourraient sous-tendre des caractéristiques clés de la pathophysiologie de la FSHD. Enfin, **la discussion porte sur les différentes boucles de rétroaction impliquées dans la régulation de DUX4 et les conséquences de son expression en fonction du contexte, ce qui pourrait être essentiel pour développer de nouvelles approches thérapeutiques pour combattre la FSHD**

Cette analyse récente indique des données nouvelles sur les considérations et implications pratiques de la réalisation d'un crible phénotypique de survie CRISPR/Cas. Les cribles à l'échelle du génome qui utilisent la viabilité comme indicateur ont permis d'identifier des gènes essentiels. Le développement de cribles d'élimination de gènes avec l'utilisation de CRISPR-Cas a fourni une méthode plus sensible pour identifier ces gènes. Ici, il a été réalisé un crible de sauvetage phénotypique CRISPR/Cas9 exhaustif à l'échelle du génome pour identifier les modulateurs de la cytotoxicité induite par le facteur de transcription pionnier DUX4. La mauvaise expression de DUX4 due à une défaillance des mécanismes de répression épigénétique est à l'origine de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD), un trouble musculaire complexe qui reste jusqu'à présent incurable. Comme son nom l'indique, la FSHD se manifeste généralement dans les muscles du visage et de la ceinture scapulaire. Notre crible CRISPR/Cas9 n'a révélé aucun effecteur clé autre que DUX4 lui-même qui

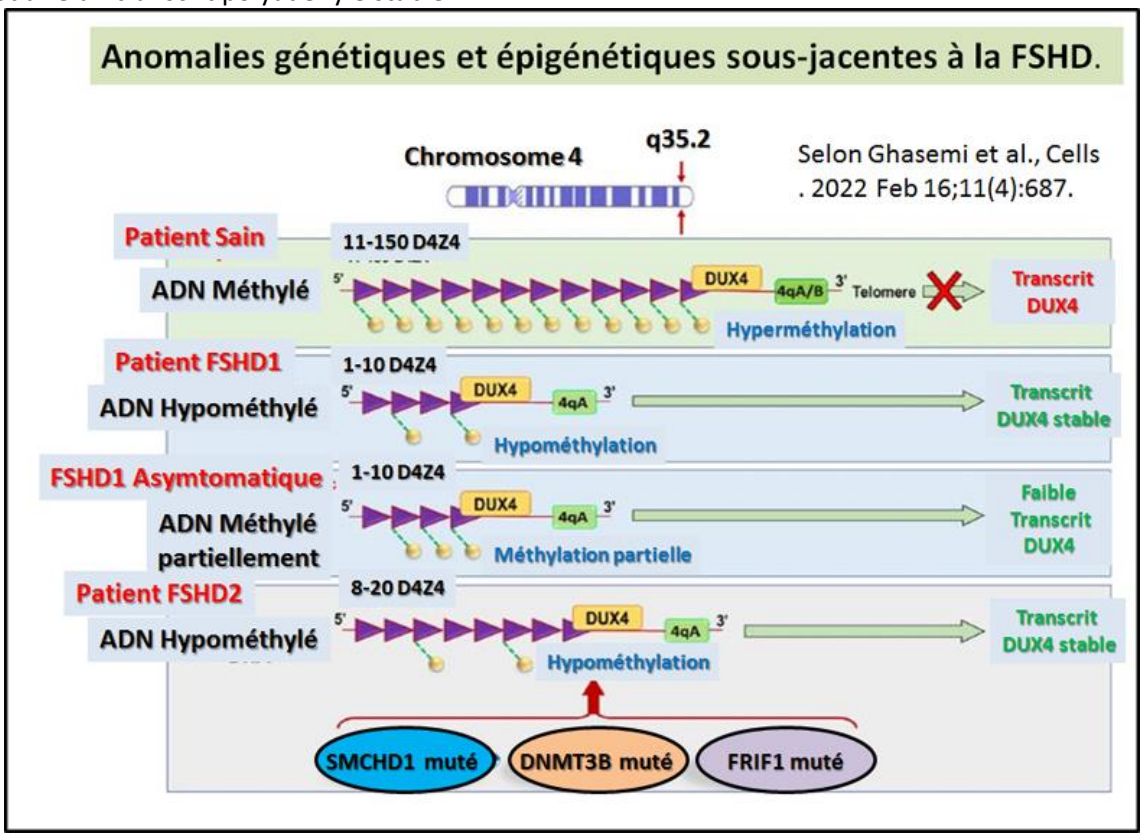
pourrait moduler la cytotoxicité de DUX4, ce qui suggère que les efforts de traitement de la FSHD devraient être dirigés vers la modulation directe de DUX4 lui-même. Dans ce travail le dépistage a cependant révélé quelques événements génomiques rares et inattendus, qui ont eu un impact important sur l'interprétation des diverses données étudiées. **Ces résultats peuvent fournir des considérations importantes pour la planification de futurs cribles phénotypiques de survie CRISPR/Cas9.**

Cet article porte sur des données relatives aux caractéristiques de la parole et de la déglutition chez les patients atteints de dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Treize personnes atteintes de FSHD et 10 témoins sains ont été évalués. Les groupes ont présenté des différences significatives dans les bases motrices de la phonation et de la respiration. En ce qui concerne la déglutition, deux individus (15%) ont présenté une légère dysphagie et sept (53,8%) ont montré une force réduite des muscles faciaux. Ces résultats n'étaient pas corrélés avec la durée de la maladie, l'âge d'apparition des symptômes et la qualité de vie. **La dysphagie était liée à l'aggravation de la maladie.**

Une récente étude concerne les événements en aval initiés par l'expression de DUX4 associé à la FSHD. Il est ainsi présenté un ensemble d'études sur le transport nucléocytoplasmique, sur l'accumulation de gammaH2AX et sur la dépendance de Bax/Bak. Premièrement, il a été constaté que l'exportation des protéines nucléocytoplasmiques semble être réduite lors de l'expression de DUX4, comme l'indique l'accumulation nucléaire d'un rapporteur « transporteur »-GFP. Deuxièmement, en s'appuyant sur des études réalisées par d'autres laboratoires, il est ainsi démontré que le phospho(Ser139)-H2AX (γH2AX), un indicateur des cassures de l'ADN double brin, s'accumule à la fois dans les noyaux des myotubes humains FSHD1 lors de l'expression endogène de DUX4 et dans les fibroblastes embryonnaires de souris immortalisés par SV40 Bax-/-;Bak-/- (double knockout) lors de l'expression exogène de DUX4. En revanche, l'activation de la caspase 3/7 induite par DUX4 a été empêchée dans les fibroblastes embryonnaires de souris SV40 à double knockout Bax-/-;Bak-/-, mais pas par les knockouts simples de Bax, Bak ou Bid. **Ainsi, l'expression aberrante de DUX4 semble altérer le transport des protéines nucléocytoplasmiques et générer des cassures double brin de l'ADN dans les noyaux des myotubes FSHD1,** et la voie Bax/Bak est requise pour l'activation des caspases induite par DUX4 mais pas pour l'accumulation de γH2AX. Ces résultats ajoutent à notre connaissance des événements en aval induits par l'expression aberrante de DUX4 et suggèrent des possibilités de recherches mécanistiques supplémentaires.

Cette nouvelle analyse porte sur les mesures des résultats dans les essais cliniques de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Bien qu'il n'existe toujours pas de traitement curatif pour cette maladie, les progrès vers les thérapies de la FSHD se sont accélérés depuis que le mécanisme sous-jacent de dérépression épigénétique du gène de la double homéobox 4 (DUX4) conduisant à la toxicité du muscle squelettique a été identifié. Cela a facilité le développement rapide de nouvelles thérapies pour cibler l'expression de DUX4 et les dérèglements en aval qui provoquent la dégénérescence musculaire. Ces découvertes et les études translationnelles précliniques ont ouvert de nouvelles voies pour les thérapies qui attendent d'être évaluées dans des essais cliniques. Alors que le domaine anticipe un plus grand nombre d'essais sur la FSHD, le besoin de mesures plus fiables et quantifiables de la fonction musculaire s'est accru, tant pour les essais de phase précoce que pour ceux de phase II et III. Les outils avancés qui facilitent l'évaluation clinique longitudinale amélioreront grandement le potentiel des essais pour identifier les thérapies qui améliorent avec succès la progression de la maladie ou permettent la récupération fonctionnelle des muscles. La discussion

porte ici sur des mesures actuelles et émergentes concernant les résultats obtenus au sujet de la FSHD et des défis que les chercheurs peuvent rencontrer en appliquant ces mesures à la conception et à la mise en œuvre des essais cliniques de la FSHD. Un schéma résume les **anomalies génétiques et épigénétiques sous-jacentes à la FSHD**. Chez les individus sains, le réseau de répétitions du rétrotransposon D4Z4 près du télomère du chromosome 4q contient 11 à 150 répétitions hautement méthyles de 3,3 kb hautement méthylées et réduit efficacement au silence le gène DUX4. Chez les patients atteints de FSHD1 la contraction du locus à 1-10 unité(s) de répétition est associée à une hypométhylation locale de l'ADN. et, en présence d'un allèle 4qA permissif, permet à DUX4 de produire un transcrit polyadénylé stable.



Cette nouvelle étude concerne l''expansion persistante des progéniteurs fibroadipogènes après l'expression transitoire de DUX4 provoque un état profibrotique dans un modèle murin de FSHD. Pour vérifier dans quelle mesure le muscle peut se régénérer après une dégénérescence médiée par DUX4, il a été utilisé un modèle animal avec une expression réversible de DUX4, la souris iDUX4pA;HSA. Il est alors constaté que l'histologie musculaire se rétablit considérablement après l'arrêt de l'expression de DUX4, l'ampleur du rétablissement étant inversement proportionnelle à la durée de l'expression antérieure de DUX4. Cependant, malgré une histologie musculaire relativement normale et la récupération de la plupart des paramètres cytologiques, le compartiment des progéniteurs fibroadipogènes, qui est significativement élevé pendant les épisodes d'expression de DUX4 spécifique à une fibre, ne revient pas à ses niveaux de base, même plusieurs semaines après un seul épisode d'expression de DUX4. Le constat suivant est que le muscle qui s'est rétabli d'une rafale de DUX4 acquiert une propension à la fibrose sévère, qui peut être révélée par des lésions cardiotoxiques ultérieures. **Ces résultats suggèrent qu'un passé d'expression de DUX4 conduit à des altérations pro-fibrotiques maintenues dans la physiologie cellulaire du muscle, avec des implications potentielles pour les approches thérapeutiques.**

Dans cette analyse il est fait le constat d'une convergence des résultats rapportés par les patients et les médecins dans le registre national français de la dystrophie facio-scapulo-humérale. Les réponses des patients et des médecins sont largement concordantes lorsqu'il s'agit d'aborder des items quantitatifs et objectifs. Par conséquent, il a été mis à jour les formulaires de collecte en s'appuyant davantage sur les données rapportées par les patients lorsque cela est approprié. L'espoir étant que les formulaires révisés réduiront le temps de collecte des données tout en garantissant le même standard de qualité. Avec l'avènement de l'intelligence artificielle et de la prise de décision automatisée, des données fiables et de haute qualité sont essentielles **pour développer des algorithmes performants afin d'améliorer le diagnostic, les soins et d'évaluer l'efficacité des traitements à venir.**

Selon cette étude il apparait une relation étroite entre l'interaction avec les espèces réactives de l'oxygène mitochondrial, le stress oxydatif et l'adaptation hypoxique dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale .Ainsi le stress métabolique est à considérer comme cible thérapeutique potentielle. Il est en effet constaté que les niveaux élevés de ROS mitochondriaux (mitoROS) sont en corrélation avec les augmentations du potentiel de la membrane mitochondriale à l'état d'équilibre dans les cellules myogéniques FSHD. DUX4 déclenche la polarisation de la membrane mitochondriale avant la génération de stress oxydatif et l'apoptose par le biais de mitoROS, et affecte la santé mitochondriale par la peroxydation lipidique. Il a été identifié le complexe I comme la cible principale du dysfonctionnement mitochondrial induit par le DUX4, avec une forte corrélation entre la respiration liée au complexe I et l'activité de signalisation de l'oxygénation cellulaire/hypoxie en hypoxie environnementale. Ainsi, la **myogénèse de la FSHD est particulièrement sensible au stress oxydatif induit par l'hypoxie en raison d'une mauvaise adaptation métabolique. Il est important de noter que les antioxydants ciblant les mitochondries sauvent la pathologie de la FSHD plus efficacement que les antioxydants conventionnels, ce qui met en évidence l'implication centrale du métabolisme perturbé des ROS mitochondriaux.** Ce travail fournit un modèle pathomécanique par lequel les changements induits par DUX4 dans le métabolisme oxydatif altèrent la fonction musculaire dans la FSHD, amplifié lorsque l'adaptation métabolique à une tension d'O2 variable est nécessaire. **Consulter en particulier dans cet article la figure N°11 qui résume divers mécanismes de génération du stress métabolique dans la pathologie FSHD.**

Dans cette revue figure de nouvelles données sur les risques et avantages du « big data » dans la recherche en épigénomique. C'est en fait sous forme d'un entretien avec Melanie Ehrlich qui dirige un groupe de recherche fondamentale.. En plus de travailler sur l'épigénétique du cancer, ce groupe de recherche a contribué à élucider les anomalies cytogénétiques et d'expression génétique dans le syndrome d'immunodéficience, anomalies centromériques et faciales (ICF), une maladie récessive rare souvent causée par des mutations dans la DNMT3B. Ce groupe a également étudié l'épigénétique et la transcriptomique de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD), dont le locus de la maladie est une répétition en tandem de 3,3 kb à la sous-télomère 4q (qui se trouve être hypométhylée dans l'ADN du syndrome ICF). L'étude actuelle de la FSHD l'a conduite dans la direction de l'épigénétique musculaire (muscle squelettique, cœur et aorte). Récemment, l'équipe a mené des recherches qui appliquent l'épigénétique de manière beaucoup plus rigoureuse que d'habitude à l'évaluation des variants génétiques issus des études d'association pangénomique (GWAS) sur l'ostéoporose et l'obésité. En collaboration continue avec diverses universités, **cette équipe de recherche a comparé le regroupement de la 5-hydroxyméthylcytosine et de la 5-méthylcytosine dans divers tissus humains et étudie les méthylomes des**

myoblastes qu'elle a générés par une nouvelle technique enzymatique à haute résolution (méthyl-seq enzymatique).

Cette nouvelle revue retrace les manifestations orofaciales associées aux dystrophies musculaires. Les données concernant les patients atteints de FSHD sont très limitées, mais l'asymétrie faciale et la faiblesse musculaire semblent être les résultats les plus importants. Les patients atteints de dystrophies musculaires présentent des déviations de la croissance et du développement ainsi que de la morphologie orofaciale. Une prévalence accrue de malocclusions, d'origine tant squelettique que dentaire, caractérise les patients atteints de dystrophies musculaires. **Des caractéristiques dento-faciales différentes sont rapportées chez les patients atteints de différents types de dystrophies musculaires.** Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier l'expression phénotypique orofaciale des dystrophies musculaires.

Cette analyse porte sur une étude randomisée de phase 2 de l'ACE-083, un agent de promotion musculaire inhibiteur de la myostatine, dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale L'évaluation présentée indique si l'ACE-083 agissant localement pouvait augmenter en toute sécurité le volume musculaire et améliorer les résultats fonctionnels chez les adultes atteints de FSHD. Les parties 1 et 2 ont recruté 37 et 58 participants, respectivement. Parmi les 55 participants évaluables dans la partie 2, la moyenne des moindres carrés (IC 90%, ANCOVA) de la différence de traitement pour le volume total du muscle « total muscle volume (TMV; primary objective) », était de 16,4% (9,8%, 23,0%) dans le groupe Biceps « biceps brachii (BB) » (P < 0,0001) et de 9,5% (3,2%, 15,9%) dans le groupe Tibialis « tibialis anterior (TA) » (P = 0,01). La » contractile muscle volume (CMV) » a augmenté de manière significative dans les groupes BB et TA et la fraction de graisse « fat fraction (FF) » a diminué dans le groupe TA. Il n'y a pas eu d'amélioration constante des mesures fonctionnelles ou les résultats rapportés par les patients « patient-reported outcomes (PROs) » dans les deux groupes. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions légères ou modérées au site d'injection. La discussion avance la conclusion suivante : Les augmentations significatives du TMV avec l'ACE-083 par rapport au placebo **n'ont pas entraîné d'améliorations cohérentes des mesures fonctionnelles ou PRO avec un traitement de 12 mois**.

Dans cette étude il est question de la sensibilité du baroréflexe dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Le baroréflexe est un réflexe déclenché lorsqu'un barorécepteur est stimulé. Dans le corps humain, les barorécepteurs se trouvent dans les sinus carotidiens et le sinus de l'aorte. On ignore si la fonction baroréflexe, un important régulateur de la pression artérielle (PA), est altérée chez les personnes atteintes de FSHD. Ce travail examine si la sensibilité du baroréflexe (BRS) est émoussée chez les patients atteints de FSHD. La pression artérielle au repos pendant 30 minutes, la fréquence cardiaque et le baroréflexe cardiovagal ont été mesurés chez 13 patients atteints de FSHD (âge : 50 ± 13 ans, moyenne ± SD) et 17 témoins appariés selon le sexe et l'âge (âge : 47 ± 14 ans, p > 0,05). Les personnes atteintes de FSHD étaient moins actives (indice métabolique d'activité, IMA) (FSHD : 24 ± 30 ; témoins : 222 ± 175 kcal/jour ; p < 0,001) mais avaient un indice de masse corporelle similaire à celui des témoins (FSHD : 27 ± 4 ; témoins : 27 ± 4 kg/m2 ; p > 0,05). Le BRSup (réponse hypertensive), le BRSdown (réponse hypotensive) et le BRS total étaient similaires entre les groupes (BRSup : FSHD : 12 ± 8 ; contrôles : 12 ± 5 ms/mmHg ; BRSdown : FSHD : 10 ± 4 ; contrôles : 13 ± 6 ms/mmHg ; BRS : FSHD : 14 ± 9 ; contrôles : 13 ± 6 ms/mmHg ; p > 0,05). La pression artérielle moyenne était similaire entre les groupes (FSHD : 96 ± 7 ; contrôles : 91 ± 6mmHg). Les personnes atteintes de FSHD avaient une fréquence cardiaque élevée par

rapport aux témoins (FSHD : 65 ± 8 ; témoins : 59 ± 8 BPM ; p = 0,03), mais lorsqu'on co-variait pour l'IAM, cette relation disparaissait (p = 0,39). **Ces résultats suggèrent que le BRS n'est pas atténué chez les personnes atteintes de FSHD**, mais qu'une fréquence cardiaque élevée peut être due à un faible niveau d'activité physique, une conséquence potentielle de la mobilité limitée.

Cette étude prote sur la protéine antiapoptotique FAIM2 est ciblée par miR-3202, et DUX4 via TRIM21, ce qui entraîne la mort cellulaire et une myogenèse défectueuse. Le miR-3202, est connu pour cibler la protéine antiapoptotique FAIM2. L'inhibition de miR-3202 a conduit à la régulation à la hausse de FAIM2, et remarquablement, l'expression de DUX4 a conduit à des niveaux cellulaires réduits de FAIM2. Il est indiqué que l'ubiquitine ligase E3 et le gène cible de DUX4, TRIM21, sont responsables de la dégradation de FAIM2 en aval de DUX4. Les myoblastes humains surexprimant FAIM2 ont montré une résistance accrue à la mort cellulaire induite par DUX4, alors que dans les cellules de type sauvage, le knockdown de FAIM2 a entraîné une augmentation de l'apoptose et l'échec de la différenciation en myotubes. La nécessité de la présence de FAIM2 pour la différenciation myogénique des cellules WT a conduit les auteurs de l'étude à tester l'effet de la surexpression de FAIM2 sur l'altération de la myogénèse par DUX4. De manière frappante, la surexpression de FAIM2 a sauvé le défaut de différenciation myogénique causé par une faible expression de DUX4. Ces données impliquent les niveaux de FAIM2, modulés par DUX4 par le biais de TRIM21, comme un facteur important de médiation de la pathogénicité de DUX4, à la fois en termes de viabilité cellulaire et de différenciation myogénique**, et ouvrent ainsi une nouvelle voie de recherche de cibles médicamenteuses dans la FSHD.**

Cet article rapporte la faisabilité en toute sécurité de l'application de la stimulation électrique fonctionnelle à un enfant atteint de dystrophie facio-scapulo-humérale À la fin du traitement, il est constaté sur le cas particulier étudié dans cette étude l'existence d'une amélioration de l'activation musculaire. Alors que la force musculaire a augmenté dans le muscle « quadriceps femoris » du côté non dominant, elle est restée constante du côté dominant. Les résultats des tests de performance fonctionnelle se sont également améliorés. Dans ce travail, les conclusions sont donc : La stimulation électrique fonctionnelle (FES) était un outil réalisable et sûr à utiliser dans le cas présenté qui correspondait à un enfant atteint de FSHD.

Cette étude porte sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dynamique de la contraction musculaire dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Cette étude exploratoire, a permis de caractériser quantitativement la déformation musculaire (« strain ») chez des patients atteints de dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD), une dystrophie musculaire prévalente, en appliquant une IRM dynamique synchronisée avec une stimulation électrique neuromusculaire (NMES). Il a été évalué les muscles du quadriceps chez 34 patients ambulatoires et 13 témoins sains, à des intervalles de 6 à 12 mois. Alors qu'un sous-groupe de patients s'est comporté de la même manière que les témoins, pour un autre sous-groupe, la déformation médiane a diminué avec le temps (environ 57 % sur 1,5 an). **Les paramètres d'IRM dynamique n'étaient pas en corrélation avec l'IRM quantitative**. Ces résultats suggèrent que l'évaluation de la contraction musculaire par NMES-IRM est faisable et pourrait potentiellement être utilisée pour explorer les propriétés élastiques et surveiller l'atteinte musculaire dans la FSHD et d'autres troubles neuromusculaires.

Une nouvelle analyse propose le profil cognitif des patients atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Des individus atteints de FSHD (13) et des témoins sains (26) ont été appariés par sexe et par âge. Des différences significatives entre les groupes de cas et de témoins ont été trouvées dans les performances MMSE, TMT A et A7 ($p \leq 0,05$) et MOCA ($p \leq 0,001$). Une corrélation positive a été vérifiée dans les troubles de la mémoire à long terme et l'âge d'apparition des symptômes ($r=-0,593$, $p=0,033$). Concernant l'évaluation de la qualité de vie, le domaine émotionnel a été corrélé aux performances du MEEM ($r=0,657$, $p=0,015$), du TMT A ($r=-0,601$, $p=0,030$) et de l'A7 ($r=0,617$, $p=0,025$). En conclusion : **Les personnes atteintes de FSHD ont présenté des déficiences légères dans l'exécution de tâches qui impliquent des fonctions d'attention, de planification et de mémoire à long terme.** Ces déficiences ne sont associées ni à la durée de la maladie ni à sa sévérité neurologique.

Un récent travail indique de nouvelles données à suivre pour un conseil et un diagnostic prénatal dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale : Une étude rétrospective sur une approche multidisciplinaire de 13 ans. Entre 2008 et 2020, 60 couples ont eu besoin d'un conseil préconceptionnel (CP) pour une FSHD. Dans 52 couples, on a observé qu'au moins un partenaire était porteur d'un allèle réduit D4Z4 (DRA). Sur ces 52 couples, 47 ont eu une visite de suivi annuelle de routine. Sur ces 47 couples, 26 (55,3 %) ont eu des enfants : huit ont demandé un diagnostic prénatal (DPN), deux ont eu recours à la procréation assistée par fécondation invitro hétérologue (FIV) et 16 n'ont pas eu besoin d'aide supplémentaire. En ce qui concerne le DPN, 50 analyses prénatales ont été effectuées pour 36 couples. Le test s'est révélé positif dans 27 grossesses, 12 (44,4%) ont été interrompues et 15 (55,6%) ont été menées à terme. En conclusion: **Les différents choix faits par les couples montrent l'importance d'une approche intégrée pour soutenir le conseil génétique pour la FSHD.** Ces résultats soulignent la pertinence de l'investigation clinique et moléculaire de la famille élargie, de préférence avant la conception.

Cet article indique un essai de ligature de proximité pour détecter la protéine DUX4 dans le muscle FSHD1 : une étude pilote. Dans ce travail il a été développé un protocole PLA utilisant deux anticorps DUX4 précédemment rapportés par le groupe de Stephen Tapscott : P2G4, un mAb de souris spécifique d'un épitope dans la région N-terminale, et E5-5, un mAb de lapin spécifique d'un épitope dans la région C-terminale, en combinaison avec des réactifs secondaires PLA commerciaux. Il a été validé la PLA DUX4 en utilisant des cellules myogéniques humaines en culture dans lesquelles DUX4 était exprimé de manière ectopique dans une petite fraction des noyaux. En utilisant ces deux APL primaires sur une biopsie de biceps FSHD1, il fut observé des noyaux avec des signaux APL DUX4 apparents associés à un petit sous-ensemble de myofibres (~ 0,05-0,1%). Bien qu'il s'agisse d'une étude pilote limitée, ces résultats suggèrent que **le protocole PLA à deux AcM primaires pourrait être utile pour détecter la protéine DUX4 dans les biopsies musculaires FSHD.**

Ce document porte sur les manifestations orofaciales associées aux dystrophies musculaires. Cette revue montre le degré d'apparition et de gravité de la maladie varie d'un patient à l'autre, et la plupart des paramètres indiquent un degré de détérioration plus important chez les patients âgés. Il a été constaté que toutes les dystrophies musculaires étudiées présentaient une morphologie craniofaciale altérée, la malocclusion étant la caractéristique clinique la plus

constante. En particulier, les patients atteints de DM1, qui sont les plus étudiés, présentent une aberration verticale significative et une occlusion post-normale. Les patients atteints de DMD présentent principalement une altération des dimensions de l'arcade dentaire qui influence les capacités fonctionnelles. **Les données concernant les patients atteints de FSHD sont très limitées, mais l'asymétrie faciale et la faiblesse musculaire semblent être les résultats les plus importants**. Les patients atteints de dystrophies musculaires présentent des déviations de la croissance et du développement ainsi que de la morphologie orofaciale. Une prévalence accrue de malocclusions, d'origine tant squelettique que dentaire, caractérise les patients atteints de dystrophies musculaires. Des caractéristiques dento-faciales différentes sont rapportées chez les patients atteints de différents types de dystrophies musculaires. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier l'expression phénotypique orofaciale des dystrophies musculaires.

Cette analyse porte sur le développement et la validation de l'échelle de fonction faciale rapportée par le patient pour la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Ce travail fournit une mesure de résultat pondérée linéairement, clinimétriquement solide, rapportée par le patient, sur les incapacités fonctionnelles liées à la faiblesse faciale dans la FSHD, afin de permettre des recherches plus approfondies sur ce sujet pertinent. Les implications pour la réadaptation à la faiblesse faciale et ses conséquences fonctionnelles sont une caractéristique clinique souvent sous-estimée de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD), tant dans le traitement symptomatique que dans la recherche. Pour permettre le développement et l'essai d'interventions thérapeutiques symptomatiques pour la faiblesse faciale, des mesures de résultats cliniques sont nécessaires. Cette **étude fournit une mesure de résultats pondérée linéairement, clinimétriquement solide, rapportée par le patient sur les incapacités fonctionnelles liées à la faiblesse faciale chez les patients FSHD.**

Il est question dans cette étude de l'interaction entre les cellules souches mésenchymateuses et les myoblastes dans le contexte de la dystrophie musculaire facioscapulohumérale contribue au phénotype de la maladie. Les auteurs ont étudié ici l'interaction entre les myoblastes et les CSM (=MCS; mesenchymal stem cells) et les conséquences de cette interaction dans le contexte de la FSHD. Nous avons utilisé des tests de motilité cellulaire et la coculture de CSM avec des myoblastes pour mieux définirr leurs effets mutuels sur la migration, la différenciation, la prolifération des cellules et la formation de la matrice extracellulaire. Le milieu de croissance conditionné par les myoblastes de la FSHD a stimulé la migration des CSM de 1,6 fois ($p < 0,04$) par rapport au milieu non conditionné. Le blocage de l'axe CXCL12-CXCR4 avec l'inhibiteur de CXCR4 (AMD3100) ou des anticorps neutralisants contre CXCL12 a aboli cet effet. Les myoblastes FSHD ont stimulé la prolifération des CSM de 1,5 à 2 fois ($p < 0,05$) par rapport aux myoblastes témoins, tandis que la présence de CSM a altéré la différenciation des myoblastes. Dans des conditions inflammatoires, le milieu conditionné par les myoblastes FSHD a stimulé la sécrétion de collagène par les CSM de 2,2 fois par rapport au milieu non conditionné, $p < 0,03$. Les myoblastes de la FSHD attirent les CSM via l'axe CXCL12-CXCR4, stimulent la prolifération des CSM et la sécrétion de collagène par les CSM. **L'interaction entre les CSM et les myoblastes de la FSHD explique plusieurs aspects importants de la physiopathologie de la FSHD.** L'axe CXCL12-CXCR4 peut servir de cible potentielle pour améliorer l'état des muscles malades.

Cet article relate l'existance de divers composants du complément plasmatique comme étant élevés dans la dystrophie facio-scapulo-humérale De multiples études antérieures ont montré une élévation précoce des ARN codant les composants des voies du complément et des complexes du complément activés relativement répandus par immunodétection dans le muscle FSHD. L'étude actuelle a testé le plasma de deux cohortes indépendantes de sujets FSHD et de sujets témoins et a trouvé des composants du complément élevés dans les deux cohortes FSHD. La combinaison des sujets des deux cohortes a permis d'identifier les facteurs du complément qui distinguent le mieux la FSHD des témoins. Dans le groupe FSHD, un sous-ensemble de sujets a montré une élévation de plusieurs composants du complément. Ces résultats suggèrent la nécessité d'études futures pour déterminer si les mesures de l'activation du complément peuvent être utilisées **comme une mesure non invasive de l'activité de la maladie FSHD, de sa progression et/ou de la réponse aux thérapies**. En outre, avec l'expansion en cours des approches thérapeutiques du complément, il convient d'envisager un ciblage de précision de cette voie.

Il est rapporté dans cette étude que la protéine DUX4 est un corépresseur des récepteurs nucléaires de la progestérone et des glucocorticoïdes. Ainsi il apparait des nouvelles données sur DUX4 qui est un facteur de transcription requis au cours du développement embryonnaire précoce chez les mammifères placentaires. Dans ce travail, il est fait mention d'une preuve que DUX4 est un co-répresseur des récepteurs nucléaires (NRs) de la progestérone (PR) et des glucocorticoïdes (GR). Les régions C-ter et N-ter de DUX4, y compris les signaux de localisation nucléaire et les motifs homéodomaines, contribuent à l'activité corépressive de DUX4 sur les PR et GR. Des études d'immunoprécipitation, utilisant des extraits de protéines totales de cellules exprimant des versions marquées de DUX4 et de GR, confirment que ces protéines sont physiquement associées. Ces **études suggèrent que DUX4 pourrait moduler l'expression des gènes en corégulant l'activité des NR hormonaux. Il s'agit du premier rapport mettant en évidence un rôle endocrinien potentiel pour DUX4.**

Selon cet article il y a des différences spatiotemporelles (ST) dans la démarche des personnes atteintes de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale lors de la marche sur le sol en simple et double tâche - Une étude pilote. Dans ce travail il est fait le bilan (ST) que la comparaison par paire indique que la cadence était significativement différente pour ST (P<0,004) et la double tache (DT) (P<0,02) où la FSHD a montré une cadence plus faible par rapport aux contrôles. La vitesse de marche était également significativement plus faible pour la FSHD pendant le ST (P<0.004) et le DT (P<0.008). L'approche de modélisation multiniveau (MLM) a révélé une interaction groupe/tâche pour la cadence (P<0,05) et la vitesse de marche (P<0,001). L'interaction a montré une différence significative entre ST et DT chez les contrôles pour la cadence et la vitesse de marche. Cependant, il n'y avait pas de différence entre ST et DT dans la FSHD. Enfin, une comparaison du pourcentage de méthylation par rapport aux paramètres de la marche a révélé un coefficient de corrélation négatif significatif pour la cadence mais pas pour la vitesse de la marche. En conclusion : Ces résultats indiquent des différences spécifiques par paire dans la marche ST et DT, observées dans les paramètres de la marche comme une diminution de la cadence et de la vitesse de la marche pendant la ST et la DT. De plus, le MLM a montré que les contrôles présentaient le coût de la DT (the dual task) comme prévu mais pas la FSHD pour la cadence et la vitesse de marche. Il est indiqué aussi une certaine pertinence de ces constats pour les patients : **La ST semble être suffisamment difficile dans la FSHD et entraîne des déclins globaux des caractéristiques spatio-temporelles de la marche.** D'autres recherches sont nécessaires pour tester ce paradigme avec des cas précoces ou légers afin de suivre la progression de la maladie et ses effets sur la déambulation.

Ici on va découvrir une étude pilote sur un programme unique d'exercices intermittents de cyclisme à bras sur des personnes atteintes de dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD). L'objectif de cette étude était de mener une étude pilote évaluant l'effet d'un programme unique d'exercices intermittents de cyclisme à bras sur les personnes atteintes de FSHD. Des personnes âgées de 18 à 60 ans ayant reçu un diagnostic génétique confirmé de FSHD ont été recrutées pour participer à une seule session d'exercice (5 efforts de 2 minutes chacun avec 30 secondes de repos entre chaque effort). Avant l'exercice, des mesures de la fonction de l'épaule (Oxford shoulder score), de la force et de l'amplitude des mouvements ont été enregistrées. Pendant l'exercice, les participants ont été enregistrés sur vidéo pour quantifier l'amplitude des mouvements et extraire les caractéristiques du profil de mouvement. Les commentaires des participants ont été enregistrés et suivis quatre jours plus tard pour vérifier l'existence d'événements indésirables. Quinze participants, (6F:9M) ont été recrutés avec des scores d'épaule d'Oxford médians (IQR) de 25 (18 à 39). Tous les participants ont terminé avec succès l'intervention d'exercice, ne signalant que des symptômes transitoires compatibles avec l'exercice et obtenant un taux médian (IQR) d'effort perçu de 13 (12 à 13). Les données du profil de mouvement étaient disponibles pour 12 des 15 participants et suggèrent que l'intensité de l'exercice n'a pas compromis le mouvement. Une association entre la force et la fonction de l'épaule (R2 = 0,5147), le taux d'effort perçu (RPE) de l'effort final par rapport à la fonction de l'épaule et la force (R2 = 0,2344 et 0,1743 respectivement) a été identifiée. Les commentaires des participants étaient positifs concernant l'intervention d'exercice. **Cette étude démontre qu'un programme intermittent de cyclisme à bras est réalisable pour les personnes affectées par la FSHD.** Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les réponses physiologiques à l'exercice en fonction des variations des variables du programme et de l'équipement dans un échantillon plus large de personnes atteintes de FSHD. (Consulter également l'illustration de la figure N°2 pour une plus facile interprétation des mouvements imposés).

On va trouver dans cette analyse des stratégies thérapeutiques de la FSHD en réponse à la question **Que faut-il faire pour arriver à la clinique ?** La FSHD est une maladie qui est due à une dysrégulation épigénétique d'une répétition macrosatellite, soit par contraction de la répétition, soit par des mutations de protéines de silençage. Les deux cas conduisent à une relaxation de la chromatine et, dans le contexte d'un allèle permissif, à une mauvaise expression pathogène de DUX4 dans le muscle squelettique. La nature complexe du locus et le fait que la FSHD soit une maladie toxique à gain de fonction présentent des défis uniques pour la conception de stratégies thérapeutiques. Il existe trois grandes voies thérapeutiques pour cibler DUX4 dans la FSHD : les petites molécules, les oligonucléotides thérapeutiques et les approches basées sur CRISPR. **Il est évalué ici l'ensemble des progrès précliniques de chaque voie et la discussion porte sur les efforts déployés pour surmonter les principaux obstacles à l'application.**

Cette récente étude concerne une analyse quantitative des muscles dans la FSHD en utilisant l'IRM du corps entier référencée par la graisse : Scores composites pour l'analyse longitudinale et transversale. L'étude se base sur Dix-sept participants ; 16 IRM de suivi réalisées à 52 jours (intervalle de 36 à 85). Les composites fonctionnels transversaux (MFF (=muscle fat fraction) et MFI (=muscle fat infiltration)) ont montré des corrélations modérées à fortes : TUG (rho=0,71, rho=0,83), FSHD-TUG (rho=0,73, rho=0,73), et RWS (bras gauche : rho=-0,71, rho=-0,53 ; bras droit : rho=-0,61, rho=-0,65). Variabilité composite du corps dans sa totalité (WB=whole body) : LMVtot, coefficient de variation (CV) 1,9 % et 3,4 % ; MFFtot, écart type intra-sujet (Sw) 0,5 % et 1,5 % ; MFItot, (Sw), 0,3 % et 0,4 % pour les

muscles normaux et intermédiaires respectivement. « Coefficient of variation » (CV) et Sw= « within-subject standard deviation » étaient plus élevés dans les muscles intermédiaires (MFI≥0,10 ; MFF<0,50) que dans les muscles normaux (MFI<0,10, MFF<0,50). **La discussion indique qu'il a été développé un protocole WB-MSK-IRM (=whole-body (WB) musculoskeletal MRI) et des mesures composites qui capturent l'hétérogénéité de la maladie et évaluent l'implication musculaire telle qu'elle est corrélée avec les critères cliniques pertinents pour la FSHD**. Les mesures composites fonctionnelles présentent une corrélation robuste avec les évaluations fonctionnelles. La stabilité du composite WB (=whole-body) montre qu'il pourrait être une évaluation du changement dans les essais cliniques thérapeutiques.

Il est question dans cette étude des résultats psychosociaux sur la faiblesse faciale et de la réduction de la fonction faciale dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Une approche multidisciplinaire et personnalisée, axée sur la gestion des conséquences physiques, émotionnelles et sociales de la FSHD, est censée être utile. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les résultats psychosociaux de la faiblesse faciale chez les jeunes patients. Les implications pour la réadaptation sont présentées. Les recherches sur les conséquences psychosociales de la faiblesse faciale dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) sont limitées. Les patients atteints de FSHD connaissent une détresse psychosociale légère à modérée, en partie due à la gravité globale de la maladie, comme la mobilité réduite, et en partie due à la faiblesse faciale et à la fonction faciale réduite. Le degré de faiblesse faciale, et de dysfonctionnement facial déclarés par les patients eux-mêmes étaient liés à des résultats psychosociaux inférieurs (fonctionnement social, peur d'une évaluation négative et détresse psychologique). **Le degré de faiblesse faciale déclaré par les médecins n'était pas lié aux résultats psychosociaux, ce qui suggère l'absence d'une forte corrélation entre la faiblesse faciale observée et le fardeau de la maladie dans cette étude.** Cela nécessite une approche multidisciplinaire et personnalisée axée sur la gestion des conséquences physiques, émotionnelles et sociales de la FSHD.

Il est question dans ce travail du modificateur épigénétique SMCHD1qui est capable de maintenir un pool normal de cellules souches hématopoïétiques à long terme. L'entité baptisée avec le sigle SMCHD1 (=**Structural Maintenance of Chromosomes Hinge Domain containing 1;** =structural maintenance of chromosomes hinge domain containing 1) est une protéine du SMC non canonique qui intervient dans les structures chromatiniennes répressives à longue portée. La protéine SMCHD1 est nécessaire à l'inactivation du chromosome X dans les cellules femelles et à la répression des gènes autosomiques imprimés et groupés. Les mutations de la protéine SMCHD1 sont liées aux maladies humaines que sont la dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD) et le syndrome de bosma arhinia et micropthalmia (BAMS). Il a été utilisé un modèle de souris conditionnel pour étudier le rôle de SMCHD1 dans l'hématopoïèse. Les souris dépourvues de SMCHD1 ont maintenu un état stable de l'hématopoïèse malgré une capacité de reconstitution altérée lors de transplantations compétitives de moelle osseuse et une perte de cellules souches hématopoïétiques (CSH) liée à l'âge. Ce phénotype était plus prononcé chez les femelles dépourvues de Smchd1, qui présentaient une perte de CSH quiescentes et moins de cellules B. Le profilage de l'expression génétique des CSH et des cellules B déficientes en Smchd1 a révélé des gènes sensibles au SMCHD1 connus et spécifiques à un type cellulaire, **ainsi qu'une perturbation significative de l'expression des gènes liés au chromosome X dans les cellules femelles.** Ces données montrent que la protéine SMCHD1 est un régulateur des CSH dont les effets sont plus profonds chez les femelles. (Consulter les nombreuses illustrations de l'article en référence pour plus de détails).

Dans ce nouvel article figure des informations sur l'édition de gènes pour lutter contre la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Cette revue sur la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD) qui est une maladie du muscle squelettique causée par l'expression aberrante du gène DUX4 dans le tissu musculaire. À ce jour, différentes approches thérapeutiques ont été proposées, ciblant le DUX4 au niveau de l'ADN, de l'ARN ou des protéines. Le développement récent de la technologie CRISPR (clustered regularly interspaced short-palindromic repeat) a ouvert de nouvelles voies de recherche, et la FSHD ne fait pas exception. Pour la première fois, une guérison des maladies musculaires génétiques peut être envisagée. Il y est décrit ici les stratégies basées sur CRISPR qui sont actuellement étudiées pour la FSHD. Les différentes approches comprennent l'édition de l'épigénome ciblant le gène DUX4 et son promoteur, l'édition du gène ciblant la polyadénylation de DUX4 en utilisant TALEN, CRISPR/cas9 ou **l'édition de la base adénine et l'édition du génome CRISPR-Cas9 pour la SMCHD1. La discussion porte également des défis auxquels est confronté le développement de ces thérapies basées sur l'édition de gènes.**

Cet article concerne la diminution de la qualité du sommeil et somnolence diurne excessive autodéclarées dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Les résultats sont sur 690 personnes qui ont répondu à l'enquête, réparties équitablement entre hommes et femmes, et couvrant la tranche d'âge de moins de 12 ans à 74 ans ou plus. 66 % des répondants présentaient une QS réduite (PSQI>5) (n=392, IC 95 % 62,4, 70,0), et 15 % une DS excessive (ESS>10) (n=89, IC 95 % 12,2, 17,9). Il y avait une association significative entre SQ et DS. La douleur nocturne a eu un effet significatif important sur la diminution de la SQ (p<0,001, ή2 =0,192). Les facteurs incluant l'âge et le sexe ont eu des effets mineurs sur le SQ. La discussion **indique que es médecins devraient surveiller la qualité du sommeil des patients atteints de FSHD dans le cadre des soins de routine, en accordant une attention particulière aux facteurs potentiellement modifiables. Les recherches futures devraient explorer les effets physiologiques de la douleur sur le sommeil.** Cet article est protégé par le droit d'auteur.

Il existe selon ce travail un traitement systémique à long terme d'un modèle de souris présentant une pathologie chronique de type FSHD avec des produits thérapeutiques antisens qui inhibent l'expression de DUX4. Plusieurs groupes de recherche ont récemment rapporté des résultats prometteurs en utilisant la thérapie antisens systémique dans un petit modèle animal transgénique de FSHD, le modèle de souris ACTA1-MCM/FLExDUX4. Cependant, le traitement a été appliqué chez des souris non induites par DUX4 ou peu après l'activation de DUX4, ce qui a donné lieu à des conditions qui ne représentent pas correctement la situation en clinique. Ici, il a été généré une pathologie progressive de type FSHD chez des souris ACTA1-MCM/FLExDUX4 et il a été ensuite traité les animaux avec vivoPMO-PACS4, un composé antisens qui régule efficacement DUX4. Afin de reproduire au mieux l'application de ce traitement en milieu clinique, l'administration systémique de l'oligonucléotide antisens a été retardée à 3 semaines après l'activation de DUX4 afin que la pathologie soit établie au moment du traitement. L'administration chronique de vivoPMO-PACS4 pendant 8 semaines a réduit l'expression de DUX4 de 60 %. En conséquence, les souris traitées ont montré une augmentation de 18% de la masse musculaire et de 32% de la force musculaire, ainsi qu'une réduction de la nucléation centrale des myofibres et de la fibrose musculaire de 29% et 37%, respectivement. Ces résultats dans **un modèle plus approprié de la pathologie de la FSHD**

confirment l'efficacité de l'administration de vivoPMO-PACS4, et soulignent le bénéfice significatif apporté par le traitement à long terme de la maladie.

En 2023, cet article porte sur les allèles dominants autosomiques en cis de duplication du réseau de répétitions D4Z4 dans la dystrophie facio-scapulo-humérale. Cette relaxation chromatinienne D4Z4 facilite l'expression inappropriée du facteur de transcription DUX4 dans le muscle squelettique. DUX4 est codé par un rétrogène qui est intégré dans la région distale du réseau de répétitions D4Z4. Dans la population européenne, le réseau de répétitions D4Z4 est généralement organisé en un seul réseau qui comprend entre 8 et 100 unités. La relaxation de la chromatine D4Z4 et la dérépression de DUX4 dans la FSHD sont le plus souvent causées par une contraction du réseau de répétitions à 1-10 unités (FSHD1) ou par un mécanisme digénique nécessitant des variants pathogènes dans un répresseur de la chromatine D4Z4 comme SMCHD1, combiné à un réseau de répétitions entre 8-20 unités (FSHD2). Avec une prévalence de 1,5 % dans la population européenne, les duplications en cis du réseau de répétitions D4Z4, où deux réseaux D4Z4 adjacents sont interrompus par une séquence espaceur, sont relativement courantes, mais leur relation avec la FSHD n'est pas bien comprise. Il a été démontré que les allèles de duplication en cis sont pathogènes chez les patients atteints de FSHD2, mais les preuves de la nécessité d'une mutation du gène SMCHD1 pour le développement de la maladie ne concordent pas. Pour explorer la nature pathogène de ces allèles, il a été comparé les allèles de duplication en cis chez les patients FSHD avec ou sans variante pathogène du SMCHD1. Pour les deux groupes, il est montré une expression de DUX4 spécifique à l'allèle de duplication. Il est étudié ces allèles en détail en utilisant l'électrophorèse sur gel en champ pulsé basée sur le transfert de Southern et le peignage moléculaire, en soulignant les défis posés par la caractérisation de ces réarrangements. Le séquençage nanopore a permis d'étudier la composition et la méthylation des réseaux de répétitions D4Z4 dupliqués et d'identifier les points de rupture et la séquence d'espacement entre les réseaux. En comparant la composition du réseau de répétitions D4Z4 des allèles dupliqués en cis dans les deux groupes, nous avons découvert que des combinaisons spécifiques de tailles de réseaux de répétitions proximales et distales déterminent leur pathogénicité. **Grâce à l'algorithme de prédiction de la pathogénicité présenté dans ce travail , les laboratoires de diagnostic devraient désormais être en mesure d'interpréter avec précision ces duplications in cis du réseau de répétitions D4Z4, des allèles qui peuvent facilement passer inaperçus dans les environnements de routine.**

Cet article relate une surexpression de SERCA1 dans les muscles squelettiques ce qui atténue l'atrophie musculaire et améliore la fonction motrice dans un modèle murin de SLA. Les souris ALS-Tg/+SERCA1 ont montré une amélioration de la fonction motrice, un retard dans l'apparition de la maladie et une amélioration de la masse musculaire par rapport aux souris ALS-Tg. De plus, les souris ALS-Tg/+SERCA1 ont ramené les niveaux de la protéine SERCA1 et de l'activité SR-Ca2 + ATPase aux niveaux des souris WT. **De manière inattendue, la surexpression de SERCA-1 a augmenté les niveaux de Grp78/BiP, le marqueur du stress du RE, à la fois chez les souris WT et ALS-Tg, sans altérer les niveaux de protéines PDI ou CHOP.** Enfin, les fibres musculaires uniques des souris ALS-Tg/+SERCA1 présentaient des niveaux de Fura-2 similaires au repos mais inférieurs au pic (à 30 Hz et 100 Hz) par rapport aux souris ALS-Tg. Conclusions : Ces données indiquent que la surexpression de SERCA1 atténue la perte progressive de la masse musculaire et maintient la fonction motrice chez les souris ALS-Tg sans abaisser les niveaux de Ca2 + au repos ou le stress du RE.

Cette analyse concerne une étude longitudinale de la progression de la maladie dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). Sur une période de 12 mois, la fonction des participants à la FSHD est restée largement stable avec une légère détérioration de la force, mesurée par les scores MMT et MVICT standardisés, et une légère perte de la masse corporelle maigre. Discussion : **Les capacités et le fardeau de la maladie des adultes atteints de FSHD sont largement statiques sur une période de 12 mois, les participants démontrant une légère réduction moyenne de certaines mesures de la force**. La sélection des patients, les mesures des résultats et la durée de l'essai doivent être soigneusement prises en compte lors de la conception et de la mise en œuvre de futures études cliniques impliquant des patients atteints de la FSHD.

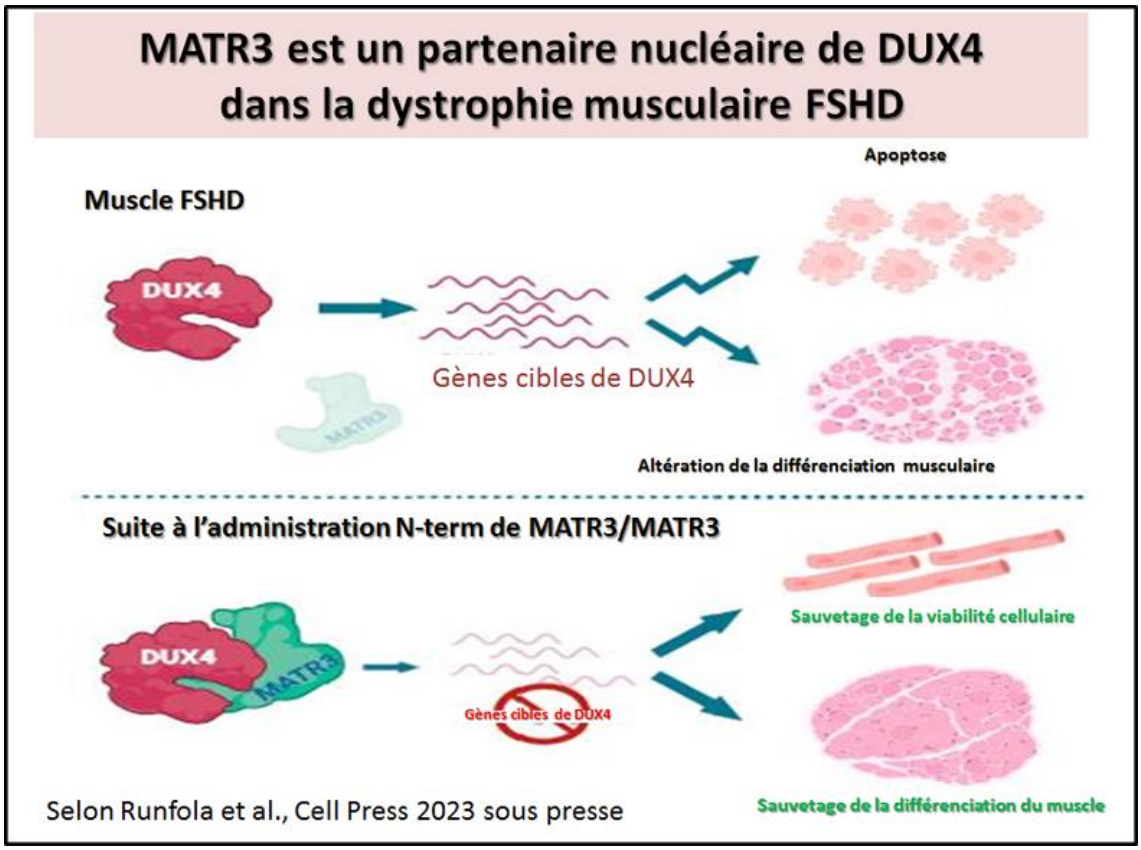
Dans cet article on trouve une étude sur la course volontaire sur roue ce qui améliore les déficits moléculaires et fonctionnels dans un modèle murin de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. **L'entraînement aux exercices d'endurance est bénéfique pour la santé des muscles squelettiques, mais on ne sait pas si ce type d'exercice peut cibler ou corriger les mécanismes moléculaires de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD).** En utilisant le modèle murin FLExDUX4 de la FSHD, caractérisé par de faibles niveaux chroniques d'expression pathologique du gène de la protéine double homéobox 4 (DUX4), il est démontré que 6 semaines de course volontaire sur roue libre améliorent les performances de course, la force, la fonction mitochondriale et la capacité de réparation sarcolemmale, tout en ralentissant ou en inversant la fibrose du muscle squelettique. Ces améliorations sont associées à un rétablissement de l'activité transcriptionnelle des réseaux/voies génétiques régulant la signalisation du cytosquelette d'actine, le remodelage vasculaire, l'inflammation, la fibrose et la masse musculaire vers des niveaux de type sauvage (WT). Cependant, les souris FLExDUX4 présentent des augmentations atténuées du contenu mitochondrial avec l'entraînement et une suractivation transcriptionnelle persistante de l'hypoxie, des voies inflammatoires, angiogéniques et cytosquelettiques. Ces résultats identifient des voies moléculaires sensibles et non sensibles à l'exercice dans la FSHD, tout en apportant un soutien à l'utilisation de l'exercice de type endurance comme option de traitement non invasif.

L'article suivant porte sur l'activité physique pratiquée à un jeune âge qui est associée à une présentation clinique ultérieure moins sévère dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. 368 participants ont été inclus dans l'étude, l'âge moyen étant de 36,6 ans (écart-type = 9,4), 47,6 % étant des hommes. La sous-catégorie A de la FSHD a été observée chez 157 (42,7 %) participants avec un score moyen (± SD) de 5,8 ± 3,0 ; le phénotype incomplet (catégorie B) chez 46 (12,5 %) participants (score moyen de 2,2 ± 1,7) et le phénotype D chez 61 (16,6 %, score moyen de 6,5 ± 3,8). Les porteurs asymptomatiques étaient au nombre de 104 (sous-catégorie C, 28,3 %, score 0,0 ± 0,2). Le temps écoulé depuis l'apparition des symptômes était plus élevé pour les patients de phénotype A (15,8 ± 11,1 ans) et D (13,3 ± 11,9) que pour les patients de phénotype B (7,3 ± 9,0). La pratique d'un sport était associée à un score FSHD plus faible (-17%) chez les participants de phénotype A (RM = 0,83, IC 95% = 0,73-0,95, p = 0,007) et de 33% chez les participants de phénotype

D (RM = 0,67, IC 95% = 0,51-0,89, p = 0,006). À l'inverse, aucune amélioration n'a été observée chez les participants présentant un phénotype incomplet avec une sévérité légère (B). **Les conclusions sont : Les AP à un jeune âge sont associés à un score clinique plus faible dans les sous-catégories A et D de la FSHD chez l'adulte.** Ces résultats corroborent la nécessité de considérer les AP à un jeune âge comme un indicateur fondamental pour la stratification clinique correcte de la maladie et son évolution possible.

Cette étude concerne les virus herpès qui imitent l'activation du génome zygotique pour promouvoir la réplication virale. DUX4 est un facteur de transcription de la lignée germinale et un régulateur principal de l'activation du génome zygotique. Au cours de l'embryogenèse précoce, DUX4 joue un rôle crucial dans la transition maternelle-zygotique au stade 2-8 cellules, afin de surmonter le silençage des gènes et de permettre la transcription à partir du génome zygotique. Dans les cellules somatiques adultes, l'expression de DUX4 est réduite au silence et son activation dans les cellules musculaires adultes provoque la maladie génétique de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). Il est montré ici que les herpèsvirus des sous-familles alpha, bêta et gamma ainsi que les papillomavirus induisent activement l'expression de DUX4 pour promouvoir la transcription et la réplication virales. **Il est fait la démonstration que les protéines précoces immédiates du HSV-1 induisent directement l'expression de DUX4 et de ses gènes cibles, y compris les rétroéléments endogènes, ce qui imite l'activation du génome zygotique.** Il est également indiqué que DUX4 se lie directement au génome viral et favorise la transcription virale. DUX4 est fonctionnellement nécessaire à l'infection par les herpèsvirus, puisque la déplétion génétique de DUX4 par CRISPR/Cas9 abroge la réplication virale. Ces résultats montrent que les herpèsvirus induisent l'expression de DUX4 et de ses gènes et rétroéléments spécifiques de la lignée germinale en aval, imitant ainsi une lignée germinale.

On relate ici des informations sur les symptômes gastro-intestinaux et génito-urinaires dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale : **Prévalence et impact.** Les enquêtes de 701 répondants (652 avec FSHD) ≥18 ans ont été incluses dans l'analyse. Les personnes atteintes de la FSHD présentaient plus fréquemment que les témoins des symptômes affectant les systèmes gastro-intestinaux et gastro-intestinaux, selon une évaluation ordinale de la fréquence des symptômes. **Dans le groupe FSHD, un stade plus avancé de la maladie était associé à une fréquence accrue des symptômes**. Les symptômes gastro-intestinaux et gastro-intestinaux ont eu un impact négatif sur la qualité de vie. Il n'y avait pas de différence entre les groupes dans l'utilisation de médicaments pour traiter ces symptômes. Discussion : La reconnaissance et le traitement des symptômes gastro-intestinaux et gastro-intestinaux chez les personnes atteintes de FSHD, en particulier celles dont la maladie est plus avancée, pourraient améliorer la qualité de vie. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats et comprendre la physiologie.



L'étude présentée ici porte sur MATR3 qui est un inhibiteur endogène de DUX4 dans la dystrophie musculaire FSHD. La FSHD est causée par un gain aberrant d'expression du facteur de transcription double homéobox 4 (DUX4), qui déclenche un programme transcriptionnel pro-apoptotique entraînant l'inhibition de la différenciation myogénique et la fonte musculaire. La régulation de l'activité de DUX4 est mal connue. Il est identifié la Matrine 3 (MATR3), dont la mutation est à l'origine de la SLA et de la myopathie distale dominante, comme un facteur cellulaire contrôlant l'expression et l'activité de DUX4. MATR3 se lie au domaine de liaison à l'ADN de DUX4 et bloque l'expression génique médiée par DUX4, sauvant ainsi la viabilité cellulaire et la différenciation myogénique des cellules musculaires FSHD, sans affecter les cellules musculaires saines. **Enfin, il est caractérisé un fragment plus court de MATR3 qui est nécessaire et suffisant pour bloquer directement la toxicité induite par DUX4 dans la même mesure que la protéine complète.** Collectivement, ces données suggèrent que MATR3 est un candidat pour le développement d'un traitement pour la FSHD. Un schéma didactique résume la situation comme présenté ci-contre.

Dans cette revue, il a été recherché à caractériser l'expérience vécue par les personnes vivant avec la FSHD (pwFSHD) afin d'aider les cliniciens à orienter leurs services en fonction des besoins de ces personnes. Il est indiqué dans ce travail une expérience vécue de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale : Une revue systématique et une synthèse de la littérature qualitative. Les résultats sont : Quatre-vingt-dix-neuf pwFSHD ont participé aux six études incluses dans cette revue - provenant d'équipes de recherche basées dans deux pays. Cinq thèmes descriptifs ont émergé : "S'engager dans la vie au fur et à mesure que les symptômes progressent" ; "Le voyage émotionnel" ; "Un fardeau familial à porter" ; "Lien social et déconnexion" ; et "Tension entre la visibilité et l'invisibilité". Deux thèmes d'analyse en ont découlé : "Le défi émotionnel d'une adaptation continue et intensifiée" et "Le fardeau

relationnel de la maladie rare". En discussion : L'expérience vécue de la pwFSHD est caractérisée par des défis physiques, émotionnels et sociaux qui ont un impact sur l'engagement dans la vie, en particulier au fur et à mesure que les symptômes progressent. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'expérience de la douleur dans la FSHD et l'expérience vécue de la FSHD à travers les cultures.

L'analyse suivante porte sur l'expression de DUX4 dans le cancer induit un programme totipotent embryonnaire précoce métastable. Le facteur de transcription DUX4 régule une partie du programme d'activation des gènes zygotiques (ZGA) dans l'embryon précoce. De nombreux cancers expriment DUX4, mais on ne sait pas si cela génère des cellules similaires aux cellules souches embryonnaires précoces. Il a été identifié des lignées de cellules cancéreuses qui expriment DUX4 et montré que DUX4 est exprimé de façon transitoire dans un petit sous-ensemble de cellules. **L'expression de DUX4 active le programme transcriptionnel ZGA régulé par DUX4, le programme 8C-like qui en découle et les marqueurs des lignées embryonnaires précoces, tout en supprimant l'expression de la classe I du CMH à l'état stable et induite par l'interféron.**

On va trouver dans cette analyse un séquençage de l'exome entier met en évidence des variants rares dans CTCF, DNMT1, DNMT3A, EZH2 et SUV39H1 associés à la FSHD. Les résultats sont : L'analyse des données WES a mis en évidence 20 variants pertinents, parmi lesquels 14 étaient situés dans des modificateurs génétiques connus (SMCHD1, DNMT3B et LRIF1) et 6 dans des gènes candidats (CTCF, DNMT1, DNMT3A, EZH2 et SUV39H1). La plupart d'entre eux ont été trouvés avec un DRA permissif court (4-7 RU) ou limite/long (8-20 RU), soutenant la possibilité que différents gènes puissent contribuer à l'hétérogénéité de la maladie en présence d'un arrière-plan permissif de FSHD. L'analyse de la ségrégation et de la méthylation parmi les membres de la famille, associée aux résultats cliniques, a permis de dresser un tableau plus complet des patients. Discussion : **Ces résultats confirment que le pathomécanisme de la FSHD est complexe et que plusieurs gènes connus (SMCHD1, DNMT3B, LRIF1) et peut-être d'autres gènes candidats (CTCF, DNMT1, DNMT3A, EZH2, SUV39H1) contribuent à la pénétrance et à l'expressivité de la maladie.** Ces résultats soulignent en outre l'importance d'étendre l'analyse des résultats moléculaires au sein de la famille du patient, dans le but de fournir un cadre plus large pour comprendre les cas individuels et de permettre des corrélations génotype-phénotype plus fines dans les familles touchées par la FSHD.

Dans cette analyse on trouve des altérations des gènes SAMD9, AHSG, FRG2C et FGFR4 dans un cas de calcinose tumorale massive d'apparition tardive. La partie discussion de l'article porte sur :le séquençage du génome entier qui a permis d'identifier 2 altérations hétérozygotes (p.A454T et p.T479M) dans SAMD9, 2 altérations hétérozygotes (p.M248T et p.S256T) dans AHSG, une altération par décalage du cadre de lecture (p.Arg156fs) dans FRG2C, et une altération hétérozygote (p.G388R) dans FGFR4, qui sont toutes associées à la calcinose. Des altérations non synonymes de FRP4 et de MEPE ont également été détectées. En conclusion : **Ceci met en évidence que l'occurrence simultanée d'altérations dans plusieurs gènes critiques dans l'homéostasie du phosphate peut déclencher une CT massive malgré leur hétérozygotie**. Ces résultats devraient susciter des études fonctionnelles dans des modèles cellulaires et animaux afin de révéler les mécanismes de la pathogenèse de ces troubles invalidants de la minéralisation.

L'analyse suivante porte sur le biomarqueur muscle-sang FSHD : un biomarqueur transcriptomique circulant pour la gravité clinique de la dystrophie musculaire facio-scapulo-

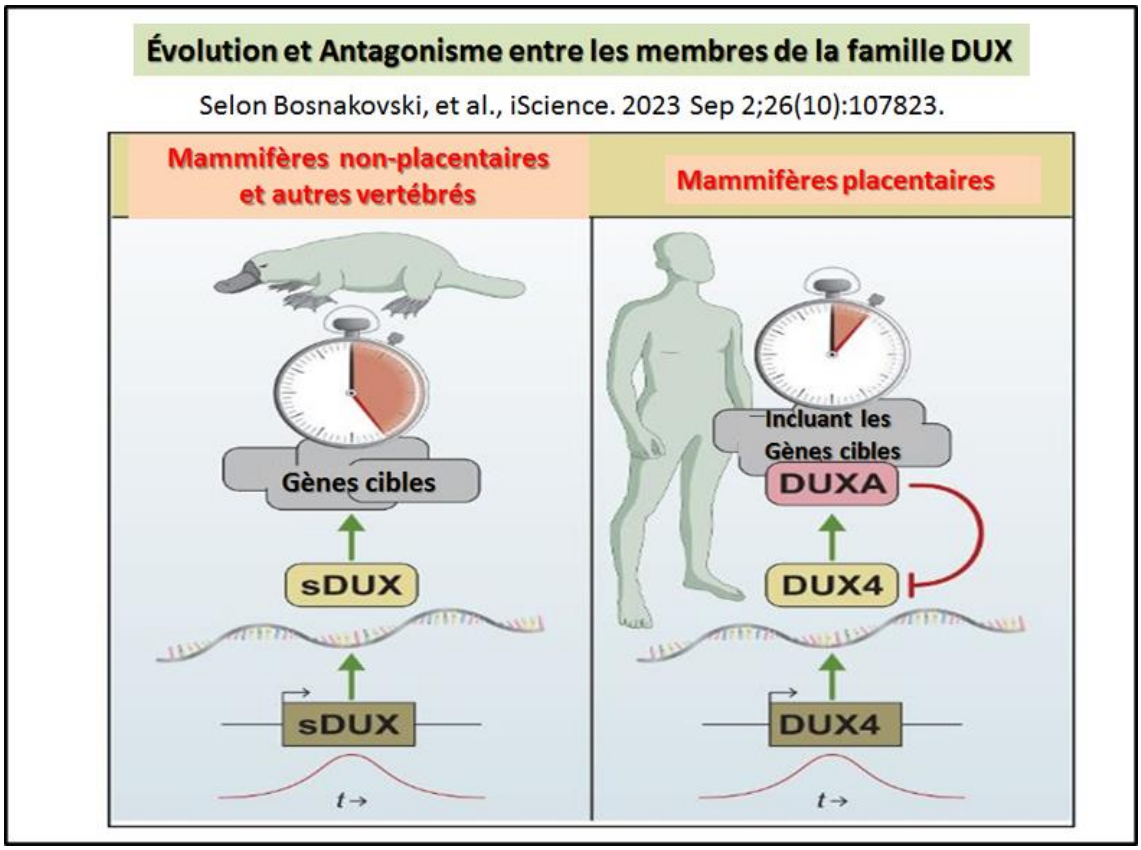
humérale. Il a été démontré que la répression du gène cible PAX7 permet de distinguer les muscles FSHD témoins, enflammés et non enflammés indépendamment de l'âge et du sexe (P < 0,013), tandis que le pouvoir discriminant des gènes cibles DUX4 se limite à distinguer les muscles FSHD des muscles témoins. Il est important de noter que le niveau de répression du gène cible PAX7 dans les muscles non enflammés est associé aux évaluations cliniques de la gravité de la FSHD (P = 0,04). Les biomarqueurs du gène cible DUX4 dans le muscle FSHD ont montré des associations avec la fraction de graisse des membres inférieurs et la longueur du réseau D4Z4, mais pas avec l'évaluation clinique. Enfin, la répression du gène cible PAX7 dans le muscle FSHD est en corrélation avec le niveau des cellules mononucléées isogéniques du sang périphérique (P = 0,002**). Un biomarqueur affiné de gènes cibles PAX7 comprenant 143/601 gènes cibles PAX7 calculés dans le sang périphérique (le biomarqueur muscle-sang FSHD) a été associé à la gravité clinique chez les patients FSHD (P < 0,036). Ici ce nouveau biomarqueur circulant est validé comme classificateur de la gravité clinique dans un ensemble de données indépendant de 54 échantillons sanguins de patients FSHD et de 29 échantillons sanguins de contrôle appariés, avec une puissance accrue chez les patients plus âgés (P = 0,03).** En résumé, il est présenté un biomarqueur muscle-sang peu invasif de la gravité clinique de la FSHD, valable dans le muscle et le sang du patient, qui pourrait être utilisé dans le suivi de routine de la maladie et dans les essais cliniques.

Il est question dans ce travail du jeu des homéodomaines de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale : la thérapie veut un biomarqueur comme l'épée veut une pierre à aiguiser. Ce commentaire scientifique fait référence à "The FSHD muscle-blood biomarker : a circulating transcriptomic biomarker for clinical severity in facioscapulohumeral muscular dystrophy" (Le biomarqueur muscle-sang FSHD : un biomarqueur transcriptomique circulant pour la gravité clinique de la dystrophie musculaire facioscapulohumérale)

L'étude s'intitule Face à Face : C'est le décryptage de l'atteinte faciale dans la myosite à corps d'inclusion. L'objectif de cette étude est d'évaluer la fréquence et les caractéristiques de l'atteinte faciale chez les patients atteints de myosite à corps d'inclusion (IBM) et de la comparer à celle précédemment décrite chez les patients atteints de dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD). Les méthodes utilisées impliquent : Trente-deux patients atteints d'IBM ont été inclus et comparés à 29 témoins et 39 patients atteints de FSHD. Tous les participants ont été enregistrés sur vidéo alors qu'ils effectuaient une série de sept tâches faciales. Cinq examinateurs ont évalué indépendamment la faiblesse faciale à l'aide d'une évaluation qualitative et d'un score semi-quantitatif de faiblesse faciale (FWS). Les résultats sont : Les patients IBM avaient un score de faiblesse faciale plus élevé que les témoins (7,89 ± 7,56 contre 1,06 ± 0,88, p < 0,001). Vingt patients IBM (63 %) présentaient une faiblesse faciale avec un FWS supérieur à la valeur maximale des témoins. Toutes les tâches faciales étaient significativement plus altérées chez les patients IBM que chez les témoins (p < 0,001), la tâche 2 évaluant la faiblesse du muscle orbiculari oculi étant la plus affectée. Les patients IBM présentant une faiblesse faciale ont signalé plus de troubles de la déglutition que les patients IBM sans faiblesse faciale (p = 0,03). Les patients FSHD présentaient un FWS plus élevé que les patients IBM (12,16 ± 8,37 contre 7,89 ± 7,56, p = 0,01) avec une asymétrie faciale plus prononcée (p = 0,01). L'ICC inter-juges du FWS était de 0,775. En conclusion : **Cette étude a permis d'estimer la fréquence de l'atteinte faciale dans l'IBM chez plus de la moitié des patients, d'en détailler les caractéristiques et de les comparer à celles des patients FSHD.** Le score de faiblesse faciale (FWS) standardisé et semi-quantitatif est une aide diagnostique intéressante chez les patients atteints de myosite à corps d'inclusion (IBM) car il est apparu plus sensible que l'évaluation qualitative pour détecter une faiblesse faciale légère.

Il est question dans cette analyse du fonctionnement psychosocial chez les patients souffrant d'une altération de l'expression faciale : une étude approfondie de cinq maladies neurologiques. Les résultats présentés montrent que : Les patients atteints de paralysie de Bell, de dystrophie myotonique de type 1 et de la maladie de Parkinson présentent plus souvent un certain degré de détresse psychosociale que les témoins sains. Dans le cas de la FSHD, la faiblesse faciale a eu une influence négative sur la communication et a été vécue comme un fardeau. La détresse psychosociale concernait surtout les femmes (paralysie de Bell et maladie de Parkinson) et les patients dont l'expression faciale était plus gravement altérée (paralysie de Bell), mais pas les patients atteints du syndrome de Moebius. **En outre, les patients atteints de la maladie de Parkinson présentant une hypomimie plus prononcée ont été perçus plus négativement par les observateurs.** Diverses stratégies ont été rapportées pour compenser l'altération de l'expression faciale. Les conclusions sont : Cette étude a montré que les patients présentant une altération de l'expression faciale dans quatre des cinq maladies neurologiques incluses avaient un fonctionnement psychosocial réduit. Les recommandations pour les recherches futures comprennent des études sur les jugements des observateurs sur les patients pendant les interactions sociales et sur l'efficacité des stratégies de compensation dans l'amélioration du fonctionnement psychosocial.

L'analyse présente le facteur de transcription DUX4 qui orchestre la reprogrammation traductionnelle en supprimant largement l'efficacité de la traduction et en favorisant l'expression des ARNm induits par DUX4. Le contrôle traductionnel est essentiel pour les transitions du destin cellulaire au cours du développement, de la spécification des lignées et de la tumorigenèse. Il est montré ici que le facteur de transcription double protéine homéobox 4 (DUX4), et son programme transcriptionnel précédemment caractérisé, régule largement la traduction pour modifier le protéome cellulaire. DUX4 est un régulateur clé de l'activation du génome zygotique dans les embryons humains, tandis que la mésexpression de DUX4 provoque la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) et est associée à la suppression du CMH-I et à l'évasion immunitaire dans le cancer. **Il est ainsi rapporté que les facteurs d'initiation et d'élongation de la traduction sont perturbés en aval de l'expression de DUX4 dans les myoblastes humains. Le profilage de la traduction à l'échelle du génome a identifié des ARNm sensibles à l'inhibition de la traduction induite par DUX4, y compris ceux codant pour des facteurs de présentation d'antigènes et des protéines de la lignée musculaire, tandis que les ARNm induits par DUX4 étaient traduits de manière robuste**. L'expression endogène de DUX4 dans les myotubes FSHD humains et les lignées cellulaires cancéreuses est également en corrélation avec une réduction de la synthèse des protéines et de la présentation du CMH-I. Nos résultats révèlent que DUX4 orchestre la reprogrammation traductionnelle en supprimant le protéome cellulaire tout en maintenant la traduction des ARNm induits par DUX4 afin de promouvoir un programme de développement précoce.



Le sujet de cette étude porte sur l'antagonisme entre les membres de la famille DUX qui a évolué à partir d'une protéine homéodomaine unique toxique ancestrale. Les gènes à double homéoboxe (DUX) sont uniques aux mammifères euthériens, exprimés transitoirement pendant l'activation du génome zygotique (ZGA) et impliqués dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) et le cancer lorsqu'ils sont mal exprimés. Les trois gènes DUX humains et le gène homéobox unique ancestral sDUX d'un mammifère non euthérien, l'ornithorynque, sont ici évalué, et on constate que la cytotoxicité de DUX4 n'est pas partagée avec DUXA ou DUXB, mais qu'elle l'est étonnamment avec sDUX de l'ornithorynque, qui se lie à l'ADN en tant qu'homodimère et active de nombreux gènes ZGA et des éléments répétitifs à long terminal (LTR). DUXA, bien que transcriptionnellement inactif, a un chevauchement de liaison à l'ADN avec DUX4, et DUXA-VP64 active les cibles de DUX4 et est cytotoxique. La compétition de DUXA antagonise l'activité de DUX4 sur ses gènes cibles, y compris dans les cellules de patients FSHD. DUXA étant un gène cible de DUX4, cette compétition potentialise l'inhibition en retour, limitant la fenêtre d'activité de DUX4. La famille des gènes DUX comprend donc des membres antagonistes aux fonctions opposées, avec des implications pour leurs rôles dans la ZGA, la FSHD et le cancer.

Cette étude indique le décryptage des gradients de méthylation CpG D4Z4 dans la dystrophie musculaire fascioscapulohumérale à l'aide du séquençage nanopore. L'analyse génétique est difficile en raison de la grande taille et de la nature répétitive du réseau, d'un réseau presque identique sur le télomère 10q et de la présence de réseaux D4Z4 divergents disséminés dans le génome. Ici, il est combiné le séquençage nanopore à lecture longue avec l'enrichissement ciblé par Cas9 des réseaux D4Z4 4q et 10q pour une analyse génétique complète, y compris la détermination de la longueur des réseaux D4Z4 4q et 10q avec une résolution en paires de bases. Dans le même essai, il est différencié les séquences télomériques 4q et 10q, nous déterminons l'haplotype A/B, il est utilisé les séquences D4Z4 paralogues ailleurs dans le

génome et nous estimons la méthylation pour tous les CpG du réseau. Des gradients de méthylation asymétriques et dépendants de la longueur ont été observés dans les réseaux D4Z4 4q et 10q, qui atteignent un point d'hyperméthylation à environ 10 unités de répétition D4Z4, ce qui correspond au seuil connu des contractions pathogènes de D4Z4. L'analyse à haute résolution de la méthylation des répétitions individuelles de D4Z4 a révélé des zones de faible méthylation près de la région CTCF/insulatrice et des zones de forte méthylation précédant immédiatement le site de démarrage transcriptionnel de DUX4. **Au sein des exons de DUX4, il est observé un schéma de méthylation en cire et en vague avec une périodicité de 180 nucléotides, compatible avec les nucléosomes en phase.** Le séquençage ciblé par nanopores complète les approches de peignage moléculaire et de cartographie optique récemment développées pour l'analyse génétique de la FSHD en ajoutant la précision de la mesure de la longueur, le séquençage de la résolution des paires de bases et l'analyse quantitative de la méthylation.

Cet article présente des données sur la fibrose musculaire comme biomarqueur pronostique dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale : **une étude de cohorte rétrospective.** Les essais cliniques en cours, visant à contrer la dégénérescence musculaire et la progression de la maladie chez les patients atteints de FSHD, augmentent le besoin de biomarqueurs fiables. Les études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) des muscles ont montré que l'apparition de lésions STIR-positives (STIR+) dans les muscles de la FSHD représente un stade initial de dommage musculaire, précédant des changements adipeux irréversibles. Cette étude visait à étudier la fibrose, un paramètre de la dégénérescence musculaire indétectable par IRM, en relation avec l'activité de la maladie et la progression des muscles FSHD. Il a été évalué histologiquement le collagène dans les muscles de patients FSHD1 (STIR+ n = 27, STIR- n = 28) et de volontaires sains (n = 12) par coloration au rouge picrosirius. Tous les patients (n = 55) ont effectué une IRM musculaire avant la biopsie, 45 patients également après 1 an et 36 patients également après 2 ans. La teneur en graisse (signal T1) et l'œdème/inflammation (signal STIR) ont été évalués au départ et après un et deux ans de suivi par IRM. Les muscles STIR+ présentaient un taux de collagène significativement plus élevé que les muscles STIR- ($p = 0,001$) et les muscles sains ($p < 0,0001$). Les muscles STIR- présentaient une teneur en collagène plus élevée que les muscles sains ($p = 0,0194$). Les muscles FSHD présentant une aggravation de l'infiltration graisseuse au cours du suivi IRM à 1 ($P = 0,007$) et 2 ans ($P < 0,0001$) ont montré une teneur en collagène de 3,6 et 3,7 fois plus élevée par rapport aux muscles FSHD ne présentant aucun signe de progression. **De plus, la fibrose était significativement plus élevée dans les muscles STIR+ qui ont montré une aggravation de l'infiltration graisseuse sur une période de 2 ans par rapport aux muscles STIR- ($P = 0,0006$) et STIR+ sans signe de progression ($P = 0,02$)**. La fibrose est un signe de dégénérescence musculaire indétectable à l'IRM qui n'a jamais fait l'objet d'études approfondies chez les patients atteints de FSHD. **Ces données montrent que 23/27 des muscles STIR+ et 12/28 des muscles STIR- ont un dépôt de collagène plus important que les muscles sains**. La fibrose est plus importante dans les muscles FSHD avec une aggravation de l'infiltration graisseuse suggérant ainsi que son évaluation par des techniques innovantes non invasives pourrait être un biomarqueur pronostique candidat pour la FSHD, à utiliser pour stratifier les patients et évaluer l'efficacité des traitements thérapeutiques.

L'étude présentée porte sur le muscle FSHD qui révèle une perturbation des cellules progénitrices fibroadipogènes, de la fonction mitochondriale et de l'épissage alternatif indépendamment de l'inflammation. Le muscle squelettique dans la FSHD subit une fibrose et un remplacement graisseux qui peuvent être accélérés par l'inflammation, ce qui ajoute à

l'hétérogénéité. Des études moléculaires bien contrôlées sont donc essentielles pour classer les patients atteints de FSHD en sous-types distincts et comprendre les mécanismes pathologiques. Ici, il est analysé les données de séquençage de l'ARN de 24 patients atteints de FSHD, chacun ayant donné une biopsie d'un muscle non enflammé (TIRM-) et enflammé (TIRM+), et de 15 patients atteints de FSHD ayant donné des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC), ainsi que d'individus témoins non atteints. **L'analyse de l'expression génique différentielle a identifié une suppression de la biogenèse mitochondriale et une augmentation de l'expression des gènes des progéniteurs fibroadipogènes (FAP) dans les muscles FSHD, ce qui était particulièrement marqué dans les échantillons enflammés**. Les PBMC ont montré une suppression de la présentation de l'antigène dans la FSHD. La déconvolution de l'expression génique a révélé que l'expansion des progéniteurs fibroadipogènes était une caractéristique constante du muscle FSHD, par le biais d'une méta-analyse de 7 ensembles de données transcriptomiques indépendants. Le regroupement des biopsies musculaires a permis de séparer les patients de manière impartiale en sous-types cliniquement légers et sévères, indépendamment des modificateurs connus de la maladie (âge, sexe, longueur de la répétition D4Z4). Enfin, la première analyse à l'échelle du génome de l'épissage alternatif dans le muscle FSHD a révélé une perturbation de la signalisation de l'autophagie, de BMP2 et de HMGB1. Dans l'ensemble, ces résultats révèlent des sous-types moléculaires de FSHD avec une pertinence clinique et identifient de nouveaux pathomécanismes pour cette condition très hétérogène.

Cet article concerne une approche ciblée pour évaluer les protéines régulées par DUX4 en tant que biomarqueurs sériques potentiels de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale à l'aide de la protéomique d'immuno-essai. Il est fait usage des immunodosages multiplex à haut débit d'Olink Proteomics pour mesurer les niveaux de plusieurs gènes connus induits par DUX4 dans un modèle de myoblastes cellulaires de la FSHD, dans des cultures de cellules myotubes dérivées de patients atteints de FSHD et dans le sérum de personnes atteintes de FSHD**. Les niveaux d'autres protéines des panels Olink Proteomics contenant ces cibles DUX4 ont également été examinés dans le cadre d'une analyse exploratoire secondaire**. Les résultats sont les suivants : Les niveaux de phosphatase alcaline placentaire (ALPP) sont en corrélation avec l'expression de DUX4 dans les deux systèmes cellulaires de la FSHD, mais ne distinguent pas le sérum des patients atteints de FSHD de celui des témoins non atteints. Les conclusions sont : L'ALPP, mesurée avec la plateforme protéomique Olink, n'est pas un candidat biomarqueur sérique prometteur pour la FSHD, mais pourrait être utilisée pour évaluer l'activité de DUX4 dans les efforts de recherche de découverte.

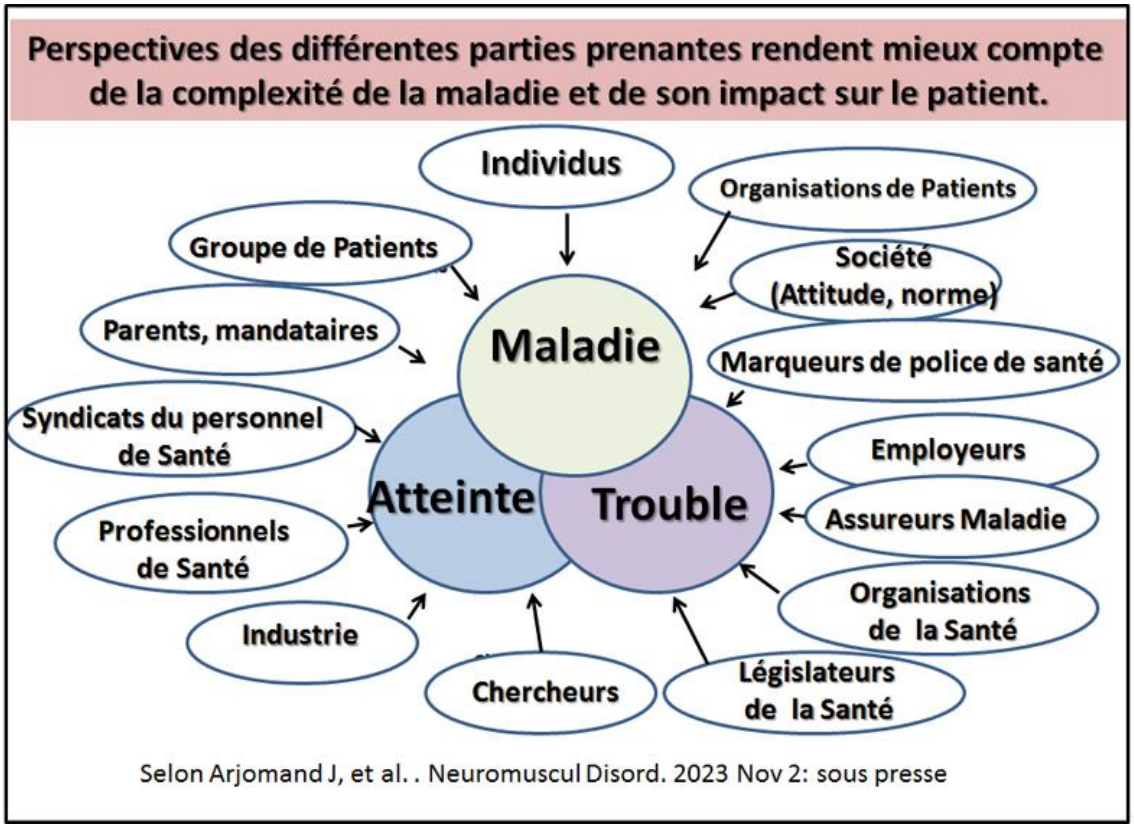
L'étude présentée porte sur l'apabétone, un inhibiteur sélectif de BET au stade clinique, s'oppose à l'expression du gène cible DUX4 dans les cellules musculaires humaines primaires de la FSHD. Les inhibiteurs de l'expression de DUX4 ont le potentiel de traiter la FSHD. L'apabétalone est un inhibiteur de bromodomaine et d'extra-terminal (BET) au stade clinique, sélectif pour le deuxième bromodomaine des protéines BET. En utilisant des cellules musculaires squelettiques humaines primaires de patients atteints de FSHD de type 1, il est évalué la capacité de l'apabétone à contrer les effets délétères de DUX4 et l'avons comparée à l'inhibiteur pan-BET JQ1 et à l'inhibiteur de la MAPK p38 - et répresseur transcriptionnel de DUX4 - Losmapimod. On applique le séquençage de l'ARN et l'analyse bioinformatique pour détecter les impacts associés au traitement sur le transcriptome de ces cellules. L'apabétone a inhibé l'expression des marqueurs en aval de DUX4, inversant les caractéristiques de l'expression des gènes de la FSHD dans les cellules musculaires différenciées. JQ1, mais pas

l'apabétalone, a induit l'apoptose. **Si les deux inhibiteurs de BET ont eu un impact modeste sur l'expression des marqueurs de différenciation, ils n'ont pas affecté la fusion des myotubes**. Le losmapimod a également réduit l'expression des gènes cibles de DUX4, mais son impact sur les voies associées à la FSHD était différent. Ces résultats démontrent que l'apabétone inhibe l'expression des gènes cibles de DUX4 et inverse les programmes transcriptionnels qui contribuent à la pathologie de la FSHD, ce qui fait de ce médicament un candidat thérapeutique prometteur pour la FSHD.

Cette étude donne des nouvelles informations sur l'analyse de snRNA-seq dans les cellules myogéniques multinucléées de la FSHD identifie des signatures transcriptomiques hétérogènes de la FSHD associées à l'activation du programme de type embryonnaire et à l'apoptose induite par le stress oxydatif. Diverses modifications transcriptionnelles associées à DUX4 et à la FSHD ont été identifiées, mais les stratégies de RNA-seq en masse empêchent une analyse complète de leur relation spatio-temporelle, de leur interdépendance et de leur rôle dans le processus de la maladie. Dans cette étude, il est utilisé le séquençage de l'ARN d'un seul noyau isolé de myotubes primaires multinucléés provenant de patients et de témoins pour étudier l'hétérogénéité cellulaire dans la FSHD. Grâce à la résolution accrue du séquençage des snRNA des myotubes entièrement différenciés, deux populations distinctes de noyaux affectés par DUX4 ont pu être définies en fonction de leurs profils transcriptionnels. **Ces données permettent de mieux comprendre les différences entre ces deux populations et suggèrent une hétérogénéité dans deux aberrations transcriptionnelles bien connues associées à la FSHD : l'augmentation du stress oxydatif et l'inhibition de la différenciation myogénique.** En outre, il est fourni la preuve que les noyaux affectés par DUX4 partagent des caractéristiques transcriptomiques avec les cellules embryonnaires précoces au-delà du stade de clivage bien décrit, progressant jusqu'aux stades de 8 cellules et de blastocystes. Dans l'ensemble, ces données suggèrent que le profil transcriptionnel de la FSHD est défini par un mélange de réponses individuelles et parfois mutuellement exclusives induites par DUX4 et d'effets en aval dépendant de l'état cellulaire.

Il est présenté ici comment établir le rôle de l'échographie musculaire comme biomarqueur d'imagerie dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Dans cette étude de cohorte transversale sur des patients atteints de FSHD, il est évalué les résultats de l'échographie musculaire et leur relation avec les mesures des résultats cliniques, évaluant le rôle de l'échographie en tant que biomarqueur dans la FSHD. Il fut inclus 115 patients atteints de FSHD confirmée génétiquement (52 % d'hommes, âgés de 22 à 80 ans). Ils ont été soumis à un protocole standardisé d'échographie musculaire de sept muscles tronculaires et des extrémités supérieures et inférieures de façon bilatérale. Les images musculaires ont été notées à l'aide de l'échelle de Heckmatt. L'échogénicité des muscles a été quantifiée à l'aide de scores z. L'échogénicité composée et les scores de Heckmatt ont été calculés. Presque tous les patients (94 %) présentaient un ou plusieurs muscles avec un score z d'échogénicité accru. Le muscle trapèze était le plus gravement touché, suivi du muscle droit fémoral. Les deux scores échographiques composés sont étroitement liés à plusieurs mesures de résultats cliniques (ρ 0,68-0,79, $p < 0,001$). **Alors que la plupart des muscles ont montré un haut niveau de concordance entre le z-score d'échogénicité et le score de Heckmatt (>95%), le tibialis anterior et le muscle gastrocnémien ont montré des niveaux de concordance plus faibles (82 et 92%)**. En conclusion, cette étude confirme l'utilisation de l'échographie musculaire comme biomarqueur de gravité clinique et fournit une base solide pour de futures études longitudinales visant à établir l'échographie comme biomarqueur de suivi dans la FSHD.

Cette étude porte sur l'échafaudages en microfibres magnétiques imprimés en 3D pour la stimulation à distance et l'organisation guidée de modèles 3D de muscles squelettiques in vitro. **Ce travail rapporte la conception rationnelle et la fabrication de mailles de microfibres magnéto-actives avec des microstructures hexagonales contrôlées via l'électrification par fusion (MEW) d'un composite à base de polycaprolactone magnétisé.** Le dépôt in situ de nanoparticules d'oxyde de fer sur du graphène oxydé permet d'obtenir des particules magnétiques dispersées de manière homogène, d'une taille supérieure à 0,5 µm et d'un faible rapport d'aspect, qui empêchent l'internalisation cellulaire et la toxicité. Ces charges permettent d'obtenir des composites magnétiques homogènes à haute teneur magnétique (jusqu'à 20 % en poids) qui sont traités pour la première fois sans solvant. La MEW des composites magnétiques a permis de créer des échafaudages hexagonaux inspirés des muscles squelettiques, avec un diamètre de fibre réglable, une modularité reconfigurable et une distribution zonale de matériaux magnéto-actifs et non actifs, avec une déformabilité élastique à la traction. Des champs magnétiques externes inférieurs à 300 mT suffisent à déclencher une déformation réversible hors plan. La culture in vitro de myoblastes C2C12 sur des échafaudages tridimensionnels (3D) Matrigel/collagène/MEW a montré que les microfibres guidaient la formation d'architectures de myotubes 3D, et que la présence de particules magnétiques n'affectait pas de manière significative la viabilité ou les taux de différenciation après 8 jours. Les constructions musculaires squelettiques de taille centimétrique ont permis une stimulation magnéto-mécanique réversible, continue et dynamique. Dans l'ensemble, ces échafaudages innovants en microfibres fournissent des plateformes magnétiquement déformables adaptées à la culture dynamique du muscle squelettique, offrant un potentiel pour la modélisation des maladies in vitro.



On trouve ici un rapport de réunion : Le congrès international de recherche 2023 de la FSHD. Dans le cadre de l'engagement de la FSHD Society à promouvoir la communication mondiale et la collaboration entre les chercheurs, la Société a collaboré avec FSHD Europe et a

organisé son 30e congrès annuel de recherche internationale (IRC) les 15 et 16 juin 2023, dans la ville de Milan, en Italie. Plus de 240 chercheurs, cliniciens, patients et représentants de sociétés pharmaceutiques d'origines géographiques diverses ont participé à ce congrès pour s'informer des derniers développements et des percées dans le domaine. La réunion était structurée de manière à offrir un mélange de recherche fondamentale et clinique dans cinq sessions : 1. Recherche fondamentale et génétique ; 2. évaluation des résultats ; 3. mécanismes de la maladie et stratégies d'intervention ; 4. études cliniques et conception d'essais ; et 5. FSHD pédiatrique. Les orateurs principaux étaient le professeur Baziel van Engelen (sur l'importance d'intégrer la voix du patient pour aider à affiner et à améliorer la recherche fondamentale en laboratoire et la recherche clinique) et le Dr Bénédict Chazaud (sur le rôle du système immunitaire dans la régénération musculaire normale et dans la dystrophie musculaire de Duchenne). Le congrès a été précédé par la réunion de l'Industry Collaborative for Therapeutic Development in FSHD et suivi par le sommet de la World FSHD Alliance, réseau de groupes nationaux de patients et d'organisations de défense des droits des patients atteints de la FSHD. Le congrès s'est conclu par l'annonce du Congrès international de recherche de 2024, qui aura lieu les 13 et 14 juin 2024 à Denver, Colorado, États-Unis, et sera suivi par la conférence éducative phare de la FSHD Society pour la communauté FSHD, la conférence Patient Connect, qui se tiendra les 15 et 16 juin 2024. La figure 1 résume l'étude et présente les perspectives des différentes parties prenantes rendent mieux compte de la complexité de la maladie et de son impact sur le patient.

Le travail présenté concerne les flavones confèrent une résistance à la toxicité induite par DUX4 via un mécanisme indépendant de mTor. Si le transcrit DUX4 incorpore un site de polyadénylation stabilisant, la protéine DUX4 myotoxique sera synthétisée, ce qui entraînera une fonte musculaire. Le mécanisme de toxicité reste flou, car de nombreuses cytopathologies induites par DUX4 ont été décrites, mais la mort cellulaire se produit principalement par apoptose dépendante de la caspase 3/7. À ce jour, la plupart des développements thérapeutiques de la FSHD se sont concentrés sur des méthodes moléculaires ciblant l'expression ou la transcription de DUX4, tandis que les thérapies ciblant les processus en aval de l'activité de DUX4 ont reçu moins d'attention. Plusieurs études ont démontré que l'inhibition de plusieurs voies de transduction du signal peut améliorer la toxicité induite par DUX4, et les composés ciblant ces voies ont donc le potentiel d'être développés en tant que thérapies pour la FSHD. **À cette fin, il est ici passé au crible un groupe de petites molécules sélectionnées sur la base de leur activité signalée dans les voies pertinentes et/ou de leurs relations structurelles avec des molécules connues modulant la toxicité.** Il est ainsi identifié un panel de cinq composés qui fonctionnent en aval de l'activité de DUX4 pour inhiber la toxicité induite par DUX4. De manière inattendue, cet effet est médié par un mécanisme indépendant de mTor qui préserve l'expression de ULK1 et est corrélé à une augmentation d'un marqueur d'autophagie cellulaire active. Cela permet d'identifier ces flavones comme des composés intéressants pour le développement thérapeutique, et d'identifier potentiellement la voie de l'autophagie comme une cible thérapeutique.

Avec cet article on accede à un registre néerlandais de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale : Profil de la cohorte et résultats longitudinaux rapportés par les patients. **Ce registre néerlandais de la FSHD a été lancé en 2015 à la suite d'une collaboration internationale sur la préparation des essais.** Cet article présente le profil de la cohorte et les données de suivi sur six ans des patients inscrits au registre de la FSHD. Au moment de l'auto-inscription et tous les six mois par la suite, les participants ont été invités à remplir une enquête numérique sur les caractéristiques du patient et de la maladie, ainsi que les versions néerlandaises de la Checklist Individual Strength (CIS20R), du questionnaire

individualisé sur la qualité de vie neuromusculaire (INQoL), de l'indice de dépression de Beck - soins primaires et du questionnaire de McGill sur la douleur. De mars 2015 à mars 2021, 373 participants ont répondu à au moins une enquête. Au début de l'étude, la fatigue et la faiblesse musculaire étaient les symptômes les plus fréquemment rapportés (score médian CIS20R de 77 [IQR 60-92], score médian INQoL de fatigue 58 [IQR 42-68] et score médian INQoL de faiblesse 58 [IQR 42-68]). La douleur était le plus souvent ressentie dans la région de la tête et des épaules (193, 52%). Dix-neuf des 23 (sous-)sections des questionnaires n'ont pas montré de changements significatifs au fil du temps. Nous concluons que le registre néerlandais de la FSHD a été mis en place avec succès, permettant la collecte de données longitudinales et facilitant le recrutement dans plusieurs études.

Dans cette étude il est question d'un modèle de xénogreffe immunitaire/musculaire humaine de la pathologie musculaire de la FSHD. Les résultats présentés sont : La souris NSG-SGM3-W41 permet l'expansion sélective de lignées de cellules immunitaires innées humaines après la greffe de CSH humaines et la co-greffe et la différenciation de myoblastes musculaires de contrôle ou de FSHD dérivés de patients. Les analyses immunohistologiques et les tests d'expression ARN NanoString ont établi que les xénogreffes musculaires de trois sujets FSHD étaient immunogènes par rapport aux xénogreffes de parents au premier degré non atteints. Les xénogreffes musculaires de la FSHD accumulaient préférentiellement des macrophages et des cellules B humaines et exprimaient des gènes du complément précoce des voies classique et alternative, y compris la protéine C3 du facteur de complément, qui est un médiateur de la fonction précoce du complément par opsonisation pour marquer les cellules endommagées pour l'engloutissement par les macrophages. Les xénogreffes musculaires FSHD ont également subi un renouvellement musculaire dépendant du donneur immunitaire, comme l'ont montré l'immunomarquage des fibres musculaires par la spectrine β1 humaine et les tests d'expression de l'ARN NanoString des gènes de différenciation musculaire. **Les conclusions sont les suivantes : La souris NSG-SGM3-W41 fournit un modèle expérimental pour étudier le rôle de l'immunité innée et du complément dans la pathologie musculaire de la FSHD et pour développer des traitements de la FSHD ciblant DUX4 et les réponses inflammatoires de l'immunité innée.**

Dans ce travail on trouve une cartographie optique du génome pour le diagnostic moléculaire de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale : Progrès et défis. Avec cette étude, il fut étudié l'utilisation de la cartographie optique du génome (OGM) comme outil de diagnostic pour tester les cas de FSHD au Royaume-Uni et en Inde et à comparer les performances de l'OGM avec celles des techniques traditionnelles telles que le gel linéaire (LGE) et l'électrophorèse sur gel en champ pulsé (PFGE), la technique du Southern blotting (SB). Au total, 6 échantillons confirmés et 19 échantillons suspects de FSHD ont été traités par LGE et PFGE, respectivement. **Les mêmes échantillons ont été analysés à l'aide d'un instrument d'imagerie génomique Saphyr (1 couleur) et les données ont été analysées à l'aide de l'analyse personnalisée EnFocus FSHD.** La MGO a permis de confirmer le diagnostic de FSHD1 dans tous les cas de FSHD1 positifs pour la SB ($n = 17$), et la taille de D4Z4 était fortement corrélée à la PFGE-SB ($p < 0,001$). La MGO a correctement identifié les cas de mosaïcisme pour la contraction du réseau de répétitions ($n = 2$) et de duplication du réseau de répétitions D4Z4. L'OGM est une nouvelle technologie prometteuse capable de mettre en évidence des variantes structurelles dans le génome et semble être un outil valable pour diagnostiquer la FSHD1.

Dans cet article on trouve une nouvelle caractérisation des allèles D4Z4 et une évaluation des cas de novo dans la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD) dans une cohorte de familles italiennes. La dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD) est une maladie autosomique dominante, bien que 10 à 30 % des cas soient sporadiques. Toutefois, ce pourcentage peut inclure des patients véritablement de novo (porteurs d'un allèle D4Z4 réduit qui n'est présent chez aucun des parents) et des patients présentant une maladie apparemment sporadique résultant d'un mosaïcisme, d'une non-pénétrance ou de situations génétiques complexes chez les patients ou les parents. **Dans cette étude, il fut caractérisé des allèles réduits D4Z4 (DRA) et évalué la fréquence des cas véritablement de novo de FSHD1 dans une cohorte d'échantillons d'ADN reçus consécutivement pour le diagnostic FSHD de 100 familles italiennes.** Le test D4Z4 a révélé que 60 familles présentaient un DRA compatible avec la FSHD1 (1-10 RU). Dans la plupart des cas, l'ARD était coségréguée avec la maladie. Cinq familles présentant des cas véritablement de novo ont été identifiées, ce qui suggère que cette condition pourrait être légèrement inférieure (8 %) à ce qui a été rapporté précédemment. En outre, la caractérisation du gène D4Z4 dans les familles étudiées a révélé 4 % de cas de mosaïque et 2 % de cas de translocation. Cette étude a mis en évidence l'importance des études familiales pour clarifier les cas apparemment sporadiques de FSHD, avec des implications significatives pour le conseil génétique, le diagnostic, la gestion clinique et les choix procréatifs des patients et des familles.

Cette analyse porte sur le diagnostic moléculaire de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale chez des patients cliniquement suspectés de FSHD à l'aide de la cartographie optique du génome. Les résultats sont les suivant : Il fut réalisé des MGO pour le diagnostic de FSHD chez 547 patients suspectés de FSHD entre décembre 2019 et décembre 2022, dont 301 hommes (55%) et 246 femmes (45%). Au total, 308 des patients adressés étaient positifs à la contraction de D4Z4 sur un haplotype permissif, ce qui a conduit à un diagnostic de FSHD1. Au total, 252 des 547 patients ont été orientés vers des tests simultanés pour la FSHD1 et la FSHD2. Cela a permis d'identifier la FSHD2 chez 9/252 (3,6 %) patients. Dans notre cohorte FSHD2, la taille de l'allèle 4qA variait de 8 à 18 répétitions. Parmi les cas de FSHD1 positifs, 2 patients avaient une contraction biallélique et 4 patients avaient une contraction homozygote et présentaient des caractéristiques cliniques précoces. Neuf des 308 patients (3 %) positifs pour la contraction 4qA avaient des allèles 4q en mosaïque avec une contraction sur au moins un allèle 4qA. Le rendement diagnostique global dans notre cohorte était de 58%. **La combinaison de la MGO pour identifier l'haplotype FSHD et le nombre de répétitions D4Z4 et de la NGS pour identifier les variants de séquence et de nombre de copies dans le gène SMCHD1 est une option pratique et rentable avec une précision accrue pour un diagnostic précis des types 1 et 2 de la FSHD.**

Dans cet article il est question de l'hypoxie qui favorise la différenciation des myoblastes humains : **implication de HIF1α et impact de DUX4, le gène causal de la FSHD.** Les auteurs ont constaté que la réponse hypoxique n'avait pas d'impact sur la prolifération des myoblastes mais activait la différenciation myogénique précoce et que HIF1α était critique pour ce processus. L'hypoxie a également favorisé la différenciation tardive des myocytes humains, mais de manière indépendante de HIF1α. Il est intéressant de noter que l'impact de l'hypoxie sur la prolifération des cellules musculaires a été influencé par la dexaméthasone. Dans le contexte pathologique de la FSHD, DUX4 a supprimé la différenciation musculaire précoce médiée par HIF1α. En conclusion de l'étude il est statué que : **L'hypoxie stimule la différenciation myogénique dans les myoblastes sains, avec des étapes précoces**

dépendantes de HIF1α. Dans la FSHD, l'interaction DUX4-HIF1α indique un nouveau mécanisme par lequel DUX4 pourrait interférer avec la fonction HIF1α dans le programme myogénique et donc avec la performance et la régénération musculaire de la FSHD.

Dans cet article on trouve une évaluation de la cartographie optique du génome dans les tests génétiques cliniques de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Les diagnostics traditionnels sont basés sur le Southern blotting, une méthode qui demande beaucoup de temps et d'efforts et qui peut être affectée par des variants de nucléotides simples (SNV) et des variants du nombre de copies (CNV), ainsi que par la similarité des répétitions D4Z4 situées sur le chromosome 10. Il a été évalué une cartographie optique du génome (OGM) comme méthode alternative de diagnostic moléculaire pour la détection de la FSHD. Il fut d'abord réalisé une cartographie optique du génome avec l'analyse EnFocus™ FSHD en utilisant le marquage DLE-1 et l'instrument Saphyr chez des patients dont les résultats diagnostiques par Southern blot n'étaient pas concluants, dont les résultats FSHD2 étaient négatifs et dont la FSHD était cliniquement évidente. Deuxièmement, il fut réalisé une OGM parallèlement à l'analyse classique par Southern blot pour nos nouveaux cas de FSHD collectés de manière prospective. Enfin, un séquençage de l'exome a été réalisé pour confirmer la présence de la FSHD2. Chez deux patients dont les résultats du Southern blot n'étaient pas concluants, la MGO a permis d'identifier des répétitions D4Z4 raccourcies sur les allèles 4qA permissifs, ce qui correspond à la présentation clinique. Les résultats des patients collectés prospectivement et testés en parallèle par Southern blotting et OGM ont montré une concordance totale, indiquant que l'OGM est une alternative utile à la méthode classique de Southern blotting pour détecter la FSHD1. **Chez un patient présentant une FSHD clinique mais pas de répétitions D4Z4 raccourcies dans l'allèle 4qA en utilisant l'OGM ou le Southern blotting, un variant pathogène probable dans le SMCHD1 a été détecté par séquençage de l'exome, confirmant la FSHD2**. L'OGM et le séquençage de l'exome peuvent être utilisés consécutivement pour détecter la FSHD2.

Ce travail présente l'efficacité des interventions conservatrices non pharmacologiques chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire : **une revue systématique et une méta-analyse. Sur 31 285 articles identifiés, 39 études (957 participants), dont la plupart présentaient un risque élevé de biais, ont été incluses**. Pour les enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), les exercices de force axés sur le tronc et les soins habituels étaient plus efficaces que les soins habituels seuls pour améliorer la fonction distale des membres supérieurs, l'équilibre en position assise et l'équilibre dynamique (ES range : 0.87 to 2.29). Pour les adultes atteints de dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD), l'assistance proprioceptive vibratoire et la stimulation électrique neuromusculaire ont respectivement amélioré la contraction isométrique volontaire maximale et réduit l'intensité de la douleur (ES range : 1.58 to 2.33). Pour les adultes atteints de FSHD, de dystrophie musculaire des ceintures (LGMD) et de dystrophie musculaire de Becker (BMD), l'entraînement musculaire a amélioré l'équilibre dynamique (capacité à se tenir assis et à se tenir debout) et la condition physique auto-perçue (fourchette d'ES : 0,83 à 1,00). Un programme à composantes multiples a amélioré le taux d'effort perçu et la démarche chez des adultes atteints de dystrophie myotonique de type 1 (DM1) (ES range : 0.92 to 3.83).. Conclusions : **Des preuves de faible qualité suggèrent que l'entraînement de la force, avec ou sans autres interventions d'exercice, peut améliorer la perception de l'effort, la fonction distale des membres supérieurs, l'équilibre statique et dynamique, la démarche et le bien-être dans la maladie de Parkinson.** Bien que des études plus solides et de plus grande envergure soient nécessaires, les données actuelles soutiennent l'inclusion de

l'entraînement musculaire dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, car il s'est avéré sûr.

Ce travail représente une étude ouverte de phase 2 sur la sécurité et l'efficacité d'une dose hebdomadaire d'ATL1102 chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne non ambulatoire et pharmacologie chez la souris mdx. **Huit participants sur neuf recevaient une dose stable de corticostéroïdes.** L'ATL1102 a été généralement sûr et bien toléré. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé. Aucun participant ne s'est retiré de l'étude. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'érythème au site d'injection et la décoloration de la peau. Il n'y a pas eu de changement statistiquement significatif du nombre de lymphocytes entre le début de l'étude et les semaines 8, 12 ou 24, mais le nombre de lymphocytes T CD3+CD49d+ était statistiquement plus élevé à la semaine 28 qu'à la semaine 24, quatre semaines après la dernière dose (changement moyen de 0,40x109/L, IC à 95 % 0,05, 0,74 ; p = 0,030). La force musculaire fonctionnelle, mesurée par les tests PUL2.0, EK2 et Myoset pour la préhension et le pincement, et la fraction de graisse des muscles de l'avant-bras mesurée par IRM sont restées stables tout au long de la période d'essai. Conclusion : **L'ATL1102, un nouveau médicament antisens en cours de développement pour le traitement de l'inflammation qui exacerbe les lésions des fibres musculaires dans la DMD, semble être sûr et bien toléré chez les garçons non ambulants atteints de DMD.** La stabilisation apparente observée sur de multiples paramètres de progression de la maladie musculaire évalués pendant la durée de l'étude justifie la poursuite du développement de l'ATL1102 pour le traitement de la DMD.

Il apparait selon cette analyse qu'une IRM régionale et bilatérale et signatures génétiques dans la dystrophie facio-scapulo-humérale : implications pour la conception des essais cliniques et les mécanismes de progression de la maladie. L'identification de l'expression aberrante de DUX4 dans le muscle squelettique comme cause de la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD) a conduit à un développement thérapeutique rationnel et à des essais cliniques. Plusieurs études soutiennent l'utilisation des caractéristiques de l'IRM et de l'expression des gènes régulés par DUX4 dans les biopsies musculaires comme biomarqueurs de l'activité et de la progression de la maladie FSHD. Il est effectué une IRM des membres inférieurs et des biopsies musculaires dans la partie médiane des muscles tibialis anterior (TA) bilatéralement chez des sujets atteints de FSHD et validé nos rapports antérieurs sur la forte association entre les caractéristiques de l'IRM et l'expression des gènes régulés par DUX4 et d'autres catégories de gènes associés à l'activité de la maladie FSHD. Il est montré en outre que les mesures de la teneur en graisse normalisée dans l'ensemble du muscle TA prédisent fortement les signatures moléculaires dans la partie médiane du TA, ce qui indique que les biopsies régionales peuvent mesurer avec précision la progression dans l'ensemble du muscle et fournit une base solide pour l'inclusion de l'IRM et des biomarqueurs moléculaires dans la conception des essais cliniques. Une découverte inattendue a été la forte corrélation des signatures moléculaires dans les comparaisons bilatérales, y compris les marqueurs des cellules B et d'autres populations de cellules immunitaires, ce qui suggère qu'une infiltration systémique de cellules immunitaires dans le muscle squelettique pourrait jouer un rôle dans la progression de la maladie.

L'article suivant montre comment vivre avec la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale pendant les deux premières épidémies de COVID-19 : une enquête répétée auprès des patients aux Pays-Bas. Le taux de participation était de 210 (61%), 186 (54%) et 205 (59%) pour les enquêtes 1, 2

et 3, respectivement. La réduction des soins a été signalée par 42,7 %, 40 % et 28,8 % des participants aux enquêtes respectives. Le stress psychosocial perçu a augmenté chez 44 %, 30 % et 40 % des participants. Comparés aux 197 colocataires ne souffrant pas de FSHD, les 213 patients atteints de FSHD ont signalé davantage de symptômes possiblement liés au COVID-19 (27 % contre 39 %, p = 0,017), de gravité généralement minime (63 %). Aucune différence dans les taux d'incidence des infections (possibles) par COVID-19 n'a été constatée (2,0 % contre 2,8 %, p = 0,527). Conclusions : **La pandémie de COVID-19 a eu un impact négatif sur les soins reçus et a augmenté le stress psychosocial perçu chez les patients atteints de FSHD.** Cependant, l'incidence de l'infection par COVID-19 chez les patients FSHD était similaire à celle de leurs colocataires non FSHD.

Cet article porte sur un Bloc plexique lombaire-sacré combiné dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale pour la chirurgie de la fracture de la hanche . Description d'un as précis. En raison de la faible occurrence de la FSHD, la prise en charge anesthésique est principalement basée sur des avis d'experts, des revues de cas ou de brèves séries. Il est présenté ici le cas d'une femme de 72 ans atteinte de FSHD et opérée d'une fracture de la hanche (HF). Afin d'éviter toute compromission respiratoire due à la FSHD, il a été opté pour un bloc du plexus lombaire-sacré. **À notre connaissance, il n'existe aucune information dans la littérature concernant l'utilisation d'un bloc combiné du plexus lombaire et du plexus sacré chez les patients atteints de FSHD** qui subissent une chirurgie de la fracture de la hanche.

Il est rapport ici un séquençage à lecture longue qui améliore le taux de diagnostic des maladies neuromusculaires. Les méthodes de séquençage parallèle massif, telles que le séquençage de l'exome, du génome et de l'ADN ciblé, ont facilité le diagnostic moléculaire des maladies génétiques au cours des 20 dernières années. Toutefois, les méthodes de séquençage à lecture courte présentent encore plusieurs limites, telles que l'assemblage imprécis du génome, l'incapacité à détecter les grands variants structurels et les variants situés dans des régions difficiles à séquencer, comme les zones hautement répétitives. Les méthodes de séquençage à lecture longue (LRS) récemment apparues, PacBio (single-molecule real-time - SMRT) et Oxford nanopore technology (ONT), se sont révélées capables de surmonter la plupart de ces problèmes techniques, ce qui a permis d'augmenter le taux de diagnostic. Les méthodes LRS contribuent à la détection d'expansions répétées dans de nouveaux gènes responsables de maladies (par exemple, ABCD3, NOTCH2NLC et RILPL1 causant une myopathie oculopharyngodistale ou PLIN4 causant une myopathie avec vacuolisation autophagique positive à l'ubiquitine), de variants structurels (par exemple, dans la DMD) et de variants nucléotidiques uniques dans des régions répétitives (TTN et NEB). En outre, **ces méthodes ont simplifié la caractérisation des répétitions D4Z4 dans DUX4, facilitant le diagnostic de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD)**. Il est passé en revue les études récentes qui ont utilisé les méthodes de séquençage ONT ou PacBio SMRT et la discussion porte sur les différents types de variants qui ont été détectés à l'aide de ces approches chez les personnes atteintes de maladies neuromusculaires.

Cet article porte sur la transcription de HSATII induite par DUX4 provoque des foyers nucléaires de KDM2A/B-PRC1 et entrave la réponse aux dommages de l'ADN. Les complexes répressifs Polycomb régulent les programmes génétiques développementaux, favorisent la réparation des dommages à l'ADN et assurent la répression des répétitions satellites péricentromériques. L'expression des répétitions satellites péricentromériques a été impliquée dans plusieurs cancers et maladies, y compris la dystrophie facio-scapulo-humérale

(FSHD**). Il est démontré ici que la transcription des régions HSATII médiée par DUX4 provoque la formation de foyers nucléaires des complexes KDM2A/B-PRC1, ce qui entraîne une perte globale de la monoubiquitination de l'histone H2A médiée par PRC1.** La perte de la signalisation PRC1-ubiquitine a un impact sévère sur la réponse aux dommages de l'ADN. Ces données impliquent l'activation de HSATII par DUX4 et la séquestration des complexes KDM2A/B-PRC1 comme mécanisme de régulation des voies épigénétiques et de réparation de l'ADN.

Avec cet article on obtient de nouvelles informations sur l'expérience vécue de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale : U**ne revue systématique et une synthèse de la littérature qualitative.** Quatre-vingt-dix-neuf pwFSHD ont participé aux six études incluses dans cette revue - provenant d'équipes de recherche basées dans deux pays. Cinq thèmes descriptifs ont émergé : "S'engager dans la vie au fur et à mesure que les symptômes progressent" ; "Le voyage émotionnel" ; "Un fardeau familial à porter" ; "Lien social et déconnexion" ; et "Tension entre la visibilité et l'invisibilité". Deux thèmes d'analyse en ont découlé : "Le défi émotionnel d'une adaptation continue et intensifiée" et "Le fardeau relationnel de la maladie rare". Discussion : **L'expérience vécue de la pwFSHD est caractérisée par des défis physiques, émotionnels et sociaux qui ont un impact sur l'engagement dans la vie, en particulier au fur et à mesure que les symptômes progressent.** Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'expérience de la douleur dans la FSHD et l'expérience vécue de la FSHD à travers les cultures.

Dans cette étude il est rapporté que le séquençage à lecture longue améliore le taux de diagnostic des maladies neuromusculaires. Les méthodes de séquençage parallèle massif, telles que le séquençage de l'exome, du génome et de l'ADN ciblé, ont facilité le diagnostic moléculaire des maladies génétiques au cours des 20 dernières années. Toutefois, les méthodes de séquençage à lecture courte présentent encore plusieurs limites, telles que l'assemblage imprécis du génome, l'incapacité à détecter les grands variants structurels et les variants situés dans des régions difficiles à séquencer, telles que les zones hautement répétitives. **Les méthodes de séquençage à lecture longue (LRS) récemment apparues, PacBio (single-molecule real-time - SMRT) et Oxford nanopore technology (ONT), se sont révélées capables de surmonter la plupart de ces problèmes techniques, ce qui a permis d'augmenter le taux de diagnostic**. Les méthodes LRS contribuent à la détection d'expansions répétées dans de nouveaux gènes responsables de maladies (par exemple, ABCD3, NOTCH2NLC et RILPL1 causant une myopathie oculopharyngodistale ou PLIN4 causant une myopathie avec vacuolisation autophagique positive à l'ubiquitine), de variants structurels (par exemple, dans la DMD) et de variants nucléotidiques uniques dans des régions répétitives (TTN et NEB). En outre, ces méthodes ont simplifié la caractérisation des répétitions D4Z4 dans DUX4, facilitant le diagnostic de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). Il est ainsi passé en revue les études récentes qui ont utilisé les méthodes de séquençage ONT ou PacBio SMRT et discutons des différents types de variants qui ont été détectés à l'aide de ces approches chez des individus atteints de maladies neuromusculaires.

Cet article indique comment obtenir une Optimisation des méthodes de xénogreffe pour générer des muscles squelettiques humains chez la souris. Les xénogreffes de muscle squelettique humain générées chez la souris peuvent être utilisées pour étudier la pathologie musculaire et pour tester

l'efficacité et la spécificité des médicaments conçus pour traiter les myopathies et les dystrophies musculaires dans le tissu humain. Il a été précédemment développé des méthodes pour générer des muscles squelettiques humains matures chez des souris immunodéprimées à partir de cellules précurseurs myogéniques humaines (hMPC) provenant d'individus sains et d'individus atteints de **dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). Il est examiné ici une série de traitements alternatifs à chaque étape afin d'optimiser la prise de greffe.** Il est montré que (i) l'irradiation X à 25Gy est optimale pour prévenir la régénération du muscle murin tout en favorisant une greffe robuste et la formation de fibres humaines sans contamination murine significative ; (ii) les lignées hMPC diffèrent dans leur capacité de greffe ; (iii) certaines lignées hMPC produisent des greffons qui répondent mieux à la stimulation électrique neuromusculaire intermittente (iNMES) que d'autres ; (iv) certaines lignées se greffent mieux chez les souris mâles que chez les souris femelles ; (v) la co-injection de hMPC avec de la laminine, de la gélatine, du Matrigel ou du Growdex n'améliore pas la prise de greffe ; (vi) le BaCl2 est un substitut acceptable de la cardiotoxine, mais d'autres préparations et toxines de venin de serpent, y compris le principal composant de la cardiotoxine, la cytotoxine 5, ne le sont pas ; et (vii) la génération de greffons dans les deux membres postérieurs suivie d'une iNMES de chaque membre donne des greffons plus robustes que l'hébergement des souris dans des cages avec des iNMES de chaque membre.

Cet article porte sur la Sécurité et l' efficacité du losmapimod dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (ReDUX4) : **essai de phase 2b randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo.** Entre le 27 Août 2019 et le 27 Février 2020, 80 personnes ont été recrutées. 40 ont été réparties aléatoirement entre le losmapimod et le placebo. 54 (68%) participants étaient des hommes et 26 (33%) étaient des femmes, 70 (88%) étaient blancs et l'âge moyen était de 45-7 (SD 12-5) ans. Les changements moyens par moindres carrés de l'expression génétique induite par DUX4 par rapport à la ligne de base ne différaient pas de manière significative entre les groupes losmapimod (0-83 [SE 0-61]) et placebo (0-40 [0-65]) (différence 0-43 [SE 0-56 ; 95% CI -1-04 à 1-89] ; p=0-56). Le losmapimod a été bien toléré. 29 événements indésirables survenus en cours de traitement (neuf liés au médicament) ont été signalés dans le groupe losmapimod, contre 23 (deux liés au médicament) dans le groupe placebo. Deux participants du groupe losmapimod ont présenté des événements indésirables graves qui ont été jugés non liés au losmapimod par les investigateurs (empoisonnement à l'alcool et tentative de suicide ; infection de la plaie postopératoire), contre aucun dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu d'interruption du traitement en raison d'événements indésirables et aucun participant n'est décédé au cours de l'étude. Interprétation : **Bien que le losmapimod n'ait pas modifié de manière significative l'expression des gènes DUX4, il a été associé à des améliorations potentielles des résultats structurels préspécifiés (infiltration de graisse musculaire), des résultats fonctionnels (espace de travail atteignable, une mesure de la fonction de la ceinture scapulaire) et de l'impression globale de changement rapportée par le patient, par rapport au placebo.** Ces résultats ont éclairé la conception et le choix des critères d'efficacité pour une étude de phase 3 du losmapimod chez les adultes atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale.

Dans cette revue on va trouver la première cohorte génétiquement confirmée de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale du nord de l'Inde. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est la troisième forme la plus courante de myopathie héréditaire. Soixante pour cent de la population mondiale vit en Asie, et l'on s'attend donc à ce qu'un pourcentage important des participants à la FSHD vivent dans cette région. À ce jour, la

plupart des études sur la FSHD ont porté sur des personnes d'origine européenne, mais des études à petite échelle sur les populations d'Asie de l'Est suggèrent que la probabilité de développer la FSHD peut varier**. Il est présenté ici la première cohorte d'ascendance indienne génétiquement confirmée, qui suggère une distribution de la taille de l'allèle pathogène FSHD1 intermédiaire entre les populations européennes et celles d'Asie du Nord-Est, ainsi qu'un plus grand nombre de porteurs asymptomatiques d'allèles FSHD1 de 4 et 5 unités que ce qui a été observé dans les populations européennes.** Ces données fournissent des preuves importantes de différences pertinentes pour les diagnostics cliniques et soulignent la nécessité d'une participation mondiale à la recherche sur la FSHD et de cohortes indiennes de FSHD prêtes pour les essais.

Cette revue est un guide de bonnes pratiques pour le diagnostic génétique de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale : Mise à jour des lignes directrices de 2012. Avec la complexité croissante de la génétique de la FSHD1 et 2, l'augmentation des centres de tests génétiques et le début des essais cliniques pour la FSHD, il est crucial de fournir une mise à jour de nos connaissances sur les caractéristiques génétiques des loci de la FSHD et de renouveler le consensus international sur les recommandations en matière de tests moléculaires. À cette fin, les membres du réseau européen d'essais cliniques sur la FSHD ont résumé les données présentées lors de la réunion ENMC 2022 sur le diagnostic génétique, les mesures des résultats cliniques et les biomarqueurs. Le groupe de travail a également invité des experts génétiques et cliniques des États-Unis, de l'Inde, du Japon, de l'Australie, de l'Afrique du Sud et du Brésil afin de fournir une perspective globale. Six réunions virtuelles ont été organisées pour parvenir à un consensus sur les exigences minimales pour la confirmation génétique de la FSHD1 et de la FSHD2. **Il est présenté ici les caractéristiques cliniques et génétiques de la FSHD, les caractéristiques spécifiques de la FSHD1 et de la FSHD2, les avantages et les inconvénients des technologies établies et nouvelles (Southern blot en combinaison avec l'électrophorèse linéaire ou à champ pulsé, peignage moléculaire, cartographie optique du génome, analyse de la méthylation de la FSHD2 et génotypage de la FSHD2), les possibilités et les défis des tests prénataux, y compris les tests génétiques préimplantatoires, ainsi que les exigences minimales et les recommandations pour la confirmation génétique de la FSHD1 et de la FSHD2.** Ce consensus devrait contribuer à l'amélioration des connaissances cliniques actuelles sur la FSHD1 et la FSHD2.

Cet article présente une Analyse génétique complète de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale par séquençage « Nanopore long-read » du génome entier. En utilisant la présente méthode basée sur l'ONT, il a été identifié 59 haplotypes (35 4qA et 24 4qB) parmi les 29 échantillons (y compris un échantillon mosaïque), ainsi que le nombre d'unités répétées D4Z4 (RU). La contraction pathogène de l'UR D4Z4 identifiée par notre méthode basée sur l'ONT a montré une concordance de 100% avec les résultats de l'OGM. Les niveaux de méthylation de l'UR D4Z4 la plus distale et du gène double homeobox 4 (DUX4) détectés par séquençage ONT sont très cohérents avec les résultats du BSS et ont montré une excellente efficacité diagnostique. **En outre, cette méthode basée sur l'ONT a fourni une analyse indépendante du profil de méthylation de deux allèles 4qA permissifs, reflétant un scénario plus précis que le BSS traditionnel.** La méthode basée sur l'ONT a détecté 17 variations dans trois gènes liés au FSHD2 à partir de neuf échantillons, montrant une concordance de 100 % avec le WES. Conclusions : Cette méthode de détection de la FSHD basée sur l'ONT est une méthode complète pour identifier les contractions pathogènes D4Z4 RU, les altérations du niveau de méthylation, la méthylation spécifique à l'allèle de deux haplotypes 4qA et les variations dans les gènes liés à la FSHD2, ce qui améliorera grandement les tests génétiques pour la FSHD.

Il est question dans cette étude d'une Application clinique de la cartographie optique du génome pour le diagnostic moléculaire de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Il a été obtenu des résultats concordants d'OGM et de Southern blot avec 10 échantillons provenant de patients atteints de FSHD confirmée cliniquement. La taille de la répétition D4Z4 différait d'une unité entre l'analyse par Southern blot et l'OGM. Parmi les neuf patients présentant une FSHD cliniquement suspectée ou probable, six patients ont vu leurs contractions pathogènes confirmées par l'OGM. **Dans la cohorte analysée, un patient atteint d'une mosaïque de novo de la FSHD1 a été diagnostiqué avec succès par la MGO**. De plus, la MGO est plus simple et prend moins de temps que l'analyse par Southern blot. Conclusions : La MGO permet une détection précise et fiable de la contraction pathogène du réseau de répétitions D4Z4 et constitue un outil précieux pour le diagnostic génétique de la FSHD1.

L'analyse présentée porte sur la Qualité de vie et besoins de soutien chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes atteints de dystrophie facio-scapulo-humérale, une étude à méthode mixte. Quatorze patients ont participé à l'étude (âgés de 9 à 26 ans, huit hommes et six femmes). Le degré de sévérité de la FSHD, tel qu'indiqué par le score FSHD, n'était pas en corrélation avec la qualité de vie. Les enfants plus âgés avaient une qualité de vie inférieure à celle des enfants plus jeunes. Les enfants et les adolescents s'efforçaient d'atteindre la normalité en dépit de l'inconfort physique. Les caractéristiques phénotypiques de la FSHD entraînent une insécurité aggravée par les commentaires blessants des autres. L'imprévisibilité de la progression de la maladie et ses implications sur les choix de carrière et de parentalité ont entraîné un sentiment généralisé d'incertitude quant à l'avenir. Les participants ont trouvé du soutien auprès de leur famille et de leurs amis. Les participants ont exprimé le besoin d'un soutien par les pairs et d'un soutien psychologique, qu'ils recommandent à d'autres. Discussion : **La qualité de vie des enfants atteints de FSHD est diminuée par les limitations physiques, l'altération de l'apparence, la peur du rejet social et l'incertitude quant à l'évolution future de la maladie.** La peur du rejet social contribue très probablement à la recherche de la normalité, indépendamment de l'inconfort physique. Le soutien doit être axé sur l'acceptation et la gestion des commentaires blessants. Il doit de préférence être individualisé, facilement accessible et ne pas être proposé comme une thérapie, mais plutôt comme un soutien scolaire pour les enfants.

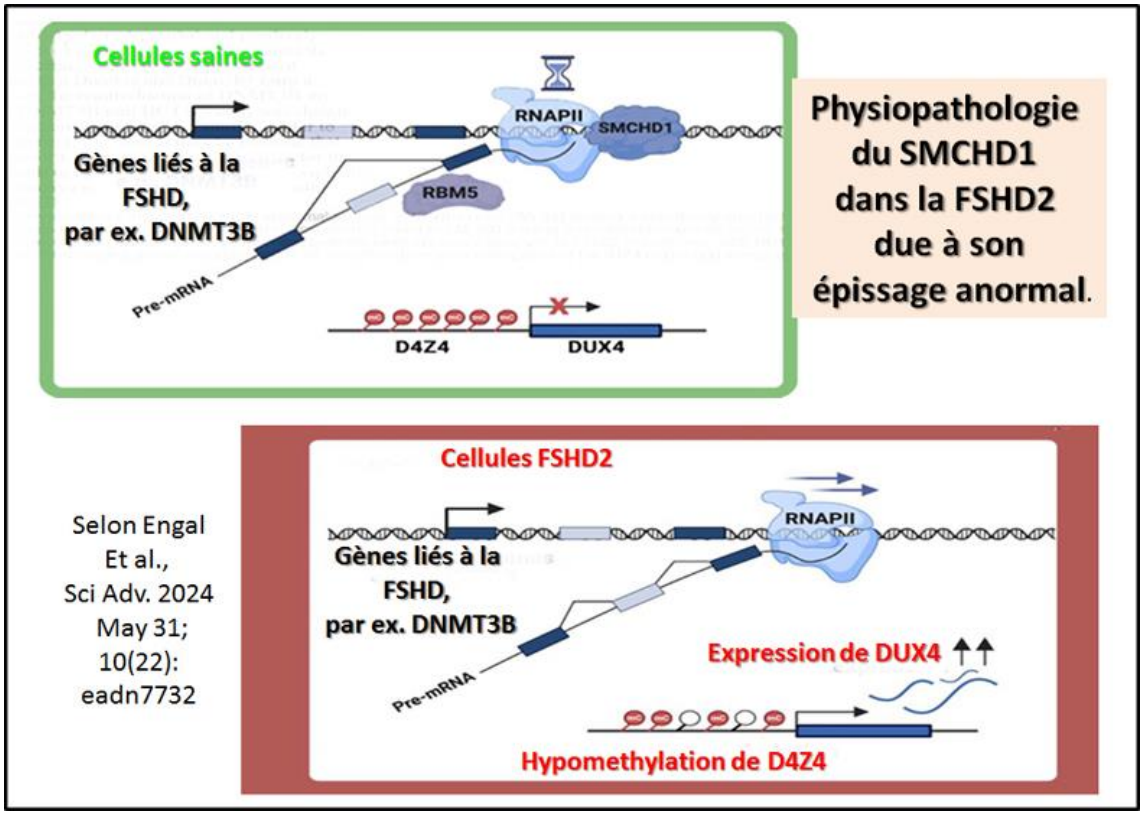
Ce travail présente un échange de régions subtélomériques entre les chromosomes 4q et 10q inverse le génotype et le phénotype de la FSHD. La forme la plus courante de dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD1) est due à une perte partielle du réseau de répétitions macrosatellites D4Z4 dans la région subtélomérique du chromosome 4. Les patients atteints de FSHD1 portent typiquement de 1 à 10 répétitions D4Z4, alors que les individus non affectés ont de 11 à 150 répétitions. La région subtélomérique d'environ 150 kilobytes du chromosome 10q présente une identité de séquence d'environ 99 % avec le 4q, y compris le réseau D4Z4. Néanmoins, les contractions du réseau chr10 ne provoquent pas de FSHD ni aucune autre maladie connue, car chez la plupart des personnes, le réseau D4Z4 sur chr10 est flanqué d'un signal de polyadénylation non fonctionnel, qui ne permet pas l'expression de DUX4. Ici, il a été tenté de corriger le génotype FSHD par un échange induit par CRISPR-Cas9 des régions subtélomériques chr4 et chr10**. Il est ainsi démontré que la translocation t(4;10) induite peut générer des génotypes recombinants se traduisant par une amélioration du phénotype FSHD.** Les myoblastes FSHD avec la t(4;10) présentent une expression réduite des cibles

DUX4, une expression restaurée des cibles PAX7, une sensibilité réduite au stress oxydatif et une capacité de différenciation améliorée.

Cet article porte sur une méta-analyse relative à la FSHD qui révèle une mauvaise régulation de la jonction neuromusculaire, de l'enveloppe nucléaire et du spliceosome. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est l'une des maladies musculaires autosomiques dominantes les plus courantes, mais il n'existe aucun remède ni aucune amélioration. La présentation clinique est variée, ce qui rend difficile l'identification du pathomécanisme moteur réel parmi de nombreux événements en aval. Pour élucider cette complexité, il fut réalisé une méta-analyse de 13 ensembles de données omiques originales (au total 171 échantillons de FSHD et 129 échantillons de contrôle). CetteNotre approche a confirmé les résultats antérieurs concernant la pathologie de la maladie et les a précisés. Il est alors confirmé l'augmentation de l'expression des biomarqueurs DUX4 précédemment proposés, ainsi que l'altération de la chaîne respiratoire. En particulier, la méta-analyse fournit des informations sur des voies non signalées jusqu'à présent, notamment la mauvaise régulation des gènes codant pour les protéines de la jonction neuromusculaire, la régulation à la baisse du spliceosome et les altérations importantes de l'expression des protéines de l'enveloppe nucléaire. Enfin, il est développé une application « shiny » accessible au public afin de fournir une plateforme aux chercheurs qui souhaitent effectuer des recherches dans notre analyse pour trouver des gènes intéressants à l'avenir.

Cette analyse montre la transcriptomique spatiale unicellulaire qui révèle une trajectoire dystrophique suivant une bifurcation développementale des destins cellulaires des myoblastes dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est liée à une dé-répression anormale de l'activateur de transcription DUX4. Cet effet est localisé dans un faible pourcentage de cellules, ce qui nécessite une analyse unicellulaire. Cependant, l'analyse RNA-seq d'une seule cellule ou d'un seul noyau ne permet pas de capturer entièrement le transcriptome des grands myotubes multinucléés. Pour contourner ces problèmes, il est utilisé la transcriptomique spatiale MERFISH (Multiplexed Error Robust Fluorescent In Situ Hybridization) qui permet d'établir le profil des transcrits d'ARN à une résolution subcellulaire. Il est ainsi examiné simultanément les distributions spatiales de 140 gènes, dont 24 cibles directes de DUX4, dans des myotubes et des cellules mononucléaires non fusionnées (MNC) de contrôle différenciés in vitro, de mutants de contraction isogéniques D4Z4 et de patients FSHD, ainsi que dans les noyaux individuels à l'intérieur de ces cellules. Il est alors constaté que les noyaux des myocytes se répartissent en deux groupes définis par l'expression des gènes cibles de DUX4, que l'on trouve exclusivement dans les noyaux des patients/mutants, tandis que les MNC se regroupent en fonction de l'état de développement. Les myotubes des patients/mutants se trouvent dans les états "FSHD-hi" et "FSHD-lo", le premier étant caractérisé par une forte expression des gènes cibles de DUX4 et une diminution de l'expression des gènes musculaires. Les analyses de pseudo-temps révèlent une bifurcation claire de la différenciation des myoblastes en branches de myotubes témoins et FSHD-hi, avec un nombre variable de noyaux exprimant la cible DUX4. Les analyses de pseudo-temps révèlent une bifurcation claire de la différenciation des myoblastes en branches de myotubes témoins et FSHD-hi, avec un nombre variable de noyaux exprimant la cible DUX4 dans les myotubes FSHD-hi multinucléés. Les modules de coexpression de gènes liés à la matrice extracellulaire et aux ontologies de gènes de stress sont significativement modifiés dans les myotubes patients/mutants par rapport aux myotubes témoins. Il est également identifié des sous-voies distinctes au sein du réseau de gènes DUX4 qui peuvent contribuer de manière différentielle au phénotype transcriptomique de la maladie. Dans l'ensemble, cette étude basée sur

MERFISH fournit un profilage efficace du réseau de gènes des cellules multinucléées et identifie les altérations transcriptomiques induites par la FSHD au cours de la différenciation des myoblastes.



Avec cette étude il est possible de mieux comprendre la dysrégulation de l'épissage de DNMT3B médiée par la perte de SMCHD1 ce qui contribue à la surexpression de DUX4 et à la pathogenèse de la FSHD. La protéine SMCHD1 (Structural Maintenance of Chromosomes Flexible Hinge Domain Containing 1) est une protéine SMC non canonique et un régulateur épigénétique. Les mutations de SMCHD1 provoquent la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) en surexprimant DUX4 dans les cellules musculaires. Il est démontré ici que SMCHD1 est un régulateur clé de l'épissage alternatif dans divers types de cellules. Il est indiqué comment la perte de SMCHD1 entraîne des altérations de l'épissage de DNMT3B, ce qui peut conduire à l'hypométhylation et à la surexpression de DUX4. En analysant les données de séquençage de l'ARN provenant de biopsies musculaires de patients atteints de FSHD et de cellules knock-out Smchd1, il est constaté un mauvais épissage de centaines de gènes lors de la perte de SMCHD1. Il est ainsi effectué un criblage à haut débit des facteurs d'épissage, révélant l'implication du facteur d'épissage RBM5 dans le mauvais épissage de DNMT3B. Des expériences ultérieures d'immunoprécipitation de l'ARN ont confirmé que SMCHD1 est nécessaire au recrutement de RBM5. **Enfin, il est démontré que le mauvais épissage de DNMT3B entraîne une hypométhylation de la région D4Z4 et une surexpression de DUX4.** Ces résultats suggèrent que le mauvais épissage de DNMT3B dû à la perte de SMCHD1 joue un rôle majeur dans la pathogénie de la FSHD. Le schéma suivant montre un modèle de la physiopathologie du SMCHD1 dans la FSHD2 due à son épissage anormal. Dans les cellules saines, la liaison du SMCHD1 est spécifiquement enrichie à proximité des exons alternatifs, en particulier des exons exclus. Le ralentissement de l'élongation de la RNAPII est lié à la liaison du SMCHD1 et à l'exclusion des exons. Les exons exclus sont caractérisés par une forte densité de motifs RBM5, qui inhibent l'inclusion

des exons et favorisent leur exclusion. Cependant, dans les cellules musculaires FSHD2, les mutations du SMCHD1 conduisent à une inclusion anormale des exons. Ce mauvais épissage des gènes liés à la FSHD, y compris DNMT38, entraîne une diminution de la méthylation de la région D4Z4 et une augmentation de l'expression du gène DUX4.

Il est question ici d'un travail sur les signatures génétiques transcriptomiques mesurent l'activité des cellules satellites dans les dystrophies musculaires. Dans cet article on trouve origine des cellules souches musculaires résidentes, appelées cellules satellites, qui assurent le renouvellement routinier des myonucléaires dans les muscles squelettiques, ainsi que les besoins plus sporadiques en matière d'hypertrophie et de réparation. Les dystrophies musculaires se caractérisent par une fonte musculaire qui stimule la réparation/régénération chronique par les cellules satellites. Ici, il est dérivé et validé des signatures transcriptomiques pour les cellules satellites, les myoblastes/myocytes et les myonucléi en utilisant des données de séquençage de l'ARN de cellules uniques murines disponibles publiquement. Ces signatures distinguent la maladie du contrôle dans les données transcriptomiques de plusieurs dystrophies musculaires, notamment la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD), la dystrophie musculaire de Duchenne et la dystrophie myotonique de type I. Dans le cas de la FSHD, l'expression de nos signatures génétiques est en corrélation avec le nombre direct de cellules satellites sur les coupes musculaires, ainsi qu'avec l'augmentation de la gravité clinique et pathologique. **Ainsi, ces signatures génétiques permettent d'étudier la myogenèse à partir de données transcriptomiques de masse provenant de biopsies musculaires**. Elles facilitent également l'étude de la régénération musculaire dans les données transcriptomiques des muscles humains, qu'ils soient sains ou malades.

Cette publication présente une amélioration de l'échelle de classification de l'échographie musculaire de Heckmatt par l'analyse Rasch. L'échelle de classification en 4 points de Heckmatt peut facilement être utilisée pour analyser les images échographiques des muscles. L'échelle est utilisée pour un nombre croissant de muscles et de troubles neuromusculaires. Il était donc nécessaire d'évaluer les propriétés de mesure de l'échelle dans sa forme actuelle. Dans cette étude observationnelle rétrospective, il a été inclus des images d'échographie musculaire de patients qui subissaient un examen échographique à des fins cliniques ou de recherche. Le principal objectif de cette étude était d'étudier et d'améliorer les propriétés de mesure de l'échelle de Heckmatt à l'aide de l'analyse de Rasch. Il fut recherché à savoir si les observateurs utilisaient systématiquement les quatre catégories de réponses. Les données disponibles portaient sur 30 967 images d'échographie musculaire de 1783 patients et 43 muscles individuels différents. Dans 8 des 43 muscles, les observateurs ont eu du mal à distinguer les catégories de réponses, en particulier dans les muscles bulbaires. Après un recalage sur une échelle de 3 points, les catégories de réponses ont été utilisées de manière cohérente dans les 43 muscles. **En conclusion, l'échelle de Heckmatt à 3 points permet d'améliorer la précision de la notation par rapport à l'échelle de Heckmatt à 4 points.** L'utilisation de l'échelle de Heckmatt à 3 points simplifiera non seulement l'utilisation de l'échelle, mais améliorera également son application dans la pratique clinique et à des fins de recherche.

Cette étude porte sur la Dystrophie facio-scapulo-humérale : Base moléculaire et opportunités thérapeutiques. DUX4 est normalement exprimé au stade 4 cellules de l'embryon humain et initie une partie de la première vague d'expression génique embryonnaire qui établit les cellules totipotentes de l'embryon. Après une brève expression, le locus DUX4 est supprimé

par silençage épigénétique et reste silencieux dans presque toutes les cellules somatiques. **Les mutations à l'origine de la FSHD diminuent l'efficacité de la suppression épigénétique du locus DUX4 et entraînent une expression aberrante de ce facteur de transcription dans les muscles squelettiques.** L'expression de DUX4 dans ces muscles squelettiques réactive une partie du programme totipotent précoce et supprime le programme musculaire, ce qui entraîne une dystrophie musculaire progressive qui touche certains muscles plus tôt que d'autres. Ces progrès dans la compréhension de la cause de la FSHD ont conduit à de multiples stratégies thérapeutiques qui font actuellement l'objet d'essais cliniques.

Traitement pharmacothérapeutique systémique du modèle de souris préclinique ACTA1-MCM/FLExDUX4 de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Lanalyse ici présentée indique que l'expression aberrante du gène à double homéoboxe 4 (DUX4) dans le muscle squelettique joue un rôle prédominant dans la pathogenèse de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). Il a été récemment démontré que la berbérine, un extrait végétal connu pour sa capacité à stabiliser les structures guanine-quadruplex, réduit efficacement l'expression de DUX4 dans les myoblastes dérivés de patients atteints de FSHD et chez les souris surexprimant DUX4 exogène après un traitement à base de vecteur viral. Ici, Il fut recherché à confirmer l'efficacité inhibitrice de la berbérine sur DUX4 dans le modèle de souris transgénique largement utilisé, ACTA1-MCM/FLExDUX4, où DUX4 est induit à des niveaux pathogènes à l'aide de tamoxifène. Les animaux traités de manière répétée à la berbérine par des injections intrapéritonéales pendant 4 semaines ont présenté des réductions significatives des niveaux d'ARNm et de protéines de DUX4, ainsi que de l'expression de l'ARNm des gènes murins liés à DUX4. **Cette inhibition s'est traduite par une amélioration de la force musculaire des membres antérieurs et par des modifications positives de voies cellulaires importantes liées à la FSHD, bien que son impact sur la masse musculaire et l'histopathologie ait été moins prononcé.** Collectivement, nos données confirment l'efficacité de la berbérine dans la régulation de l'expression de DUX4 dans le modèle de souris FSHD le plus pertinent. Cependant, une optimisation plus poussée des schémas posologiques et de nouvelles études visant à améliorer la biodisponibilité de la berbérine dans les muscles squelettiques sont nécessaires pour exploiter pleinement son potentiel thérapeutique dans le traitement de la FSHD.

L’étude porte sur analyse de l'IRM pilotée par l'IA pour mesurer l'état de santé et la progression de la maladie dans la FSHD. Alors qu'au niveau de la population, il existe un modèle général de muscles affectés, il y a une hétérogénéité substantielle dans l'expression musculaire entre les patients et au sein d'un même patient. Il peut également y avoir des variations importantes dans l'intensité du signal de la graisse et de l'eau dans un seul muscle. Bien que la quantification des muscles individuels sur toute leur longueur à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) représente l'approche optimale pour suivre la progression de la maladie et évaluer la réponse thérapeutique, la capacité d'automatiser ce processus a été limitée. **L'objectif de ce travail était de développer et d'optimiser une approche de segmentation d'image basée sur l'intelligence artificielle pour mesurer de manière exhaustive le volume musculaire, la fraction de graisse, la distribution de la fraction de graisse et le signal élevé de récupération de l'inversion du Tau court dans la musculature des patients atteints de FSHD.** Les analyses intra-évaluateur, inter-évaluateur

et scan-rescan ont démontré que les méthodes développées sont robustes et précises. Les cas représentatifs et les mesures dérivées du volume, de la surface transversale et des cartes de pixels en 3D démontrent des schémas intramusculaires uniques de la maladie. Les travaux futurs se concentrent sur l'exploitation de ces méthodes d'IA pour inclure la sortie du haut du corps et l'agrégation des données musculaires individuelles dans les études afin de déterminer les modèles les mieux adaptés pour caractériser la progression et surveiller la modulation thérapeutique des biomarqueurs d'IRM.

Ce travail représente une étude pilote ouverte du losmapimod visant à évaluer la sécurité, la tolérabilité et les changements dans l'évaluation des biomarqueurs et des résultats cliniques chez les participants atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 1. Quatorze participants ont été recrutés. Aucun décès, aucun événement indésirable grave lié au traitement (TEAE), ni aucune interruption due à des TEAE n'ont été signalés. Le losmapimod a atteint des concentrations sanguines et des engagements cibles qui étaient précédemment associés à une diminution de l'expression de DUX4 in vitro. Les mesures des résultats cliniques ont montré une tendance à la stabilisation ou à l'amélioration. **Le losmapimod a été bien toléré et pourrait constituer un nouveau traitement prometteur pour la FSHD ; une étude de phase 3 de plus grande envergure est en cours.**

Cette analyse présente un protocole national français pour le diagnostic et la prise en charge de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). En règle générale, les patients atteints de FSHD présentent une faiblesse asymétrique des muscles faciaux, scapulaires et huméraux, qui peut évoluer vers d'autres groupes musculaires, en particulier les muscles abdominaux et ceux des membres inférieurs. **Les patients atteints de la maladie à un stade précoce présentent une faiblesse et une atrophie musculaires plus graves, ce qui se traduit par une fréquence plus élevée d'anomalies squelettiques associées.** Chez ces patients, les atteintes multisystémiques, notamment respiratoires, oculaires et auditives, sont plus fréquentes et plus graves et peuvent inclure le système nerveux central. Les patients atteints de FSHD à l'âge adulte peuvent également présenter un certain degré d'atteinte multisystémique qui reste principalement subclinique. Dans 95 % des cas, les patients atteints de FSHD sont porteurs d'une contraction pathogène des unités répétées D4Z4 (RU) dans la région subtélomérique du chromosome 4 (4q35), qui entraîne l'expression du rétrogène DUX4, toxique pour les muscles (FSHD1). Cinq pour cent des patients présentent le même phénotype clinique en association avec une mutation du gène SMCHD1 situé sur le chromosome 18, induisant des modifications épigénétiques de la région répétée 4q D4Z4 et l'expression du rétrogène DUX4. Cette revue met en évidence les complexités et les défis du diagnostic et de la prise en charge de la FSHD, en soulignant l'importance d'approches standardisées pour des résultats optimaux pour les patients. Elle souligne le rôle essentiel des soins multidisciplinaires dans la prise en charge des diverses manifestations de la FSHD dans les différents groupes d'âge, depuis les anomalies squelettiques dans les cas d'apparition précoce jusqu'à l'atteinte multisystémique souvent subclinique chez les adultes. En l'absence de traitement curatif, il est primordial de se concentrer sur le soulagement des symptômes et le ralentissement de la progression de la maladie grâce à des soins coordonnés.

Dans ce travail on trouve un article sur la progestérone qui pourrait être un régulateur et la B12 pourrait être un indicateur de l'état de méthylation de la répétition D4Z4 proximale sur 4q35ter. Les

différences entre les hommes et les femmes ont été liées aux niveaux d'hormones sexuelles. Cette étude est la première à examiner l'effet possible de ces hormones sur le statut de méthylation. Il est ainsi émis l'hypothèse que les niveaux d'hormones sexuelles, d'estradiol, de testostérone, de progestérone et de prolactine pourraient être associés au statut de méthylation de la partie proximale de la D4Z4. Il fut également étudié l'effet des niveaux de fT3, d'acide folique et de vitamine B12. Nous avons prélevé du sang chez 28 patients atteints de FSHD et 28 témoins. L'ADN a été extrait de chaque individu pour l'analyse de méthylation par bisulfite et le sérum a été séparé pour l'analyse biochimique de l'estradiol, de la testostérone, de la progestérone, de la prolactine, de la fT3, de l'acide folique et de la vitamine B12. La corrélation des niveaux de méthylation avec l'estradiol, la testostérone, la progestérone, la prolactine, la fT3, l'acide folique et la B12 a été étudiée. Nous avons constaté que la région 5P et la région proximale étaient significativement hypométhylées chez les patients atteints de FSHD par rapport aux témoins, mais pas la région DR1. Les patients de sexe masculin présentaient une réduction significative de la méthylation de l'ADN par rapport aux témoins de sexe masculin. Les patients âgés atteints de FSHD présentaient une diminution notable des taux de fT3 et une hypométhylation de la région 5P. Les analyses de chaque CpG ont révélé sept positions hypométhylées qui étaient significativement différentes de celles du groupe témoin. Deux de ces positions ont montré une corrélation avec la progestérone dans le groupe témoin. À l'exception d'une position, les niveaux de méthylation étaient inversement corrélés à la vitamine B12 chez les patients atteints de FSHD. Les résultats de cette étude indiquent que la méthylation de la région D4Z4 proximale, en particulier à des positions spécifiques, peut être associée à la progestérone. En outre, la vitamine B12 peut être un indicateur d'hypométhylation. Nous suggérons que l'examen des méthylations spécifiques à une position peut être une approche utile pour le développement de modalités de traitement épigénétique.

En 2024, cette étude concerne une Myopathie anti-HMGCR imitant la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Ce travail concerne un patient de 72 ans présentant une faiblesse musculaire persistant depuis plus de 3 ans après un traitement par statines. D'abord soupçonné d'être atteint d'une maladie génétique, des tests supplémentaires ont révélé un taux élevé d'anticorps anti-3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMGCR), ce qui indique une myopathie à médiation immunitaire. Malgré l'absence de modifications inflammatoires à la biopsie, le patient a répondu positivement à l'immunothérapie. Conclusion : **Ce cas met en évidence les difficultés à diagnostiquer une myopathie à médiation immunitaire, en particulier chez les patients plus âgés présentant un tableau atypique**. La recherche d'anticorps anti-HMGCR peut faciliter le diagnostic, en particulier en l'absence de marqueurs inflammatoires. La connaissance des signaux d'alerte, tels que l'apparition tardive des symptômes et la réponse à la prednisone, est cruciale pour un diagnostic et une prise en charge précis.

Cet article concerne les Myopathies à révélation tardive. Bien que les myopathies à déclenchement tardif (en anglais : late-onset myopathies (LOM)) soient principalement des myopathies acquises, certaines myopathies génétiques courantes, telles que la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD), peuvent se manifester tardivement, généralement avec une présentation atypique. En outre, les myopathies métaboliques, qui sont classiquement des maladies à début précoce, sont également des diagnostics à envisager, d'autant plus qu'elles peuvent être traitées. Le déficit en acyl-CoA déshydrogénase multiple (MADD) d'apparition tardive a récemment été identifié

comme une cause de LOM subaiguë avec une réponse spectaculaire à la supplémentation en riboflavine. En résumé : La myosite à corps d'inclusion est la plus fréquente de toutes les LOM. La dystrophie myotonique de type 2, la FSHD et la dystrophie musculaire oculopharyngée sont les causes les plus fréquentes de LOM génétiques. **Ce manuscrit résume les principaux diagnostics différentiels et les caractéristiques cliniques de l'examen clinique qui sont évocatrices d'un diagnostic génétique afin de fournir une approche diagnostique.**

Cet article présente une Amélioration des caractéristiques cellulaires de la dystrophie myotonique dans les myotubes hybrides provenant de cellules de patients et de donneurs non affectés. L'analyse PCR en petits groupes a révélé la présence de mosaïcisme somatique dans les groupes de cellules péricytes. Lors de la différenciation en myotubes, l'expression de la DMPK a été régulée à la hausse, ce qui a entraîné une augmentation des foyers nucléaires séquestrant la protéine MBNL1. **Remarquablement, malgré la manifestation de ces biomarqueurs de la maladie, les péricytes dérivés de patients ont démontré un potentiel myogénique dans des expériences de co-culture comparables aux péricytes et myoblastes non affectés**. Cependant, seuls les péricytes non affectés ont amélioré les caractéristiques de la maladie dans les myotubes hybrides. À partir de 20 %, la fraction de noyaux non affectés dans les myotubes est positivement corrélée à une réduction du nombre de foyers d'ARN et à une augmentation de la quantité de MBNL1 libre. Les conclusions sont : La fusion d'un nombre limité de précurseurs myogéniques non affectés avec des myotubes DM1 améliore déjà les caractéristiques cellulaires de la maladie, ce qui est prometteur pour le développement de stratégies de transplantation cellulaire visant à réduire le fardeau de la maladie.

Cette analyse porte sur l'Hypométhylation de D4Z4 dans les cellules germinales humaines. L'expression du facteur de transcription double homéobox 4 (DUX4) est fortement régulée au début de l'embryogenèse et est ensuite réduite au silence sur le plan épigénétique. L'expression ectopique de DUX4 due à l'hypométhylation du réseau de répétitions D4Z4 sur les allèles permissifs du chromosome 4q35 est associée à la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). **Dans les échantillons de sang périphérique de 188 individus sains, la méthylation de D4Z4 était très variable, allant de 19 % à 76 %, et n'était pas affectée par l'âge**. Chez 48 patients atteints de FSHD2, la méthylation de D4Z4 variait de 3 % à 30 %. Étant donné que DUX4 est l'un des premiers gènes transcrits après la fécondation, on s'attend à ce que le réseau D4Z4 ne soit pas méthylé dans les cellules germinales matures. Le séquençage profond au bisulfite de 188 échantillons de sperme principalement normozoospermiques a révélé une méthylation moyenne de 2,5 % (intervalle de 0,3 à 22 %). Dans l'ensemble, la grande majorité (78 %) des spermatozoïdes individuels ne présentaient aucune méthylation. En revanche, seuls 19 (17,5 %) des 109 ovocytes de la vésicule germinale présentaient une méthylation de D4Z4 <2,5 %. Toutefois, il n'est pas surprenant que les ovocytes immatures des GV qui ne sont pas utilisables pour la reproduction assistée soient dotés d'une hyperméthylation D4Z4 (jusqu'à 74 %) et/ou d'empreintes anormales (PEG3 et GTL2). Bien que non significatif, il est intéressant de noter que le taux de grossesse après reproduction assistée était plus élevé chez les donneurs d'échantillons de sperme et d'ovocytes présentant une méthylation <2,5 %.

Il est indiqué dans ce travail l'existence d'une Caractérisation des changements mécaniques dans le muscle Biceps Brachii dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale légère à l'aide de l'élastographie par ondes de cisaillement. Il n'existe pas de consensus général sur l'évaluation de la

progression de la maladie dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). **Récemment, l'élastographie par ondes de cisaillement (SWE) a été proposée comme outil de diagnostic non invasif pour évaluer la rigidité musculaire in vivo.** Cette étude visait donc à caractériser la mécanique musculaire du biceps brachial (BB) chez des patients atteints de FSHD légère à l'aide de l'élastographie par ondes de cisaillement. Huit patients atteints de FSHD légère, le BB a été évalué par SWE, électromyographie de surface (sEMG), mesures du moment du coude au repos, contraction volontaire maximale (MVC), et contractions isométriques en rampe à 25%, 50%, et 75% MVC dans cinq positions du coude (60°, 90°, 120°, 150°, et 180° de flexion). L'écart moyen en pourcentage absolu (MAPD) a été analysé comme une mesure du contrôle de la force pendant les contractions en rampe. Le module élastique de cisaillement du BB chez les patients FSHD a augmenté de la position de flexion à la position d'extension du coude (par exemple, $p < 0,001$ à 25% MVC) et avec l'augmentation de l'intensité de la contraction (par exemple, $p < 0,001$ à 60°). La MAPD était très variable, indiquant une déviation significative des valeurs cibles pendant les contractions en rampe. La SWE dans la FSHD légère est influencée par le niveau de contraction et l'angle de l'articulation, ce qui est similaire aux résultats d'études antérieures chez des sujets sains. En outre, l'altération du contrôle de la force pourrait être liée à la faiblesse musculaire subjective signalée par les patients atteints de dystrophie.

L'étude présentée ici montre des Marqueurs cliniques et biologiques pouvant être des indicateurs pronostiques de la progression de la sclérose latérale amyotrophique : validation et implications pour la conception et l'analyse des essais cliniques. Le NfL sérique de base est un biomarqueur pronostique puissant, qui prédit la survie et le taux de déclin de l'ALSFRS-R. Les taux sériques de NfL <40 pg/mL et >100 pg/mL correspondent à des pentes futures de l'ALSFRS-R de ~0,5 et ~1,5 points/mois, respectivement. **La NfL sérique ajoute également de la valeur aux meilleurs prédicteurs cliniques disponibles, encapsulés dans le score prédictif du Réseau européen pour la guérison de la SLA (ENCALS).** Dans les modèles de déclin fonctionnel, l'ajout de la NfL permet d'économiser ~25% de la taille de l'échantillon par rapport à ceux obtenus par l'inclusion des prédicteurs cliniques ou du score ENCALS seul. La valeur pronostique de la pNfH sérique, de la p75ECD urinaire et du miR-181ab plasmatique est plus limitée. L'interprétation proposée est la suivante : Parmi la multitude de biomarqueurs considérés, seul le NfL sanguin apporte une valeur ajoutée au modèle de prédiction ENCALS et devrait être incorporé dans les plans d'analyse de tous les essais en cours et à venir sur la SLA. Des seuils définis de NfL pourraient également être utilisés dans la conception des essais, pour l'enrichissement ou la randomisation stratifiée, afin d'améliorer l'efficacité des essais.

Cette étude présente un autre visage de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale : **Exploration de la faiblesse orofaciale à l'aide de l'échographie musculaire.** Il a été inclus dans cette étude 107 participants FSHD (hommes 54% ; âge 52 ± 14 ans), dont 92% présentaient des signes de faiblesse faciale. La fiabilité de l'analyse échographique visuelle variait considérablement (κ 0,0-1,0). La fiabilité de l'échographie quantitative était élevée (analyse de corrélation intraclasse ≥ 0,96). Les muscles DAO, buccinateur, OO, temporal et zygomatique mineur étaient le plus souvent touchés (15 %-39 %). Les muscles digastrique, géniohyoïdien, zygomatique majeur et masséter étaient le moins souvent touchés (< 5 %). Le score composé échographique est faiblement à modérément corrélé

avec les autres mesures de résultats utilisées (ρ = 0,3-0,7). La discussion indique que : cette étude ajoute à la compréhension de la faiblesse orofaciale dans la FSHD, confirmant l'implication des muscles de l'expression faciale dans la FSHD à l'aide de l'échographie. **Il y est démontré que l'échographie des muscles orofaciaux est faisable et fiable lorsqu'elle est évaluée quantitativement.** Les études futures devraient évaluer l'échographie des muscles orofaciaux de manière longitudinale, ainsi que les mesures cliniques et les mesures de la faiblesse faciale rapportées par les patients, afin d'évaluer leur potentiel en tant que mesures de résultats.

On trouve ici une Revue complète des mouvements anormaux scapulothoraciques (STAM) : évaluation, classification et stratégies de traitement. Le terme « dyskinésie " a souvent été utilisé de manière interchangeable avec le terme " winging », ce qui a entraîné une certaine ambiguïté dans la littérature. Pour remédier à cette situation, le terme plus général de « mouvement anormal scapulothoracique » a été introduit pour décrire toute position ou mouvement anormal de la scapula sur le thorax, entraînant une douleur et un dysfonctionnement. **Les mouvements anormaux scapulothoraciques ont des causes très diverses, notamment des déséquilibres musculo-squelettiques tels que l'hyperactivité du pectoral mineur, des déficiences neurologiques telles que la paralysie du nerf thoracique long et des maladies génétiques telles que la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD).** Cette étude a pour but d'identifier les différentes causes et classifications de la STAM et de proposer un algorithme de traitement détaillé spécialement conçu pour gérer ces conditions de manière efficace.

Ce travail présente une approche anesthésique pour un patient pédiatrique atteint de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale . La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) appartient au groupe des maladies rares connues sous le nom de dystrophies musculaires. **Les patients atteints de dystrophie musculaire sont confrontés à un risque accru de complications peropératoires, notamment d'hyperkaliémie sévère et de rhabdomyolyse aiguë.** Ce rapport de cas décrit l'approche anesthésique employée pour un patient pédiatrique diagnostiqué avec une FSHD subissant une tympanotomie exploratrice planifiée. À notre connaissance, il s'agit du premier cas documenté dans la littérature détaillant l'anesthésie générale pédiatrique chez un patient atteint de FSHD, avec l'utilisation supplémentaire de l'inversion du blocage neuromusculaire avec le sugammadex.

Cette analyse porte sur une administration prénatale et progressive de coenzyme Q10 pour atténuer le dysfonctionnement musculaire dans la maladie mitochondriale. Il est maintenant démontré que les souris hétérozygotes Adck2 présentent des défauts de développement embryonnaire, en particulier dans le muscle squelettique (1102 gènes dérégulés). Les embryons hétérozygotes Adck2 étaient 7 % plus petits et présentaient des signes de retard de développement. L'administration prénatale de CoQ10 pourrait atténuer ces défauts embryonnaires. Les souris hétérozygotes Adck2 ont également montré une diminution de la différenciation des cellules myogéniques, avec des conséquences plus graves chez les souris « âgées » (41,63% plus petites) ($P < 0,01$). Par conséquent, les souris Adck2 hétérozygotes ont présenté une fonte musculaire accélérée associée à un vieillissement de la structure musculaire ($P < 0,05$), de la fonction musculaire (diminution de la

capacité de force de préhension) (P < 0,001) et de la respiration mitochondriale musculaire (P < 0,001). En outre, l'administration progressive de CoQ10 a conféré des effets protecteurs sur la fonction mitochondriale (P < 0,0001) et le muscle squelettique (P < 0,05). Les conclusions sont : **Ce travail a permis de découvrir de nouveaux aspects des déficiences en CoQ, révélant pour la première fois des défauts au cours du développement embryonnaire chez les mammifères**. En outre, nous avons identifié l'établissement progressif et la progression du phénotype délétère de la souris Adck2. Il est important de noter que la supplémentation en CoQ10 a eu un effet protecteur lorsqu'elle a été mise en place au cours du développement.

Cet article porte sur la dystrophie musculaire comme cause de l'aile unilatérale de l'omoplate. **La faiblesse de l'épaule avec une aile scapulaire unilatérale est un problème courant qui se présente d'abord au médecin généraliste, au médecin du sport ou au rhumatologue**. Bien que la plupart de ces cas soient de nature neurogène, il est important d'envisager d'autres causes pour l'aile unilatérale de l'omoplate. Les dystrophies musculaires peuvent présenter une asymétrie marquée, la plus typique étant la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD). Nous décrivons un cas de FSHD avec un résumé des principales caractéristiques cliniques afin de sensibiliser les médecins à cette affection

Ce travail indique l'existence de Biomarqueurs biologiques pertinents dans les maladies musculaires pour le suivi et l'évaluation du traitement Les maladies musculaires couvrent un groupe diversifié de troubles qui, dans la plupart des cas, sont héréditaires. **La rareté des maladies musculaires individuelles constitue un défi pour les chercheurs lorsqu'ils veulent établir l'histoire naturelle des conditions et lorsqu'ils essaient de développer des outils de diagnostic, des thérapies et des mesures de résultats pour évaluer la progression de la maladie**. Avec l'émergence de thérapies moléculaires pour de nombreuses maladies musculaires génétiques, ainsi que de thérapies biologiques pour les maladies à médiation immunitaire, les biomarqueurs biologiques jouent un rôle important dans le développement et l'évaluation des médicaments. Dans cette revue, l'attention est concentrée sur le rôle des biomarqueurs biologiques dans les maladies musculaires et discutons de leur utilité en tant que paramètres de substitution dans les essais thérapeutiques. Il y figure une classification en 1) marqueurs non spécifiques à une maladie, 2) marqueurs de voies spécifiques pouvant être utilisés pour plus d'une maladie ou 3) marqueurs spécifiques à une maladie. Il est également proposé que l'évaluation d'interventions thérapeutiques spécifiques bénéficie de marqueurs biologiques correspondant à l'intervention.

Cet article **présente la Gestion des symptômes de la FSHD** : technologies d'assistance et approches pharmacologiques actuelles. Bien que plusieurs traitements pharmacologiques, tels que les stéroïdes, les suppléments, les inhibiteurs de protéines et les stratégies d'inactivation, soient à l'étude, aucun n'a encore permis de contrer complètement le processus pathologique induit par la production toxique de DUX4. Par conséquent, le large éventail de dispositifs d'assistance actuellement sur le marché reste essentiel pour améliorer la qualité de vie. En conclusion **: Malgré les progrès de la recherche pharmacologique, la variabilité des manifestations de la FSHD nécessite une approche personnalisée combinant des technologies d'assistance et des interventions thérapeutiques sur mesure.** Les recherches futures devraient continuer à explorer les stratégies intégratives pour répondre aux besoins uniques des patients atteints de FSHD.

On trouve ici une Modélisation tridimensionnelle du muscle squelettique par ingénierie tissulaire de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est due à une mauvaise expression sporadique du facteur de transcription double homéobox 4 (DUX4) dans les muscles squelettiques. Jusqu'à présent, des cultures en monocouche et des modèles animaux ont été utilisés pour étudier le mécanisme de la FSHD et pour développer des thérapies pour cette maladie, mais ces modèles ne récapitulent pas complètement la maladie et on ne sait pas comment la misexpression de DUX4 entraîne un dysfonctionnement des muscles squelettiques. Pour surmonter ces obstacles, il est développé dans ce travail un modèle de muscle squelettique tridimensionnel par ingénierie tissulaire (3D-TESM) en générant des progéniteurs myogéniques (MPs) génétiquement appariés à partir de cellules souches pluripotentes induites humaines de trois patients atteints de FSHD en mosaïque. Les 3D-TESM dérivés de MPs génétiquement affectés récapitulent les caractéristiques pathologiques, y compris l'expression des gènes cibles DUX4 et DUX4, des diamètres de myofibres plus petits, et des forces absolues réduites lors de la stimulation électrique. Les données de séquençage de l'ARN illustrent une expression accrue des gènes cibles de DUX4 dans les 3D-TESM par rapport aux myotubes bidimensionnels (2D), et la différenciation cellulaire a été améliorée par les conditions de culture 3D. Le traitement des 3D-TESM avec trois petites molécules différentes identifiées dans les cribles de développement de médicaments dans les cultures musculaires 2D n'a montré aucune amélioration, et parfois même des déclins, de la force contractile et de l'organisation des sarcomères. **Ces résultats suggèrent que ces composés ont un effet néfaste sur la formation des 3D-TESM, un effet qui aurait pu être négligé ou qui était difficile à détecter dans les cultures 2D et les modèles in vivo, et/ou qu'il est nécessaire de poursuivre le développement du modèle 3D-TESM**. En conclusion, il a été développé un modèle de muscle squelettique en 3D pour la FSHD qui peut être utilisé pour la recherche préclinique axée sur l'expression de DUX4 et les voies en aval de la FSHD en relation avec les propriétés contractiles. À l'avenir, nous pensons que ce modèle pourra également être utilisé pour le criblage préclinique de médicaments.

Cet article indique des Changements moléculaires, histologiques et fonctionnels chez les souris Acta1-MCM;FLExDUX4/+. DUX4 est le principal gène responsable de la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD). Plusieurs modèles de souris exprimant DUX4 ont été développés, le plus couramment utilisé par les laboratoires académiques étant ACTA1-MCM/FLExDUX4. Dans cette étude, les modifications moléculaires et histologiques des muscles tibialis anterior et quadriceps ont été étudiées dans ce modèle à différents moments. Il a été étudié plusieurs changements qui pourraient être utilisés comme marqueurs de l'efficacité thérapeutique. Ces résultats confirment la dystrophie musculaire progressive précédemment décrite mais mettent également en évidence les biais associés aux injections de tamoxifène et la complexité du choix des gènes utilisés pour calculer un score composite des gènes de la voie DUX4. Nous avons également mis au point un test de force complet qui reflète mieux les mouvements effectués dans la vie quotidienne. Ce modèle fonctionnel force-vélocité-endurance, qui décrit les capacités de production de force à tous les niveaux de vitesse et de fatigue, a été appliqué sur des animaux âgés de 12 à 13 semaines sans tamoxifène. **Les données présentées soulignent que des propriétés musculaires jusqu'alors insoupçonnées sont également affectées par l'expression de DUX4, conduisant à un muscle plus faible avec une force musculaire initiale plus basse mais**

avec une puissance et une capacité d'endurance préservées. Il est important de noter que cette approche force-vélocité-endurance peut être utilisée chez l'homme pour des évaluations cliniques.

Cette étude concerne Une cohorte d'histoire naturelle de 5 ans de patients atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale **déterminant la progression de la maladie et la faisabilité de l'évaluation des résultats cliniques pour les essais cliniques**. Cent cinquante-quatre patients symptomatiques atteints de FSHD ont été inclus, avec un âge moyen (SD) de 51,4 (14,6) ans. Tous les ACO ont montré une progression minime, mais statistiquement significative après 5 ans. La MCID a été atteinte pour le domaine 1 de la MFM, le score total de la MFM et la FES. Ces trois ACO ont montré les exigences les plus faibles en matière de taille d'échantillon pour les essais cliniques (185, 156 et 201 participants par groupe, respectivement, pour une durée d'essai de 2 ans).En conclusion : **Le taux de progression de la maladie de la FSHD capturé en 5 ans était généralement minime**. Les ACO de cette étude ne sont pas réalisables pour des essais cliniques d'une durée de 2 ans. Des durées d'essai plus longues ou de nouvelles évaluations des résultats pourraient être nécessaires pour améliorer la faisabilité des essais dans la FSHD.

Cet article présente une Variation temporelle de la régulation de DUX4 médiée par p38 dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. L'inhibiteur de la MAP kinase p38, le losmapimod, fait actuellement l'objet d'essais cliniques dans le cadre de la FSHD, car il a été constaté que l'inhibition de la p38 supprime l'expression de DUX4 dans les modèles précliniques. Cependant, le rôle de la p38 dans la régulation de DUX4 à différents stades de la myogénèse n'a pas été étudié. Il est donc utilisé des outils génétiques et pharmacologiques dans des myoblastes/myocytes dérivés de patients FSHD pour explorer le rôle temporel de p38 dans l'expression de DUX4 induite par la différenciation. La suppression de MAPK14/11 ou l'inhibition de p38α/β a entraîné une réduction significative des augmentations de DUX4 et de l'expression des gènes cibles de DUX4 au début de la différenciation. Cependant, dans les cellules MAPK14/11 knockout, il reste une augmentation associée à la différenciation de l'expression des gènes DUX4 et DUX4 cible plus tard dans la différenciation. **En outre, l'inhibition pharmacologique de p38α/β n'a que partiellement diminué l'expression des gènes cibles de DUX4 et DUX4 dans les myotubes en fin de différenciation.** Dans les études de xénogreffes, l'inhibition de p38α/β par losmapimod n'a pas réussi à supprimer l'expression du gène cible DUX4 dans les xénogreffes de FSHD en fin de différenciation. Ces résultats montrent que si p38 est essentiel pour l'expression de DUX4 au cours de la myogenèse précoce, plus tard dans la myogenèse, un niveau significatif d'expression de DUX4 est indépendant de l'activité de p38α/β.

Cette revue permet de Déchiffrer la complexité de la FSHD : une approche multimodale comme modèle pour les maladies rares. Les maladies rares sont des maladies hétérogènes caractérisées par des symptômes et des signes variés. En raison de la faible prévalence de ces maladies (moins d'une personne sur 2000), l'expertise médicale est limitée, les connaissances sont insuffisantes et les soins prodigués aux patients par les centres médicaux sont inadéquats. Un diagnostic précis est souvent difficile à établir et la recherche en cours est également insuffisante, ce qui complique la compréhension de l'évolution naturelle des troubles les plus

rares. Cette étude vise à présenter l'approche multimodale soutenue par l'intégration d'analyses et de disciplines multiples comme une solution précieuse pour clarifier les corrélations génotype-phénotype complexes et promouvoir un examen approfondi des troubles rares. **En tenant compte de la littérature issue d'études de population à grande échelle et des progrès technologiques en cours, cette revue décrit quelques exemples pour montrer comment une équipe polyvalente peut améliorer le diagnostic complexe des maladies rares.** À cet égard, la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) représente un exemple précieux où une approche multimodale est essentielle pour obtenir un diagnostic plus précis et plus exact, ainsi que pour améliorer la prise en charge des patients et de leurs familles. Compte tenu de leur hétérogénéité et de leur complexité, les maladies rares nécessitent une approche multidisciplinaire spécifique pour permettre le diagnostic et le suivi clinique.

Cet autre article présente une intégration de l'analyse de la méthylation D4Z4 dans la pratique clinique : **amélioration du diagnostic moléculaire de la FSHD grâce à des seuils distincts pour les patients 4qA/4qA et 4qA/4qB.** Parmi les 218 sujets, la répartition du type de variante 4q était la suivante : 54 % 4qA/4qA, 43 % 4qA/4qB et 3 % 4qB/4qB. L'analyse de méthylation n'a été réalisée que sur les porteurs d'au moins un allèle 4qA. Après avoir affiné le seuil de classification, le test a atteint les paramètres de performance suivants : sensibilité = 0,90, spécificité = 1,00 et précision = 0,93. **Ces résultats ont confirmé l'efficacité du test de méthylation pour identifier les patients présentant une signature génétique compatible avec la FSHD1 et la FSHD2 sur la base de leur profil DUX4-PAS et DR1, respectivement.** Les données de méthylation ont également été évaluées par rapport aux informations cliniques. Les conclusions sont **: L'étude a confirmé la capacité de la méthode à identifier avec précision les profils de méthylation compatibles avec les signatures génétiques de la FSHD en tenant compte du génotype 4q.** En outre, le test permet de détecter des profils hypométhylés chez des patients asymptomatiques, ce qui suggère son application potentielle dans l'identification de conditions précliniques chez des patients ayant des antécédents familiaux positifs et des signatures génétiques de la FSHD. En outre, le présent travail souligne l'importance d'interpréter les profils de méthylation en tenant compte des données cliniques des patients.

Cette étude présente l' utilité de la cartographie optique du génome dans les troubles répétitifs. Les séquences génomiques répétées sont des motifs d'acides nucléiques qui existent en plusieurs copies dans le génome. Plus de 60 troubles mendéliens sont causés par l'expansion ou la contraction de ces répétitions. Diverses méthodes spécifiques ont été mises au point pour déterminer les variations des séquences répétées en tandem. Cependant, ces méthodes sont très spécifiques à la région génomique étudiée et nécessitent parfois des outils spécialisés**. Dans cette étude, il a donc été étudié l'utilisation de la cartographie optique du génome (OGM) en tant qu'outil de diagnostic pour détecter les troubles liés aux répétitions**. Il est ainsi évalué 19 patients avec un prédiagnostic de troubles répétitifs et expliqué l'étiologie moléculaire de 9 d'entre eux avec l'OGM (5 patients avec la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD), 2 patients avec l'ataxie de Friedreich (FA), 1 patient avec le syndrome de l'X fragile (FXS), et 1 patient avec l'épilepsie myoclonique progressive 1A (EPM1A)). Il a été confirmé les résultats de l'OGM avec des techniques d'analyse de fragments plus largement utilisées. Cette étude souligne l'utilité de l'OGM en tant

qu'outil de diagnostic pour les maladies d'expansion et de contraction des répétitions telles que le syndrome de l'X fragile, le FXS, l'EPM1A et la FSHD.

Cet article traite de la Fonction respiratoire et de son évaluation chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale **dans un Réseau de surveillance, de suivi et de recherche sur les dystrophies musculaires**. En utilisant les données du réseau multisite de surveillance, de suivi et de recherche sur les dystrophies musculaires (MD STARnet) basé sur la population américaine, cet article rapporte les tests respiratoires et l'insuffisance respiratoire chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) diagnostiquées au cours de la période 2008-2016. Il est ainsi calculé les fréquences et les proportions pour certaines évaluations respiratoires en consultation externe (épreuves fonctionnelles respiratoires [EFP], capacité vitale forcée (CVF), pression inspiratoire/expiratoire et polysomnogrammes) et les résultats anormaux des tests. Il est par ailleurs examiné les fréquences en fonction des caractéristiques de la maladie (type de FSHD, âge d'apparition, statut non ambulatoire, scoliose, lordose), de l'obésité et du nombre de consultations médicales. Sur 170 personnes atteintes de FSHD, 20,0 % ont subi des examens complémentaires de santé au cours de la période 2008-2016. Les polysomnogrammes étaient peu fréquents (14,1 %). Une CVF <80% de la valeur prédite a été enregistrée pour 64,7% des personnes testées ; d'autres résultats respiratoires ont été rares (<5%). La fréquence des évaluations et de l'insuffisance respiratoire était plus élevée chez les personnes présentant des facteurs de risque connus et un suivi plus long. **Il fut alors observé de faibles proportions de tests respiratoires parmi tous les cas confirmés de FSHD, mais des proportions relativement élevées d'insuffisance respiratoire légère parmi les personnes testées.** Les proportions plus élevées de tests chez les personnes présentant des conditions qui augmentent le risque de complications respiratoires suggèrent un suivi ciblé. Une large application des directives de la FSHD recommandant que tous les individus reçoivent une évaluation respiratoire de base au moment du diagnostic pourrait permettre d'identifier l'insuffisance respiratoire comme une complication de la FSHD.

Cet article traite du Diagnostic génétique de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 1 à l'aide d'une analyse de liaison de variants rares et d'un séquençage du génome à lecture longue. La dystrophie facio-scapulo-humérale de type 1 (FSHD1) est une myopathie squelettique progressive et débilitante qui nécessite une approche multimodale pour une caractérisation moléculaire complète des génotypes pathogènes. **Il est rapporté ici les analyses génomiques d'une famille chez qui l'on soupçonne une FSHD1**. Il fut d'abord effectué un séquençage du génome à lecture courte, suivi d'une analyse de liaison paramétrique utilisant des variants rares pour cartographier le locus de la maladie sur un seul intervalle de 1,7 Mb sur le chromosome 4q35.2 avec un logarithme du score de probabilité de 3,2. Ensuite il a été utilisé le séquençage du génome à lecture ultra-longue comme test moléculaire unique pour génotyper un allèle pathogène de la FSHD contenant un haplotype permissif 4qA et 5 unités répétées KpnI au locus D4Z4. Ces résultats démontrent que l'analyse de liaison basée sur des variantes rares à l'échelle du génome est un outil puissant pour cartographier les loci de la maladie dans les familles, et que le séquençage du génome à lecture ultra-longue est capable de génotyper les allèles pathogènes de la FSHD1.

Ce travail porte sur l'identification de biomarqueurs de protéines plasmatiques associées à des vésicules extracellulaires spécifiques de la maladie pour la dystrophie musculaire de Duchenne et la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Les protéines associées aux muscles PYGM, MYOM3, FLNC, MYH2 et TTN étaient exclusivement présentes dans les EVs de la DBMD. PYGM, MYOM3 et TTN sont en corrélation négative avec l'âge. Les niveaux de PYGM et de MYOM3 étaient élevés chez les patients sans cardiomyopathie, et les niveaux de PYGM étaient spécifiquement élevés chez les patients DMD ambulatoires. D'autre part, les femmes atteintes de FSHD présentaient des taux de MBL2 significativement plus élevés et des taux de GPLD1 plus faibles. En revanche, les patients masculins atteints de FSHD présentaient des niveaux plus élevés de C9 et plus faibles de C4BPB. En outre, les protéines du desmosome JUP et DSP ont été trouvées uniquement chez les hommes atteints de FSHD. La MBL2 est positivement corrélée à l'âge et la C4BPB négativement corrélée à la sévérité de la FSHD chez les patients masculins. Interprétation : **Ces résultats soulignent la sensibilité de l'analyse du contenu des VE circulantes pour identifier les biomarqueurs protéiques spécifiques de la DBMD et de la FSHD**. Les résultats présentés soulignent également le potentiel de la découverte de biomarqueurs basés sur les VE en tant qu'approche prometteuse pour surveiller la progression de la maladie ainsi que l'efficacité des thérapies dans la dystrophie musculaire, ce qui pourrait contribuer à leur approbation. D'autres recherches sur des cohortes plus importantes sont nécessaires pour valider ces biomarqueurs et explorer leurs implications cliniques.

Cette analyse indique les facteurs de transcription SIX qui sont nécessaires à l'activation de l'expression de DUX4 dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Il est ainsi démontré que les facteurs de transcription SIX1, 2 et 4, régulateurs du développement embryonnaire, de la différenciation musculaire, de la régénération et de l'homéostasie, sont nécessaires à l'expression de DUX4 dépendante de la différenciation myogénique dans les cellules musculaires FSHD. En utilisant des siRNA, la démontration est faite que SIX1, SIX2 et SIX4 sont des facteurs critiques impliqués dans l'induction de la transcription de DUX4 dans les myotubes FSHD en différenciation in vitro. Le double knockdown par siRNA de SIX1 et SIX2 a entraîné une diminution d'environ 98% de DUX4 et des gènes cibles de DUX4, ce qui suggère que SIX1 et SIX2 sont les plus critiques dans la promotion de l'expression de DUX4. Il est important de noter que DUX4 régule à la baisse les niveaux d'ARN de SIX, ce qui suggère une régulation par rétroaction négative. **Conclusions : Dans cette étude, Il est identifié une famille de régulateurs du développement qui favorisent l'expression aberrante de DUX4 dans les cellules musculaires différenciées FSHD1 et FSHD2**. Ces résultats soulignent l'implication critique des facteurs de transcription SIX (SIX1, 2, 4) dans la pathogenèse de la FSHD en servant de facteurs nécessaires à la promotion de l'expression de DUX4 suite à la dérépression épigénétique des répétitions D4Z4.

Ce travail indique l'existence de Lrif1 qui module la répression du locus Dux par Trim28 dans les cellules souches embryonnaires de souris. Des mutations germinales dans les gènes SMCHD1, DNMT3B et LRIF1 peuvent être à l'origine de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 2 (FSHD2). La FSHD est une maladie épigénétique du muscle squelettique dans laquelle un échec partiel de l'hétérochromatinisation de la répétition du macrosatellite D4Z4 entraîne une expression erronée du gène DUX4 encastré dans la répétition dans le muscle squelettique, ce qui conduit finalement à une faiblesse musculaire et à une perte de poids. Ces trois protéines jouent un rôle dans l'organisation de la chromatine et le silençage des gènes, mais leur relation fonctionnelle n'a pas été entièrement élucidée. **Il est démontré ici que le knockdown de Lrif1, mais pas des deux autres gènes FSHD2, dans les cellules souches embryonnaires de souris conduit à une modeste augmentation du programme transcriptionnel du stade de clivage à 2 cellules piloté par le facteur de transcription Dux, qui est l'homologue fonctionnel chez la souris de DUX4 chez l'homme**. De plus, cela indique que Lrif1 interagit avec Trim28, un répresseur connu de Dux, et que cette interaction est indépendante des protéines Cbx et de Smchd1. Il apparait alors qu'une modeste régulation à la hausse de Dux dans les CSEm knockdown Lrif1 coïncide avec une diminution de l'occupation de Trim28 au locus Dux. L'ensemble de ces résultats apporte la preuve d'une fonction conservée de Lrif1 dans la répression d'un activateur précoce du génome zygotique chez la souris et l'homme.

Cette analyse porte sur la cartographie optique du génome révèle un mosaïcisme maternel dans deux cas de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 1 chez des frères et sœurs. Les deux frères et sœurs présentaient des caractéristiques cliniques sévères et précoces compatibles avec la FSHD, débutant par une faiblesse musculaire faciale qui s'est progressivement étendue vers le bas depuis l'âge de quatre mois. L'OGM a révélé un nombre réduit d'unités répétées D4Z4 dans la région subtélomérique de 4q35 chez les deux frères et sœurs atteints. Cette découverte a été déterminante pour établir le diagnostic de FSHD1 chez les deux frères. L'analyse a également révélé que leur mère, cliniquement asymptomatique, portait la configuration répétitive D4Z4 pathogène (4qA) à une fréquence de 50 %, ce qui indique qu'elle était porteuse d'une mosaïque. **En outre, le WGS et le séquençage Sanger ont identifié un variant d'origine paternelle c.695_699del (p.Val232Glyfs*7) dans le gène DNAJB6 chez les deux frères et sœurs.** Conclusion : L'application de méthodologies génomiques avancées s'est avérée déterminante pour élucider les complexités des maladies génétiques qui remettent en question les paradigmes diagnostiques traditionnels. Plus précisément, cette étude met en évidence l'efficacité de la MGO pour diagnostiquer la FSHD1 et confirmer la réduction de la répétition D4Z4, en particulier dans les cas de mosaïcisme parental.

Cette revue porte sur les troubles neuromusculaires héréditaires en médecine de la reproduction. Les maladies neuromusculaires (MNM) englobent un large éventail de pathologies héréditaires et acquises qui affectent les unités motrices et ont un impact significatif sur la qualité de vie et la santé reproductive des patients. Cette revue narrative vise à explorer en détail les défis reproductifs associés aux principales MNM héréditaires, notamment la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT), les dystrophinopathies, la dystrophie

myotonique (DM), la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD), l'amyotrophie spinale (SMA), la dystrophie musculaire des ceintures (LGMD), et la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Il aborde plus particulièrement les étapes du diagnostic et du test génétique, l'estimation du risque de récurrence, les possibilités de test génétique préimplantatoire (TPI) et de diagnostic prénatal (DPN), l'influence réciproque entre la grossesse et la maladie, les complications obstétricales potentielles et les risques pour le nouveau-né.

L'article présente une analyse du protéome musculaire de patients atteints de dystrophie facio-scapulo-humérale révèle un recâblage métabolique favorisant le stress oxydatif/réductif contribuant à la perte de la fonction musculaire. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est causée par la dé-répression épigénétique du gène double homéobox 4 (DUX4), entraînant une faiblesse et une atrophie musculaires asymétriques qui commencent dans les muscles faciaux et scapulaires et progressent vers les membres inférieurs. Cette maladie incurable peut gravement altérer la fonction musculaire et, à terme, entraîner la perte de la mobilité. Une analyse approfondie des facteurs moléculaires associés aux différents degrés de déficience musculaire dans la FSHD fait encore défaut. Cette étude porte sur les mécanismes moléculaires et les biomarqueurs dans le biceps brachial de patients atteints de FSHD, classés selon le score clinique de la FSHD, le schéma de classification A-B-C-D et la variation protéomique globale. Les résultats révèlent des signatures métaboliques et des réponses compensatoires distinctes chez les patients. Dans les cas graves, nous observons un dysfonctionnement métabolique prononcé, marqué par une dysrégulation de la glycolyse, l'activation de la voie du pentose phosphate réducteur (PPP), une évolution vers un cycle TCA réducteur, la suppression de la phosphorylation oxydative et une surproduction d'antioxydants qui n'est pas compensée par une augmentation des cofacteurs redox nécessaires à leur fonction. Ce déséquilibre aboutit à un stress réducteur qui exacerbe la fonte musculaire et l'inflammation. En revanche, les cas légers présentent des adaptations métaboliques qui atténuent le stress en activant les polyols et la PPP oxydative, en préservant le flux partiel d'énergie à travers le cycle TCA oxydatif, qui soutient la fonction mitochondriale et l'équilibre énergétique. **En outre, l'activation de la voie de biosynthèse de l'hexosamine favorise l'autophagie, protégeant ainsi les cellules musculaires de l'apoptose.** En conclusion, ces données protéomiques indiquent que des altérations métaboliques spécifiques caractérisent les patients atteints de FSHD légère et sévère. Les molécules identifiées dans les cas légers peuvent représenter des cibles diagnostiques et thérapeutiques potentielles pour la FSHD.

Cette analyse indique l'existence de Variants génétiques du SMCHD1 dans la dystrophie facio-scapulo-humérale de type 2 et défis dans la prédiction de la pathogénicité et de la pénétrance de la maladie. Le diagnostic moléculaire de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 1 (FSHD1) repose sur la détection d'un réseau D4Z4 raccourci au locus 4q35. Jusqu'à récemment, le diagnostic de la FSHD2 reposait uniquement sur l'absence

d'allèle D4Z4 raccourci chez les patients cliniquement atteints. Il est désormais établi que la plupart des cas de FSHD2 sont porteurs d'une variante hétérozygote du gène SMCHD1. Une diminution de la méthylation de l'ADN D4Z4 est observée à la fois chez les patients FSHD1 et FSHD2. Pour affiner le diagnostic moléculaire de la FSHD2, il est effectué un diagnostic moléculaire du SMCHD1 chez 54 patients ayant reçu un diagnostic clinique de FSHD. Le diagnostic moléculaire de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 1 (FSHD1) repose sur la détection d'un allèle D4Z4 raccourci au locus 4q35. Jusqu'à récemment, le diagnostic de la FSHD2 reposait uniquement sur l'absence d'allèle D4Z4 raccourci chez les patients cliniquement atteints. Il est désormais établi que la plupart des cas de FSHD2 sont porteurs d'une variante hétérozygote du gène SMCHD1. Une diminution de la méthylation de l'ADN D4Z4 est observée à la fois chez les patients FSHD1 et FSHD2. Pour affiner le diagnostic moléculaire de la FSHD2, nous avons effectué un diagnostic moléculaire du SMCHD1 chez 54 patients ayant reçu un diagnostic clinique de FSHD. Tous les patients sont porteurs d'un réseau D4Z4 de plus de 10 unités D4Z4, ou d'une duplication en cis du locus. Quarante-huit d'entre eux sont porteurs d'un variant du SMCHD1 et six autres cas sont hémizygotes pour le locus 18p32 englobant le SMCHD1. **Des analyses génétiques et épigénétiques ont été envisagées pour évaluer la pathogénicité des nouveaux variants du SMCHD1 et des variants précédemment classés comme probablement pathogènes.** En comparaison avec la population saine et les patients FSHD1, il est alors défini un seuil de 40% de méthylation sur le site D4Z4 DR1 comme associé aux variants SMCHD1 ou à l'hémizygosité SMCHD1. Il est également montré que le nombre de D4Z4 sur l'allèle 4q le plus court varie de 11 à 35 unités chez ces mêmes patients. En utilisant des outils d'interprétation des variants et de prédiction de la structure des protéines, il est également souligné la difficulté d'interpréter l'impact des variants pathogènes sur la fonction du SMCHD1. Cette étude met en outre l'accent sur la relation intrigante qui existe entre les variants pathogènes et la fonction du SMCHD1.

Cette étude porte sur L'âge d'apparition de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale est un médiateur de l'impact génétique sur la gravité de la maladie. La présente étude a exploré les relations potentielles entre les caractéristiques génétiques, l'âge d'apparition et la gravité de la maladie dans la FSHD1. Cette étude de cohorte rétrospective et observationnelle a été menée au Fujian Neuromedical Centre (FNMC) en Chine. Des participants génétiquement confirmés atteints de FSHD1 et recrutés entre 2001 et 2023 ont subi une évaluation de la méthylation distale de D4Z4. La gravité de la maladie a été évaluée par le score clinique de la FSHD, le score de gravité clinique corrigé de l'âge (ACSS) et l'âge d'apparition de l'atteinte des membres inférieurs. Des analyses de médiation ont été utilisées pour explorer les relations entre les caractéristiques génétiques, l'AAO et la gravité de la maladie. Enfin, l'apprentissage automatique a été utilisé pour explorer la prédiction de l'OAA dans la FSHD1. Au total, 874 participants (dont 804 patients symptomatiques et 70 porteurs asymptomatiques) ont été inclus. Les analyses de régression de Cox multivariées ont indiqué que le sexe masculin, un faible nombre d'UR DUZ4, de faibles niveaux de méthylation CpG6, une mutation non mosaïque et une mutation de novo étaient indépendamment associés à l'apparition précoce de la FSHD1. Les patients à début précoce (AAO < 10 ans) présentaient à la fois une proportion significativement plus élevée et un âge médian d'apparition plus précoce de l'atteinte des extrémités inférieures par rapport aux sous-groupes de début typique chez l'adolescent (10 ≤ AAO < 20 ans), de début typique chez l'adulte (20 ≤ AAO < 30 ans) et de début tardif (AAO ≥ 30 ans). L'OAA était négativement corrélée au score clinique et au SSCA. **Il est alors constaté que l'AAO exerçait des effets de médiation, représentant 12,2 % de l'effet total des RU D4Z4 et des niveaux de méthylation CpG6 sur le SACR et 38,6 % de l'effet total des RU D4Z4 et des niveaux de méthylation CpG6 sur l'âge**

d'apparition de l'atteinte des membres inférieurs. Un modèle de forêt aléatoire intégrant des variables telles que le sexe, l'âge au moment de l'examen, le mode de transmission, la mutation en mosaïque, les RU D4Z4 et les niveaux de méthylation D4Z4 (aux loci CpG3, CpG6 et CpG10) s'est avéré efficace pour la prédiction de l'OAA. L'OAA prédite (pAAO) était négativement corrélée à l'ACSS (ρ de Spearman = -0,692). Cette étude a révélé des contributions indépendantes des UR D4Z4, des niveaux de méthylation de D4Z4, de la mutation mosaïque et du modèle d'hérédité sur la variation de l'OAA dans la FSHD1. L'AAO est un médiateur des effets des EF D4Z4 et de la méthylation D4Z4. Les valeurs pAAO du modèle aléatoire étudié reflètent de manière informative la sévérité de la maladie, offrant des informations qui peuvent soutenir une prise en charge efficace des patients.

Cette étude concerne l'interaction dynamique entre Sp1, YY1 et DUX4 dans la régulation de la transcription de FRG1 avec un équilibre complexe. Le maintien de niveaux précis de FRG1 est vital. Sa surexpression est liée à la dystrophie musculaire, tandis que des niveaux réduits sont liés à la tumorigenèse. Malgré les efforts considérables déployés pour caractériser l'expression de FRG1 et la signalisation moléculaire en aval, il n'a pas été possible de comprendre l'ensemble de sa régulation. Cette étude s'est concentrée sur l'élucidation des éléments cis-régulateurs du gène FRG1 et de leur interaction. En utilisant un test de rapporteur à double luciférase sur des fragments du promoteur de FRG1 en amont du site de démarrage de la transcription, il a été observé des variations dans l'induction de la transcription de FRG1. Cette analyse in-silico a révélé des séquences de liaison pour Sp1 et DUX4 dans la région du promoteur de FRG1 montrant un signal de luciférase accru. À l'inverse, il est identifié une séquence de liaison pour YY1 dans le fragment du promoteur de FRG1 montrant une diminution du signal de la luciférase. La confirmation de ces sites de liaison par mutagenèse dirigée, immunoprécipitation de la chromatine et EMSA a fourni des preuves concrètes de l'interaction entre Sp1, YY1 et DUX4 dans le promoteur de FRG1. En outre, l'interaction entre Sp1, YY1 et DUX4 a été élucidée à l'aide d'essais d'immunoprécipitation séquentielle de la chromatine (ChIP re-ChIP) et de co-immunoprécipitation. **Cependant, les modifications des niveaux d'expression de Sp1, YY1 et DUX4 ont entraîné des changements parallèles dans l'expression du gène FRG1.** Notamment, YY1 a montré sa capacité à supprimer l'expression du gène FRG1 à travers SP1 ou DUX4. Un essai de prolifération cellulaire et de formation de colonies a souligné les propriétés tumorigènes de ces trois facteurs de transcription par la modulation des niveaux d'expression de FRG1. Les résultats in vitro ont été vérifiés in vivo à l'aide d'un modèle de xénogreffe de souris. En exploitant les données de séquençage de l'ARN de divers tissus dans le portail GTEx, nous avons établi une corrélation entre FRG1, Sp1 et YY1. En substance, cette étude a révélé les composants cis-régulateurs vitaux résidant dans le promoteur de FRG1. L'influence combinée de Sp1, YY1 et DUX4 joue un rôle central dans le contrôle de l'expression de FRG1.

Et article relate un Aperçu longitudinal de la dystrophie facio-scapulo-humérale d'apparition infantile : **Une étude de l'histoire naturelle sur 5 ans.** Dix-huit patients (âgés de 2 à 17 ans au début de l'étude) ont été suivis pendant 5 ans. La progression de la maladie était variable, avec une augmentation moyenne du FSHD-CS de 1,6. Malgré une progression objective de la maladie, la plupart des participants (89 %) n'ont pas perçu de changement. Les mesures de résultats les plus sensibles étaient la FSHD-CS (réponse standardisée moyenne [SRM] 1,07), le score FSHD-CSS (SRM 0,92) et les résultats MUS (SRM 0,68). Les caractéristiques de base n'ont pas permis de prédire la progression. Discussion : La progression de la maladie a

été variable et est souvent passée inaperçue pour les participants. **La qualité de vie s'est améliorée et les niveaux de fatigue ont diminué sur une période de 5 ans.** La progression relativement lente et la croissance physiologique soulignent la nécessité de disposer de points finaux sensibles dans un délai de 1 à 2 ans. Les futures études pédiatriques devraient prendre en compte des cohortes internationales plus importantes, évaluer l'espace de travail accessible et inclure le MUS et la mesure composite des résultats fonctionnels de la FSHD (FSHD-COM).

Cette revue porte sur le rôle inexploré des « hémichannels (demi canal)» de connexine dans la promotion de la progression de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. DUX4 est généralement un facteur de transcription réprimé, mais son activation aberrante dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) entraîne la mort cellulaire en perturbant l'homéostasie musculaire. Cette perturbation affecte des processus cruciaux tels que la myogenèse, l'intégrité du sarcolemme, la régulation des gènes, le stress oxydatif, la réponse immunitaire et de nombreuses autres voies biologiques. Notamment, ces processus perturbés ont été associés, dans d'autres contextes pathologiques, à la présence d'hémichannels à connexine (Cx), des structures transmembranaires qui assurent la communication entre les environnements intracellulaire et extracellulaire. Ainsi, les hémichannels ont été impliqués dans l'atrophie des muscles squelettiques, telle qu'observée dans les biopsies humaines et les modèles animaux de la dystrophie musculaire de Duchenne, de la dystrophie musculaire de Becker et des dysferlinopathies, suggérant un mécanisme potentiellement partagé d'atrophie musculaire qui n'a pas encore été exploré dans le cadre de la FSHD. Malgré les diverses stratégies thérapeutiques proposées pour prendre en charge la FSHD, aucun traitement ou remède n'est actuellement disponible. Cette revue résume la compréhension actuelle des mécanismes qui sous-tendent la progression de la FSHD, en mettant l'accent sur les hormones, l'inflammation, les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la fonction mitochondriale. En outre, elle explore le potentiel du ciblage des « hémichannels » comme stratégie thérapeutique pour ralentir la progression de la maladie en empêchant la propagation des facteurs pathogènes entre les cellules musculaires.

Cette étude rela te le cas d'un Double trouble : **une étude complète sur les comorbidités génétiques non apparentées chez des patients adultes atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type I.** Dans cette étude rétrospective, il est étudié des patients atteints de FSHD1 classés dans la catégorie D selon le « Comprehensive Clinical Evaluation Form » (CCEF), une catégorie définie par des patients atteints de FSHD présentant des caractéristiques cliniques peu communes, afin d'identifier les causes génétiques expliquant ces phénotypes peu communs. Les données démographiques, cliniques et les échelles cliniques des patients atteints de FSHD1 ont été évaluées rétrospectivement. Les patients ont été répartis en quatre catégories CCEF et des comparaisons entre les groupes ont été effectuées. Dans la catégorie D, lorsque des caractéristiques peu communes suggéraient la présence d'une maladie génétique non apparentée, une collecte de données plus étendue a été réalisée. 157 patients atteints de FSHD1 ont été inclus dans l'étude (82 hommes, 75 femmes) avec un âge moyen de 52,1 ± 13,5 ans au moment de l'étude. La taille des répétitions de D4Z4 était comprise entre 2 et 10 RU. Selon le CCEF, 114 patients ont été classés dans la catégorie A, 8 dans les catégories B et C chacune, et 27 dans la catégorie D. Dans la catégorie D, 9 patients présentaient des caractéristiques peu communes liées à des comorbidités couramment acquises, tandis que chez les 18 patients restants, tous sauf deux avec des répétitions FSHD1 D4Z4 de taille supérieure (7-10 RU), il a été suspecté une maladie neurologique génétique non apparentée sur la base du phénotype clinique. **Chez 14/18 patients, il est identifié des causes génétiques non liées à la FSHD, le plus souvent des troubles liés à l'expansion de**

répétitions non liées. Cela souligne la nécessité d'un bilan clinique et génétique minutieux pour éviter toute confusion entre la variabilité clinique intrinsèque à la FSHD et les caractéristiques cliniques non liées à la maladie.

On va trouver ici une accumulation de l'ARN HSATII induite par DUX4 qui entraîne l'agrégation des protéines et a un impact sur les voies de traitement de l'ARN. L'agrégation de protéines induite par l'ARN entraîne une dysrégulation cellulaire en séquestrant les protéines régulatrices, en perturbant les processus cellulaires normaux et en contribuant au développement de maladies et à la tumorigenèse. Il est montré ici que la double homéoboxe 4 (DUX4), un facteur de transcription embryonnaire précoce et le gène responsable de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD), induit l'accumulation d'ARN intranucléaires stables, y compris l'ARN associé au noyau et l'ARN répété du satellite II humain (HSATII). Les ARN intranucléaires stables entraînent l'agrégation des protéines dans les cellules musculaires exprimant DUX4. Plus précisément, l'ARN HSATII séquestre les facteurs de méthylation de l'ARN m 6 A et m 5 C. **En outre, la formation du complexe ribonucléoprotéine (RNP) HSATII-YBX1 est médiée par l'accumulation de l'ARN HSATII, l'activité NSUN2 et la méthylation de l'ARN. YBX-1 s'associe spécifiquement à l'ARN double brin HSATII. Les complexes HSATII-RNP aberrants affectent les principales voies de traitement de l'ARN, y compris l'épissage de l'ARNm**. L'épissage différentiel des gènes médié par les complexes HSATII-RNP est associé à des voies connues pour être dérégulées par l'expression de DUX4. Ces résultats mettent en évidence l'influence plus large de DUX4 sur la dynamique de l'ARN nucléaire et suggèrent que l'ARN HSATII pourrait être un médiateur critique de la régulation du traitement de l'ARN dans les cellules exprimant DUX4. La compréhension de l'impact de la formation des HSATII-RNP sur les voies de traitement de l'ARN fournit des informations précieuses sur les mécanismes moléculaires de la régulation de l'ARN dans les cellules exprimant DUX4.

Dans cet article il est question de l'efficacité durable de la thérapie génique CRISPR-Cas13b pour la FSHD est remise en question par la réponse immunitaire à Cas13b. Les patients atteints de FSHD pourraient bénéficier de thérapies d'inhibition de DUX4, et bien que plusieurs stratégies expérimentales visant à réduire les niveaux de DUX4 dans le muscle squelettique soient en cours de développement, il n'existe actuellement aucune thérapie approuvée pour modifier la maladie. Ici il est développé un système CRISPR-Cas13b qui clive l'ARNm de DUX4 et réduit le niveau de la protéine DUX4, protège les cellules de la mort médiée par DUX4 et réduit les biomarqueurs associés à la FSHD in vitro. L'administration in vivo du système CRISPR-Cas13b à l'aide de vecteurs viraux adéno-associés a réduit les lésions aiguës causées par des niveaux élevés de DUX4 dans un modèle murin de FSHD sévère. Cependant, la protection ne s'est pas maintenue dans le temps, avec des diminutions des niveaux de Cas13b et d'ARN guide entre 8 semaines et 6 mois après l'injection. En outre, les souris de type sauvage auxquelles on a injecté l'AAV6.Cas13b ont présenté une inflammation musculaire avec des infiltrats contenant des cellules T cytotoxiques CD8+ sensibles à Cas13b. **Ces données RNA-seq ont confirmé que plusieurs voies de réponse immunitaire étaient significativement augmentées dans les myoblastes humains FSHD transfectés avec Cas13b.** Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que CRISPR-Cas13b est très efficace pour réduire DUX4 au silence, mais la mise en œuvre réussie de thérapies géniques basées sur CRISPR/Cas13 peut nécessiter des stratégies pour atténuer les réponses immunitaires.

Cet article rapporte une nouvelle nalyse de la distribution des fluides corporels, de l'angle de phase et de son association avec la consommation maximale d'oxygène dans la dystrophie facio-scapulo-humérale : Une étude d'observation. Les groupes étudiés étaient comparables pour l'ECW et le TBW. En revanche, les patients présentaient des valeurs plus faibles d'ICW ($p = 0,020$), de rapport ICW/ECW ($p < 0,001$) et de PhA ($p < 0,001$). **De plus, les patients ont rapporté un $\dot{V}O_2max$ plus faible ($p = 0,001$ pour les valeurs absolues ; $p = 0,002$ pour les valeurs exprimées par rapport au poids corporel) qui, contrairement à l'HC, n'était pas associé à la PhA.** Conclusion : D'après ces résultats, la PhA des patients FSHD est inférieure à celle des HC. Puisque la PhA reflète le rapport ICW/ECW, la part plus faible d'ICW semble être à la base de cette différence. Étant donné l'absence d'association avec le $\dot{V}O_2max$, la PhA ne peut pas être considérée comme un indicateur fiable de l'aptitude aérobie chez les patients atteints de FSHD.

Dans cet article il est présenté **l'existence d'une prévalence élevée de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) et une association de myopathies inflammatoires.** Ceci avec comme question : Existe-t-il une interaction ? Cinq patients ont été identifiés comme ayant à la fois une FSHD et une IIM. Deux patients ont d'abord reçu un diagnostic de FSHD et ont ensuite développé une IIM, tandis que deux autres ont d'abord eu une IIM suivie d'un diagnostic de FSHD. Le cinquième patient a reçu un diagnostic simultané des deux pathologies. La prévalence de la FSHD dans la cohorte IIM était de 1/350, et la prévalence de l'IIM dans la cohorte FSHD était de 1/40 ($p < 0,0001$). **Discussion : Cette étude montre une prévalence élevée de l'association FSHD et IIM par rapport à la population générale, avec des mécanismes sous-jacents qui ne sont pas encore clairs**. Cette association pourrait être plus fréquente que ce qui a été rapporté précédemment, ce qui indique la nécessité d'une sensibilisation clinique accrue. La compréhension de l'interaction entre la FSHD et la myosite auto-immune pourrait permettre de mieux comprendre les processus immunopathologiques de ces maladies et d'améliorer les approches diagnostiques et thérapeutiques.

Dans cet article il est question d'une augmentation de la teneur en cellules satellites musculaires et de la préservation de la longueur des télomères en réponse à un entraînement physique combiné chez les patients atteints de FSHD. En l'absence de traitements disponibles, l'entraînement physique est apparu comme une stratégie potentielle pour atténuer la détérioration du tissu musculaire. Cependant, on sait peu de choses sur l'impact de l'exercice chronique sur les événements dégénératifs et la capacité de régénération dans les muscles de la FSHD. Des biopsies musculaires ont été prélevées sur 16 patients atteints de FSHD avant et après un programme d'entraînement de 24 semaines combinant des exercices d'aérobic, de force et de haute intensité (Contrôle ; $n = 8$, Entraînement ; $n = 8$). Des approches histochimiques et immunohistochimiques ont été appliquées pour évaluer les signes histopathologiques, les marqueurs de régénération, les infiltrats inflammatoires et le contenu en cellules satellites. La longueur des télomères musculaires a été mesurée comme indicateur de la capacité de régénération restante. La proportion de fibres musculaires exprimant des myosines de développement et des myonoyaux centralisés n'a pas été exacerbée après l'intervention. De même, aucune altération n'a été observée dans le nombre d'infiltrats inflammatoires (cellules CD68+). Parallèlement à l'hypertrophie musculaire dans les fibres lentes ($P = 0,022$) et rapides ($P = 0,022$ et $P = 0,008$), le contenu en cellules satellites a augmenté spécifiquement dans les fibres rapides (+75 %, $P = 0,015$), indiquant un pool fonctionnel de cellules satellites dans le muscle FSHD. Il est important de noter que l'entraînement physique n'a pas été associé à un raccourcissement de la longueur des télomères musculaires, ce qui suggère que le renouvellement des cellules musculaires n'a pas

été accéléré en dépit d'une expansion du pool de cellules satellites**. Ces résultats suggèrent que l'entraînement combiné entraîne des adaptations musculaires bénéfiques sans altérer les indicateurs importants de la capacité de régénération des muscles squelettiques chez les patients atteints de FSHD.** POINTS CLÉS : Un programme d'entraînement combiné de 24 semaines est une stratégie sûre et bien tolérée pour atténuer la détérioration des muscles squelettiques chez les patients atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). Les marqueurs histopathologiques, la régénération des fibres musculaires et les infiltrats inflammatoires n'ont pas été exacerbés par l'entraînement physique dans le muscle FSHD. Nous montrons ici des données nouvelles selon lesquelles l'entraînement physique chez les patients atteints de FSHD induit une hypertrophie des fibres musculaires et déclenche une expansion du pool de cellules satellites, en particulier dans les fibres rapides. L'entraînement physique chez ces patients n'est pas associé à un raccourcissement de la longueur des télomères musculaires, ce qui indique une capacité préservée de régénération musculaire.

Cette analyse porte sur l'imagerie musculaire dans la recherche sur la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale : **Une revue de détail et des recommandations d'experts.** La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale étant une maladie à évolution lente et cliniquement hétérogène, des biomarqueurs d'imagerie ont été proposés pour compléter les mesures des résultats cliniques. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire, l'échographie et l'absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA) ont été utilisées pour mesurer la gravité, l'activité et la progression de la maladie. Nous avons effectué une revue de la littérature sur ces modalités d'imagerie afin d'évaluer les lacunes dans les connaissances et avons ensuite collaboré avec un groupe d'experts en imagerie neuromusculaire afin de formuler des recommandations sur la voie à suivre. Il est ainsi effectué une recherche systématique dans les bases de données PubMed, EMBASE et Cochrane Library. Trois cent vingt-huit études ont été examinées et cent cinq ont été incluses. Les indices IRM liés à la teneur en graisse intramusculaire, à la positivité STIR et à l'eau T2 sont utilisés comme biomarqueurs de diagnostic, de pronostic et de suivi. L'échogénicité aux ultrasons peut être utilisée comme biomarqueur de diagnostic et potentiellement de pronostic et de suivi. La masse musculaire maigre mesurée par DEXA peut être utilisée comme biomarqueur de suivi supplémentaire. Chaque modalité d'imagerie présente ses propres avantages, mais aussi des difficultés. Sur la base de ces avis d'experts, Il est proposé une feuille de route pour relever ces défis et garantir l'utilisation optimale de chaque modalité dans les essais cliniques multicentriques sur la FSHD.

Cette analyse porte sur la Distribution des répétitions D4Z4 en Chine et diagnostic prénatal direct de la FSHD par cartographie optique du génome. **Parmi les 100 témoins sains, la distribution des répétitions D4Z4 variait, avec 3 individus ayant un nombre limite de 10 répétitions sur 4qA, et le nombre le plus fréquent étant de 14 unités**. Un individu présentant un mosaïcisme a également été identifié. Dans la cohorte de 12 familles FSHD, 14 diagnostics prénataux ont été effectués. Sur ces 14 cas, 4 fœtus ont été testés positifs pour la contraction 4qA, avec des nombres répétés allant de 2 à 4. Dans les deux familles qui ont subi deux séries de diagnostics prénataux, le premier diagnostic a indiqué la présence d'une FSHD, conduisant à une interruption de grossesse, tandis que le second diagnostic a confirmé la

présence de fœtus en bonne santé. Le taux positif global était de 28,57 %. Conclusion : **Ces résultats démontrent que la MGO (en anglais OGM = optical genome mapping soit la cartographie optique du génome) est une méthode précise et efficace pour le diagnostic prénatal de la FSHD.** L'application de la MGO dans le cadre prénatal pourrait offrir des avantages significatifs aux familles touchées par la FSHD et ayant des préoccupations en matière de procréation.

Cet article permet de mieux Déterminer les concentrations tissulaires de potassium et de sodium dans les tissus musculaires squelettiques dystrophiques à l'aide de l'IRM combinée du potassium (39K) et du sodium (23Na) à 7 T. L'IRM combinée 23Na/39K à 7 T peut mettre en évidence les perturbations ioniques dans le tissu musculaire squelettique. Dans ce travail, Il a été étudié si la concentration apparente de potassium dans les tissus (aTPC) peut être déterminée dans les muscles remplacés par de la graisse chez les patients atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) et si elle peut fournir des informations complémentaires au remplacement de la graisse et à la concentration apparente de sodium dans les tissus (aTSC). La partie inférieure de la jambe de 14 patients (six femmes, huit hommes ; âge moyen 47,7 ± 14,0 ans) atteints de FSHD confirmée génétiquement et de 11 témoins sains (quatre femmes, sept hommes ; âge moyen 47,0 ± 14,0 ans) a été examinée sur un système de RM 7-T à l'aide d'une bobine RF en cage d'oiseau 23Na/39K doublement réglée. En outre, des mesures IRM 1H qualitatives et quantitatives ont été effectuées à 7 T pour évaluer le remplacement des graisses et l'accumulation d'eau. L'aTPC et l'aTSC ont été déterminés dans sept régions musculaires différentes sur la base de cinq fantômes de référence externes et corrigés pour tenir compte des effets de volume partiel, des biais de relaxation et des concentrations réduites d'ions dans la graisse. Les résultats sont exprimés en médiane (intervalle interquartile). L'aTPC mesuré était fortement réduit dans les muscles remplacés par de la graisse et était proche de zéro dans les muscles totalement remplacés par de la graisse (aTPC = 4,3 mM [2,7 mM] pour FF > 80 %). Après correction des valeurs d'aTPC pour tenir compte de la concentration réduite de potassium dans la graisse, les valeurs d'aTPCfc des patients dans les muscles avec une fraction de graisse faible ou modérée (FF < 30%) étaient similaires aux valeurs des sujets sains (patients : aTPCfc = 85,6 mM [21,7 mM] ; témoins : aTPCfc = 83,2 mM [22,3 mM]). Cependant, les muscles présentant une FF > 30 % ont montré une réduction de l'aTPCfc et une augmentation de l'aTSCfc par rapport aux témoins sains (aTPCfc = 28,9 mM [46,2 mM], aTSCfc = 42,3 mM [17,6 mM] ; témoins : aTSCfc = 15,0 mM [4,6 mM], aTPCfc = 83,2 mM [22,3 mM]). Aucune corrélation n'a été observée entre l'aTPCfc et l'aTSCfc, ni entre l'aTPCfc et l'eau T2. **Il est ainsi montré qu'il est possible de déterminer l'aTPC dans les muscles squelettiques dystrophiques en utilisant l'IRM 39K à 7 T.** Les changements mesurés dans l'aTPCfc étaient plus importants que le seul remplacement de la graisse et pourraient donc être utilisés comme mesure quantitative supplémentaire pour le tissu musculaire dystrophique.

Cet article permet de mieux Déterminer les concentrations tissulaires de potassium et de sodium dans les tissus musculaires squelettiques dystrophiques à l'aide de l'IRM combinée du potassium (39K) et du sodium (23Na) à 7 T. L'IRM combinée 23Na/39K à 7 T peut mettre en évidence les perturbations ioniques dans le tissu musculaire squelettique. Dans ce travail, Il a été étudié si la concentration apparente de potassium dans les tissus (aTPC) peut être déterminée dans les muscles

remplacés par de la graisse chez les patients atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) et si elle peut fournir des informations complémentaires au remplacement de la graisse et à la concentration apparente de sodium dans les tissus (aTSC). La partie inférieure de la jambe de 14 patients (six femmes, huit hommes ; âge moyen 47,7 ± 14,0 ans) atteints de FSHD confirmée génétiquement et de 11 témoins sains (quatre femmes, sept hommes ; âge moyen 47,0 ± 14,0 ans) a été examinée sur un système de RM 7-T à l'aide d'une bobine RF en cage d'oiseau 23Na/39K doublement réglée. En outre, des mesures IRM 1H qualitatives et quantitatives ont été effectuées à 7 T pour évaluer le remplacement des graisses et l'accumulation d'eau. L'aTPC et l'aTSC ont été déterminés dans sept régions musculaires différentes sur la base de cinq fantômes de référence externes et corrigés pour tenir compte des effets de volume partiel, des biais de relaxation et des concentrations réduites d'ions dans la graisse. Les résultats sont exprimés en médiane (intervalle interquartile). L'aTPC mesuré était fortement réduit dans les muscles remplacés par de la graisse et était proche de zéro dans les muscles totalement remplacés par de la graisse (aTPC = 4,3 mM [2,7 mM] pour FF > 80 %). Après correction des valeurs d'aTPC pour tenir compte de la concentration réduite de potassium dans la graisse, les valeurs d'aTPCfc des patients dans les muscles avec une fraction de graisse faible ou modérée (FF < 30%) étaient similaires aux valeurs des sujets sains (patients : aTPCfc = 85,6 mM [21,7 mM] ; témoins : aTPCfc = 83,2 mM [22,3 mM]). Cependant, les muscles présentant une FF > 30 % ont montré une réduction de l'aTPCfc et une augmentation de l'aTSCfc par rapport aux témoins sains (aTPCfc = 28,9 mM [46,2 mM], aTSCfc = 42,3 mM [17,6 mM] ; témoins : aTSCfc = 15,0 mM [4,6 mM], aTPCfc = 83,2 mM [22,3 mM]). Aucune corrélation n'a été observée entre l'aTPCfc et l'aTSCfc, ni entre l'aTPCfc et l'eau T2. **Il est ainsi montré qu'il est possible de déterminer l'aTPC dans les muscles squelettiques dystrophiques en utilisant l'IRM 39K à 7 T.** Les changements mesurés dans l'aTPCfc étaient plus importants que le seul remplacement de la graisse et pourraient donc être utilisés comme mesure quantitative supplémentaire pour le tissu musculaire dystrophique.

Avec cet article on obtient une Classification de Heckmatt basée sur l'apprentissage automatique dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale : **Une nouvelle voie pour l'analyse des ultrasons musculo-squelettiques**. K-Net a démontré une grande précision dans la classification et la segmentation des muscles squelettiques, avec une intersection sur l'union allant de 73,40 à 74,03 sur l'ensemble des plis. La classification de Heckmatt a permis d'obtenir une aire sous la courbe de 0,95, 0,87 et 0,97 pour les classes Normal, Incertain et Anormal. L'analyse SHAP a mis en évidence les caractéristiques basées sur l'histogramme comme étant essentielles pour la notation visuelle. Conclusion : **Cette étude propose et valide un pipeline automatique pour l'analyse des ultrasons musculaires, en s'appuyant sur l'apprentissage automatique pour la segmentation, la classification et le classement quantitatif de Heckmatt.** Importance : L'automatisation de l'évaluation visuelle des images d'échographie musculaire améliore l'objectivité et l'efficacité de l'échographie musculaire et facilite la prise de décision clinique.

Cet article donne une Mesure de la sécurité nutritionnelle à l'aide des données de l'enquête nationale sur la santé et la nutrition. L'échantillon analytique non pondéré comprenait 28 898 participants à l'enquête NHANES. L'âge moyen pondéré [SD] des participants était de 47,3 [14,5] ans ; 51,9 % (pondéré) de l'échantillon était constitué de femmes ; 11,1 % s'identifiaient comme Noirs, 13,6 % comme Hispaniques et 67,4 % comme Blancs ; et 35,6 % des personnes interrogées étaient classées, selon la mesure proposée, comme souffrant d'insécurité nutritionnelle (c'est-à-dire FSLD,

FIHD ou FILD). Parmi ces participants, 20,2 % (IC 95 %, 19,4 %-21,0 %) ont été catégorisés comme étant en insécurité nutritionnelle en raison d'une DSF, 8,4 % (IC 95 %, 7,8 %-9,1 %) en raison d'une DHFI et 7,0 % (IC 95 %, 6,4 %-7,6 %) en raison d'une DICRI. Les 64,4 % restants (IC 95 %, 63,2 %-65,7 %) ont été classés dans la catégorie FSHD (c'est-à-dire avec une sécurité nutritionnelle). Le jeune âge (20-44 ans : effet marginal moyen [EMA], -0,193 ; IC à 95 %, -0,217 à -0,168), le faible revenu (PIR <1,30 : EMA, -0,111 ; IC à 95 %, -0,136 à -0,085), le faible niveau d'éducation (≤diplôme d'études secondaires : EMA, -0,135 ; IC à 95 %, -0,156 à -0,114), le statut de minorité raciale et ethnique (hispanique : EMA, -0. 054 ; IC à 95 %, -0,075 à -0,032), la participation au programme SNAP (EMA, -0,073 ; IC à 95 %, -0,099 à -0,047), l'obésité (EMA, -0,118 ; IC à 95 %, -0,138 à -0,097) et l'état de santé général jugé passable ou mauvais (EMA, -0,239 ; IC à 95 %, -0,260 à -0,217) étaient des facteurs associés à l'insécurité nutritionnelle. Conclusions et pertinence : **Cette étude transversale a proposé une mesure réalisable et pratique de l'évaluation et du suivi de la sécurité nutritionnelle en utilisant des mesures validées dans la NHANES c.à d., des mesures validées dans le cadre de l'enquête sur la sécurité alimentaire..** Cette étude a jeté les bases de l'exploration d'autres ensembles de données nationales et de la collecte régulière de données sur les dimensions clés de l'évaluation et du suivi de la sécurité nutritionnelle aux États-Unis.

Cette analyse porte sur une région discrète du D4Z4 est suffisante pour initier le silençage épigénétique. Le facteur de transcription DUX4 est brièvement exprimé dans l'embryon précoce et est réprimé épigénétiquement dans les tissus somatiques. La perte de la répression épigénétique peut entraîner l'expression aberrante de DUX4 dans le muscle squelettique et causer la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD). De multiples facteurs ont été identifiés comme nécessaires au maintien de la répression épigénétique de DUX4 dans le muscle squelettique, mais on ne sait pas si des séquences spécifiques du locus DUX4 sont suffisantes pour la répression épigénétique. **Il a ainsi été cloné des fragments de la répétition macrosatellite D4Z4, la région d'ADN qui englobe le rétrogène DUX4, à côté d'un rapporteur piloté par un promoteur constitutif et il fut alors identifié un fragment unique suffisant pour réprimer épigénétiquement l'expression du gène rapporteur.** Les suppresseurs de l'expression de DUX4 précédemment identifiés - SETDB1, ATF7IP, SIN3A/B et LRIF1 - étaient nécessaires à l'activité de répression et les inhibiteurs de p38 renforçaient la répression. Ces résultats identifient une séquence régulatrice clé pour la répression épigénétique de D4Z4 et établissent un système modèle pour des études mécanistiques et de découverte.

Dans ce travail on trouve un modèle d'apprentissage automatique multi-échelle capable de prédire la progression de la maladie musculaire et fonctionnelle dans la FSHD. La FSHD est une maladie très hétérogène ; cependant, les mesures cliniques actuelles utilisées pour suivre la progression de la maladie manquent de sensibilité pour une évaluation personnalisée, ce qui limite considérablement la conception et l'exécution des essais cliniques. Cette étude présente un cadre d'apprentissage automatique multi-échelle exploitant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du corps entier et les données cliniques pour prédire la progression régionale, musculaire, articulaire et fonctionnelle de la FSHD. **L'objectif de ce travail est de créer un « jumeau numérique » des patients atteints de FSHD qui peut être utilisé dans les essais cliniques.** En utilisant un ensemble de données combinées

de plus de 100 patients provenant de sept études, les mesures dérivées de l'IRM - y compris la fraction de graisse, le volume musculaire maigre et l'hétérogénéité spatiale de la graisse au départ - ont été intégrées aux mesures cliniques et fonctionnelles. Un modèle aléatoire à trois niveaux a été développé pour prédire les changements annualisés de la composition musculaire et un résultat fonctionnel (Timed Up and Go (TUG)). Toutes les étapes du modèle ont révélé une forte performance prédictive dans des ensembles de données distincts. Après l'entraînement, les modèles ont prédit la variation de la fraction de graisse avec une erreur quadratique moyenne (EQM) de 2,16 % et la variation du volume maigre avec une EQM de 8,1 ml dans un ensemble de données d'essai. L'analyse des caractéristiques a révélé que l'hétérogénéité de la graisse métrique dans le muscle prédit la progression au niveau du muscle. Le modèle de l'étape 3, qui combinait des groupes de muscles fonctionnels, a prédit le changement dans le TUG avec une RMSE de 0,6 seconde, dans l'ensemble de données de test de maintien. Cette étude démontre que les modèles d'apprentissage automatique incorporant des données individuelles sur les muscles et la performance peuvent prédire efficacement la progression de la maladie par IRM et la performance fonctionnelle de tâches complexes, en tenant compte de l'hétérogénéité et de la non-linéarité inhérentes à la FSHD. D'autres études intégrant des cohortes longitudinales plus importantes ainsi que des mesures cliniques et fonctionnelles complètes permettront d'élargir et d'affiner ce modèle. Comme de nombreuses maladies neuromusculaires sont caractérisées par une variabilité et une hétérogénéité semblables à celles de la FSHD, de telles approches sont largement applicables.

Cette analyse retrace Le point de vue des participants aux essais sur la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale aux Pays-Bas - **Une étude qualitative.** Treize participants ont été interrogés ; six participants à la phase II et sept participants à la phase III. Les principales motivations pour participer concernaient l'altruisme, la contribution à la science ou l'amélioration de leur propre état de santé. Les participants avaient des attentes réalistes quant à l'effet du médicament à l'étude avant de participer à l'essai. Dans l'ensemble, les participants ont apprécié leur participation à l'essai. En particulier, ils ont apprécié la communication personnelle et transparente au sein d'une équipe d'essai confiante et dévouée. **Les participants à la phase III ont fait état d'une charge psychologique plus importante que prévu pour leur participation à un essai contrôlé par placebo.** Les recommandations ont consisté en des mises à jour plus fréquentes sur les progrès et les résultats globaux des essais. Conclusions : Cette étude présente le point de vue des participants sur les essais de la FSHD, fournissant des résultats clés importants pour la conception future des essais cliniques, les pratiques des sites d'étude et l'éducation des patients.

Ce travail indique la Prévalence et le taux d'incidence de 17 maladies neuromusculaires : **Une revue actualisée de la littérature.** Les estimations de la prévalence moyenne de 17 troubles vont de 0,3/100 000 habitants pour le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, la glycogénose de type V et la myopathie nemaline à 20/100 000 pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1. Il est ainsi trouvé des taux d'incidence annuels pour huit troubles, allant de 0,3/100 000 habitants pour l'amyotrophie musculaire progressive (spinale) et

l'amyotrophie facio-scapulo-humérale à 1/100 000 pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1 et la dystrophie myotonique de type 1. La représentation graphique des estimations de prévalence moyennes de la présente étude par rapport aux estimations de prévalence regroupées de huit méta-analyses a montré une concordance raisonnable. Conclusions : **Les données épidémiologiques sur les maladies neuromusculaires - et en particulier les données sur l'incidence - sont rares**. Les estimations de la prévalence moyenne basées sur des études récemment publiées sur des cohortes individuelles correspondent bien aux résultats des méta-analyses réalisées avec parcimonie.

Ce travail relate le Dysfonctionnement sarcolemmal dans la dystrophie facio-scapulo-humérale : **Une évaluation utilisant les cycles de récupération de la vitesse musculaire**. Les enregistrements de la FSHD des muscles distaux et proximaux ont montré des mesures de supernormalité musculaire précoce et tardive significativement réduites. Il y avait une corrélation modérée entre les changements de supernormalité tardive et le conditionnement multiple dans le trapèze et la dynamométrie du quadriceps. Les changements de latence de la rampe de fréquence étaient significativement émoussés chez les sujets FSHD. Conclusions : **Les résultats sont cohérents avec la dépolarisation du potentiel de membrane musculaire au repos, mais les corrélations avec les marqueurs de la gravité de la maladie étaient limitées.** Importance : La physiopathologie de la FSHD implique non seulement des changements ultrastructuraux du muscle et de ses structures de soutien, mais aussi des changements fonctionnels dans les propriétés électriques de la membrane musculaire. Les propriétés de la membrane musculaire sont perturbées tôt dans l'évolution de la maladie et pourraient être considérées comme un biomarqueur potentiel de la maladie.

Cette étude porte sur le test de méthylation 4qA D4Z4 comme complément précieux pour le diagnostic différentiel chez les patients présentant un phénotype de type FSHD. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est causée par des contractions pléiotropiques du réseau de répétitions D4Z4 sur le chromosome 4q35 (FSHD1) ou par des mutations dans les régulateurs répressifs de la chromatine des loci D4Z4 (FSHD2), les deux entraînant une dysrégulation épigénétique au niveau du réseau D4Z4. La méthylation de l'ADN du réseau de répétitions D4Z4 a été proposée pour le diagnostic et le pronostic de la gravité de la FSHD ; cependant, une validation supplémentaire dans des populations plus importantes est nécessaire. **Il est analysé rétrospectivement 247 suspicions cliniques de FSHD avec analyse D4Z4 par cartographie optique du génome (OGM) ou peignage moléculaire (MC) et testé les niveaux de méthylation de l'ADN pour 75 patients et 49 témoins sains.** . Une augmentation non linéaire dépendante de la longueur des répétitions D4Z4 a été observée dans les niveaux de méthylation distale et globale de D4Z4. Les niveaux de méthylation distale de D4Z4 ont permis d'identifier les patients FSHD1 avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 97,96 % à une valeur seuil de 39,66 % par rapport aux témoins. Une hypométhylation distale de type FSHD1 a également été observée chez un sujet porteur d'un réarrangement D4Z4 particulier entraînant un réseau contracté proximal. Sur le plan clinique, les niveaux de méthylation distale ont montré une forte corrélation avec le score de sévérité clinique corrigé de l'âge (ACSS) et l'âge d'apparition de la maladie. L'analyse de médiation a révélé que l'influence de la méthylation distale sur l'ACSS était partiellement médiée par l'âge d'apparition de la maladie. Cette étude confirme que l'analyse de la méthylation distale de 4qA D4Z4 est un

complément précieux pour le diagnostic différentiel chez les patients suspectés de FSHD, y compris ceux qui présentent des variantes structurelles complexes.

Cette étude présente une Analyse comparative des altérations de l'épissage dans trois dystrophies musculaires. Les Résultats sont : **Une augmentation des facteurs d'épissage alternatifs et une diminution des facteurs d'épissage constitutifs qui ont été détectées pour les trois myopathies, mais à des degrés différents.** En conséquence, les événements de missplicage étaient principalement des événements d'utilisation et de saut d'exon alternatifs. Dans la DM1, la plupart des événements concernaient l'utilisation alternative d'exon et la rétention d'intron, tandis que le saut d'exon était prédominant dans la FSHD, l'EDMD se situant entre les deux autres myopathies en termes de régulation des facteurs d'épissage et de missplicage. En conséquence, les événements d'épissage manquant n'étaient que partiellement partagés entre ces trois myopathies, le même locus étant parfois épissé différemment. Conclusions : Ceci indique une combinaison d'effets primaires (ARN toxique) et d'effets plus en aval (expression de facteurs d'épissage) résultant dans le phénotype DM1 d'épissage manquant. En outre, cette analyse permet d'utiliser comme biomarqueurs la distinction entre le mauvais épissage spécifique à la maladie et l'altération générale de l'épissage dans la myopathie.

Cet article indique que le profilage protéomique révèle un dimorphisme sexuel dans la réponse musculaire à l'exercice de course sur roue dans le modèle murin FLExDUX4 de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Les auteurs. ont effectué une analyse protéomique du muscle triceps brachii dans le modèle murin FLExDUX4 de la FSHD et ont vérifié que les souris FLExDUX4 récapitulaient les principales caractéristiques cliniques du muscle squelettique de la FSHD humaine, y compris les perturbations du protéome mitochondrial et des protéines associées au métabolisme de l'ARN, au stress oxydatif et à l'apoptose. Les protéines de liaison à l'ARN et la réponse du protéome mitochondrial à l'exercice présentent un dimorphisme sexuel chez les souris FLExDUX4. Plus précisément, les femelles présentaient des augmentations, tandis que les mâles présentaient des diminutions de l'abondance des protéines mitochondriales après 6 semaines de course volontaire sur roue**. Faits saillants** : **Le protéome musculaire FLExDUX4 reflète la pathophysiologie des myoblastes des patients FSHDLes protéines mitochondriales sont plus abondantes chez les souris FLExDUX4 que chez les souris WTLa gravité de la perturbation du protéome est plus importante chez les souris mâles que chez les souris femelles**. Les protéines se liant à l'ARN présentent une différence spécifique au sexe chez les souris FLExDUX4Réponse spécifique au sexe du protéome mitochondrial à la VWR chez les souris FLExDUX4.

Dans cette étude on trouve une histoire naturelle de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale évaluée par IRM quantitative multiparamétrique : **une étude de cohorte prospective.** L'augmentation annuelle moyenne de la FF était de 2 ± 0,6 % au niveau de la cuisse et de 1,9 ± 0,7 % au niveau de la jambe. Aucun changement longitudinal significatif de wT2 n'a été observé. **Les muscles présentant une FF intermédiaire (15-30%) au départ et ceux dont les valeurs de wT2 au départ étaient supérieures à 41 ms ont montré la plus forte augmentation du**

remplacement de la graisse. La FF et le wT2 ont montré des corrélations significatives avec les échelles cliniques et les évaluations fonctionnelles. **Conclusions :** Cette étude longitudinale a permis d'identifier les muscles et les compartiments les plus susceptibles de présenter une augmentation de la FF chez les sujets atteints de FSHD. Les mesures quantitatives multiparamétriques de l'IRM devraient être incorporées dans les cadres des essais cliniques afin d'explorer leur potentiel dans la détection des effets thérapeutiques précoces.

Cette analyse permet de décoder la dystrophie facio-scapulo-humérale à l'ère des essais cliniques : **où en sommes-nous ?** La FSHD présente une variabilité clinique importante, avec des taux de progression différents d'un phénotype à l'autre. L'allèle 4qA est lié à des formes plus typiques de la maladie, mais des facteurs épigénétiques, notamment la méthylation de l'ADN et l'expression des ARNm, influencent également la gravité de la maladie. Malgré les progrès réalisés, les mécanismes moléculaires exacts qui régissent l'expression de la maladie ne sont toujours pas clairs**. Les essais cliniques, tels que le Losmapimod, sont prometteurs dans le ralentissement de la dégénérescence musculaire, bien que les résultats restent incohérents.** Conclusions : La FSHD présente des défis importants pour le développement de thérapies en raison de sa complexité génétique et de sa variabilité clinique. Des recherches continues sont nécessaires pour clarifier la pathogenèse et identifier des biomarqueurs fiables. Les futures stratégies thérapeutiques devraient se concentrer sur la médecine de précision, en intégrant les données génétiques, cliniques et d'imagerie pour optimiser la stratification des patients et l'efficacité des traitements.

Cette étude relate une Optimisation de l'étude moléculaire du locus FSHD **: un flux de travail intégré utilisant la cartographie optique à molécule unique et l'analyse par Southern blot.** Neuf patients porteurs d'une translocation 4q-10q ont présenté des divergences entre les deux méthodes. L'analyse de régression linéaire a révélé une divergence significative dans l'attribution chromosomique entre SB et SMOM dans les cas suspectés de translocation. Conclusions : **Étant donné la nature complexe de la FSHD, aucune des méthodes actuelles ne peut fournir indépendamment un diagnostic définitif.** Étant donné qu'un diagnostic erroné peut se produire lorsqu'on se fie à une seule technique, nous proposons une approche diagnostique intégrée, avec le SMOM comme test de première intention.

En 2025, le travail suivant est une revue sur l'état de l'art et défis futurs pour les interventions nutritionnelles dans la dystrophie facio-scapulo-humérale : **Une revue narrative.** La dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD), deuxième dystrophie musculaire héréditaire la plus fréquente à l'âge adulte, se caractérise par une perte musculaire progressive, accompagnée d'une augmentation de la masse grasse. Au-delà de ces altérations de la composition corporelle, qui contribuent au risque d'obésité sarcopénique, la FSHD est associée à une inflammation systémique et à un stress oxydatif. Ces mécanismes interconnectés peuvent aggraver l'atrophie musculaire, entraînant une diminution de l'efficacité physique et de la qualité de vie. Si les avantages thérapeutiques de la kinésithérapie et de l'exercice physique ont été étudiés, l'impact des interventions diététiques reste sous-exploré. Étant donné le rôle établi de la nutrition dans la gestion de diverses maladies chroniques, il est de plus en plus intéressant de comprendre comment elle peut influencer la gestion clinique de la FSHD. En comblant les lacunes actuelles de la littérature, cette revue vise à étudier le rôle potentiel des

habitudes alimentaires et de nutriments spécifiques dans la modulation du métabolisme musculaire dans le contexte de la FSHD. **Certaines études ont indiqué que divers composés (flavonoïdes, curcumine, L-carnitine, coenzyme Q10 et oméga-3), vitamines (C et E) et minéraux (zinc et sélénium) aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires constituaient des stratégies de traitement prometteuses pour la FSHD**. En revanche, peu de données sont disponibles concernant les effets de la supplémentation en protéines et en créatine. En outre, les effets potentiels de la supplémentation en protéines et en créatine ne sont pas connus. . En comblant les lacunes actuelles de la littérature, cette analyse vise à étudier le rôle potentiel des habitudes alimentaires et de nutriments spécifiques dans la modulation du métabolisme musculaire dans le contexte de la FSHD. Certaines études ont indiqué que divers composés (flavonoïdes, curcumine, L-carnitine, coenzyme Q10 et oméga-3), vitamines (C et E) et minéraux (zinc et sélénium) aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires constituaient des stratégies de traitement prometteuses pour la FSHD. En revanche, peu de données sont disponibles concernant les effets de la supplémentation en protéines et en créatine. En outre, les avantages potentiels des acides aminés essentiels, du β-hydroxy-β-méthylbutyrate et de la vitamine D dans la lutte contre l'atrophie musculaire et l'amélioration de la fonction musculaire restent inexplorés. Malgré ces résultats préliminaires, le corpus de preuves existant est limité. L'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques pour compléter les traitements existants pourrait fournir un cadre de prise en charge plus complet, visant à améliorer les résultats de santé à long terme et la qualité de vie des patients atteints de FSHD.

Cette étude porte sur la stabilisation post-transcriptionnelle des ARN télomériques FRG2, DBE-T, D4Z4 en 4q35 chez l'homme en réponse au stress génotoxique et à la longueur de la répétition du macrosatellite D4Z4. Il fut ainsi constaté que le sous-télomère 4q est subdivisé en domaines distincts, chacun présentant des caractéristiques chromatiniennes associées à des profils d'expression génique distincts. Les gènes centromériques situés en 4q35 (SLC25A4, FAT1 et FRG1) présentent des marques d'histones actives au niveau de leurs promoteurs. En revanche, des marques en suspens ou réprimées sont présentes au niveau des loci télomériques, notamment FRG2, DBE-T et D4Z4. Il fut alors découvert que ces domaines distincts subissent des modifications chromatiniennes spécifiques à la région lors du traitement avec des inhibiteurs d'enzymes chromatiniennes ou des médicaments génotoxiques. Il est démontré que les transcrits télomériques 4q35 FRG2, DBE-T et D4Z4 sont induits par des dommages à l'ADN à des niveaux inversement corrélés avec le nombre de répétitions D4Z4, qu'ils sont stabilisés par des mécanismes post-transcriptionnels en cas de dommages à l'ADN et qu'ils sont liés à la chromatine. Conclusion : **Cette étude révèle des caractéristiques biochimiques imprévues des ARN provenant d'unités de transcription regroupées dans le soustélomère 4q35.** Plus précisément, les transcrits FRG2, DBE-T et D4Z4 sont associés à la chromatine et stabilisés au niveau post-transcriptionnel après induction par un stress génotoxique. Fait remarquable, l'ampleur de cette réponse est modulée par le nombre de copies des répétitions D4Z4, ce qui soulève de nouvelles hypothèses sur leur régulation et leur fonction dans la biologie et la maladie humaines.

Cet article permet de mieux comprendre pourquoi DUX4 active des transcriptions et des isoformes intergéniques communes et spécifiques au contexte. DUX4 régule l'expression des éléments géniques et non géniques et module l'accessibilité de la chromatine pendant l'activation du génome zygotique dans les embryons au stade de clivage. Sa mésexpression dans le muscle squelettique provoque la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD). En tirant parti du séquençage des isoformes

d'ARN de pleine longueur et du séquençage d'ARN à lecture courte de myoblastes inductibles par DUX4, nous élucidons un transcriptome résolu en isoformes comprenant de nombreuses isoformes non annotées provenant de loci connus et de nouveaux loci intergéniques. **Alors que DUX4 active des programmes similaires dans les embryons précoces et les muscles FSHD, l'utilisation des isoformes des cibles connues de DUX4 est notablement distincte entre les deux contextes. DUX4 active également des centaines de loci intergéniques non annotés auparavant, dominés par des éléments répétitifs.** Les profils transcriptionnels et épigénétiques de ces loci dans les contextes myogénique et embryonnaire indiquent que l'utilisation des sites de liaison de DUX4 à ces loci intergéniques est influencée par l'environnement cellulaire. Ces résultats démontrent que DUX4 induit des programmes transcriptomiques spécifiques au contexte, ce qui enrichit notre compréhension de la pathologie musculaire induite par DUX4.

Dans ce travail on trouve la description d'un Effet de la créatine monohydrate sur la fonction motrice des enfants atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale : **Un essai croisé multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo.** Treize enfants ont été recrutés (moyenne (écart-type, ET) 12,2 (2,67) ans) et 11 patients ont terminé les deux périodes de traitement de l'essai. Dans une analyse en intention de traiter, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement, mesurée par la différence moyenne de MFM-32 (0,19, intervalle de confiance à 95 % (IC) -0,71 à 1,08). Cependant, on a observé une amélioration de la distance de marche de 6 minutes de 27,74 m (IC à 95 % -1,41 à 56,88) et des tendances à l'amélioration de la FSHD-Composite Outcome Measure for Pediatrics (FSHD-COM Peds), de la marche/course sur 10 mètres et des mesures IRM. Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves. La créatinine sérique a augmenté en moyenne de 12,63 µmol/L (IC 95 % 1,14 à 24,12) après le traitement par CrM, bien que l'on ait supposé que cela reflétait une augmentation de la production de créatinine. Aucun participant n'a interrompu le traitement par CrM en raison d'effets indésirables. Conclusion : La CrM est sûre et bien tolérée chez les enfants atteints de FSHD. Bien que le CrM n'ait pas eu d'effet sur la fonction motrice mesurée par la MFM-32 par rapport au placebo, il y a eu des tendances à l'amélioration de la distance de marche de 6 minutes et d'autres mesures de résultats secondaires. Cette étude confirme la faisabilité d'essais cliniques chez les enfants atteints de FSHD. Une évaluation plus poussée de l'efficacité de la CrM dans la FSHD pédiatrique est justifiée dans le cadre d'un essai clinique contrôlé randomisé de plus grande envergure. Les études futures pourraient bénéficier de la stratification des cohortes de population en fonction de la capacité fonctionnelle ou des mesures d'infiltration de graisse par IRM.

Il est question dans cet article d'un Séquençage à lecture longue pour le diagnostic des myopathies génétiques. Les myopathies génétiques sont causées par des variants pathogènes dans plus de 300 gènes des génomes nucléaires et mitochondriaux. Bien que le séquençage de nouvelle génération (NGS) à lecture courte ait révolutionné le diagnostic des troubles génétiques, les variants génétiques complexes et/ou de grande taille, qui sont surreprésentés dans les myopathies génétiques, ne sont pas bien caractérisés à l'aide de cette approche**. Le séquençage à lecture longue (LRS) est une technologie de test génétique plus récente qui permet de surmonter bon nombre des limites de la NGS**. En particulier, le LRS permet une meilleure détection des types de variants difficiles, y compris les expansions de répétitions en tandem courtes (STR), les variants du nombre de copies et les variants structurels, ainsi qu'une meilleure mise en phase des variants et une évaluation simultanée des changements épigénétiques, y compris la méthylation de l'ADN. La capacité à détecter

simultanément de multiples expansions STR est particulièrement pertinente compte tenu du nombre croissant de myopathies génétiques récemment décrites associées à des expansions STR. Le SRL contribuera également à l'identification de nouveaux gènes de myopathie et de nouveaux mécanismes moléculaires. Cependant, l'utilisation de la technologie LRS est actuellement limitée par son coût élevé, sa faible accessibilité, la nécessité de procédures d'extraction d'ADN spécialisées, la disponibilité limitée d'outils bioinformatiques et de pipelines LRS, et le manque relatif de bases de données de variants LRS de témoins sains. Une fois ces obstacles surmontés, la mise en œuvre du SRL dans les filières de diagnostic clinique permettra sans aucun doute de rationaliser l'algorithme de diagnostic et d'augmenter le taux de diagnostic des myopathies génétiques. Dans cette revue, nous discutons de l'utilité et de l'impact critique du SRL dans ce domaine.

Cette étude récente porte sur la faiblesse faciale précoce : **Évaluation et traitement chirurgical de la maladie musculaire facio-scapulo-humérale.** La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est la troisième dystrophie musculaire héréditaire la plus fréquente, après les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker. La FSHD à début précoce présente des défis uniques, en particulier dans le contexte de la gestion de la faiblesse faciale acquise précocement, qui a un impact significatif sur le bien-être fonctionnel et psychosocial. Malgré son importance clinique, les résultats chirurgicaux de la réanimation faciale dans cette population n'ont pas été rapportés et il n'existe pas de protocole de traitement standardisé. **Cette revue vise à combler cette lacune en proposant un parcours de diagnostic et de prise en charge standardisé pour les patients pédiatriques atteints de FSHD à un stade précoce et présentant une paralysie faciale**. Le présent protocole de diagnostic multidisciplinaire comprend des tests génétiques complets, une imagerie par résonance magnétique et une électromyographie, avec des évaluations menées par une équipe collaborative composée de pédiatres, de neurologues, de généticiens et d'ophtalmologues. Il y est discuté des stratégies chirurgicales pour la réanimation faciale, en soulignant leur rôle critique dans la préservation de la santé psychosociale et de la qualité de vie. En consolidant les connaissances actuelles et en proposant une approche structurée, cette revue vise à servir de référence pour les cliniciens et les chirurgiens, afin d'améliorer le diagnostic, la prise en charge et les résultats de la FSHD à un stade précoce.

Cette étude donne plusieurs informations nouvelles sur Dux qui est inutile pour la régénération des muscles squelettiques : **Une étude inspirée d'une publication « signalée rouge » et d'une supervision éditoriale**. Les gènes à double homéoboxe (DUX) sont des régulateurs embryonnaires clés qui sont réduits au silence après les premiers stades de clivage de l'embryogenèse. L'expression aberrante de DUX4 dans le muscle squelettique est liée à la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). Une étude récente a rapporté que Dux, l'orthologue murin de DUX4, contribue au phénotype dystrophique chez les souris mdx, un modèle de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), et que sa suppression améliore la régénération musculaire en réduisant le stress oxydatif. **Cependant, il n'existe pas de preuve convaincante de l'expression de Dux dans les muscles intacts ou lésés des souris de type sauvage (WT) et mdx, ce qui soulève des questions quant à son rôle dans l'homéostasie musculaire**. Pour étudier cette question, il fut évalué l'expression de Dux chez les souris WT et mdx et utilisé des souris knock-out Dux (DuxΔ/Δ) pour évaluer sa fonction pendant la régénération après une lésion induite par la cardiotoxine (CTX). Contrairement aux rapports antérieurs, Dux n'était pas exprimé chez les souris WT ou mdx. De plus, la suppression de Dux n'a pas amélioré la régénération musculaire ni affecté l'expression du régulateur du stress oxydatif Nrf2 à la suite d'une blessure par CTX. Enfin, il est confirmé que ni DUX4 ni ses gènes cibles n'étaient induits

dans les biopsies musculaires de patients atteints de DMD, ce qui exclut un rôle pour DUX4 dans la pathologie de la DMD. Collectivement, ces résultats démontrent que Dux n'a pas d'impact sur la régénération du muscle squelettique ou sur la contribution de DUX4 au phénotype dystrophique de la DMD, ce qui exclut le rôle de DUX4 dans la pathologie de la DMD.

Cette nouvelle étude montre une augmentation du contenu en cellules satellites musculaires et préservation de la longueur des télomères en réponse à l'entraînement physique dans la FSHD **: implications pour la sarcopénie et la longévité.** En fait, on sait peu de choses sur l'impact de l'exercice chronique sur les événements dégénératifs et la capacité de régénération dans le muscle FSHD. Des biopsies musculaires ont été prélevées sur 16 patients atteints de FSHD avant et après un programme d'entraînement de 24 semaines combinant des exercices d'aérobie, de force et de haute intensité (Contrôle ; n = 8, Entraînement ; n = 8). Des approches histochimiques et immunohistochimiques ont été appliquées pour évaluer les signes histopathologiques, les marqueurs de régénération, les infiltrats inflammatoires et le contenu en cellules satellites. La longueur des télomères musculaires a été mesurée comme indicateur de la capacité de régénération restante. La proportion de fibres musculaires exprimant des myosines de développement et des myonoyaux centralisés n'a pas été exacerbée après l'intervention. **De même, aucune altération n'a été observée dans le nombre d'infiltrats inflammatoires (cellules CD68+). Parallèlement à l'hypertrophie musculaire dans les fibres lentes (P = 0,022) et rapides (P = 0,022 et P = 0,008), le contenu en cellules satellites a augmenté spécifiquement dans les fibres rapides (+75 %, P = 0,015), indiquant un pool fonctionnel de cellules satellites dans le muscle FSHD.** Il est important de noter que l'entraînement physique n'a pas été associé à un raccourcissement de la longueur des télomères musculaires, ce qui suggère que le renouvellement des cellules musculaires n'a pas été accéléré malgré l'expansion du pool de cellules satellites. Ces résultats suggèrent que l'entraînement combiné provoque des adaptations musculaires bénéfiques sans altérer les indicateurs importants de la capacité de régénération des muscles squelettiques chez les patients atteints de FSHD.

Avec cet article on obtient des Progrès récents dans la compréhension moléculaire et les traitements de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Des études récentes sur la compréhension moléculaire de la FSHD mettent en évidence sa complexité à multiples facettes et suggèrent de nouvelles cibles pour l'intervention thérapeutique. Les modèles précliniques, tels que le muscle squelettique en 3D, facilitent l'étude des voies moléculaires et servent de plateforme pour le dépistage des médicaments. **Les nouvelles connaissances sur la formation et les nouvelles lignes directrices internationales contribuent à un traitement symptomatique optimal. Parallèlement, la recherche progresse avec des thérapies moléculaires génériques et ciblées visant à inhiber l'activité de DUX4 ou ses effets en aval.** Résumé : La FSHD est causée par une expression anormale du gène DUX4. Notre compréhension des mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'expression des gènes cibles DUX4 et DUX4 reste incomplète. Cependant, des progrès continuent à clarifier les rôles des protéines et des gènes clés, qui pourraient être intéressants pour de futures thérapies thérapeutiques. Les thérapies, traitements et essais cliniques actuels pour la FSHD se concentrent sur les approches moléculaires, la thérapie génique et la gestion des symptômes.

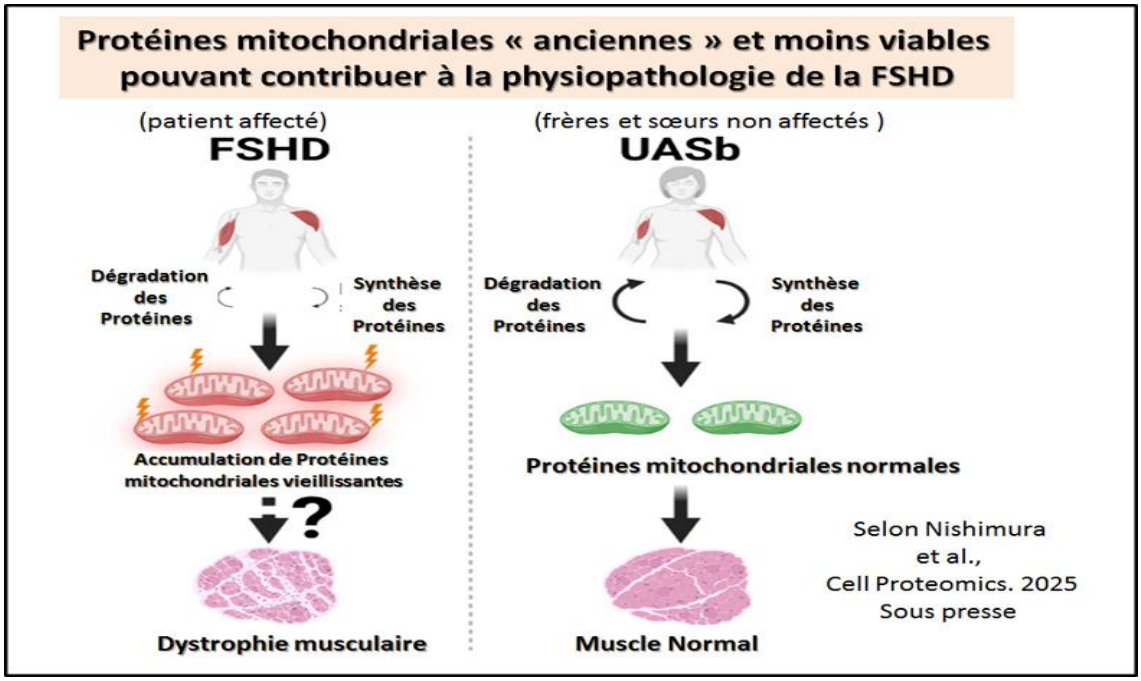
Ces développements indiquent un intérêt croissant pour les traitements de précision et les évaluations fonctionnelles, ouvrant la voie à une meilleure prise en charge de la FSHD.

Selon ce travail on trouve de nouvelles données sur la survie dans la dystrophie musculaire de Duchenne en Australie : une étude de cohorte rétrospective sur 50 ans. La cohorte comprenait 356 personnes atteintes de DMD, dont l'année de naissance allait de 1958 à 2014 et dont la durée médiane (intervalle interquartile, IQR) de suivi depuis le diagnostic était de 10,5 (4,1, 15,7) ans. Le recours aux corticostéroïdes, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), à l'échocardiographie et à l'assistance respiratoire a augmenté avec le temps. L'âge moyen du diagnostic a diminué de 6,4 ans chez les personnes nées avant 1970 à 3,4 ans chez celles nées entre 2010 et 2019. La survie médiane (IQR) a augmenté avec le temps, passant de 18,2 (15,2, 20,4) ans chez les personnes nées avant 1970 à 24,0 (20,3, 27,5) ans chez celles nées entre 1990 et 1999. L'augmentation de l'espérance de vie a été observée chez les personnes utilisant des corticostéroïdes, des IECA et une assistance respiratoire. Interprétation : **La survie des personnes atteintes de DMD a augmenté au cours des cinq dernières décennies, probablement en raison de changements dans la prise en charge clinique**. Compte tenu de l'augmentation de la population survivant à l'âge adulte, il est nécessaire d'améliorer les services cliniques et la surveillance pour prendre en charge les maladies neuromusculaires en Australie, en particulier dans les soins de transition et les populations adultes.

Avec cette investigation on accède à la découverte de variantes moléculaires de plusieurs gènes qui ont été révélées par le séquençage de l'exome entier chez des patients atteints de SOPK et de diabète. Sur la base du séquençage de l'exome entier, six mutations résidant dans trois gènes ont été détectées chez ces quatre patients : (1) MUC4 situé sur le Chr 3q29, (2) FSHD region gene 1 (FRG1) situé sur le Chr 4q35.2, et (3) androgen receptor (AR) situé sur le Chr Xq11-q12 ont été détectées chez ces quatre patients (tous les patients présentaient les 6 mutations). Parmi les six mutations génétiques, une mutation d'insertion/délétion (indel) a été trouvée dans le gène de la mucine 4 (MUC4) [MUC4:NM_018406.6:2/25:c.7701 7702insTCAGTATCCACAGGTCATGCCACCCCTTCATGTCACCGACTTCC:p.(Ser2567 _Ala2568insSerValSerThrGlyHisAlaThrProLeuHisValThrAspThrSer)], et une mutation indel dans le gène AR (AR:NM_000044:exon1:c.173 _174insGCAGCA:p. Q58delinsQQQ), tandis que les quatre autres étaient des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) faux-sens situés dans le gène FRG1 et d'importance incertaine (FRG1:NM_004477:exon8:c.T692C:p. L231P, FRG1:NM_004477:exon8:c.C728T:p.T243M, FRG1:NM_004477:exon8:c.C733A:p.L245M, FRG1:NM_004477:exon8:c.T734G:p.L245R). Une mutation indel du gène de la mucine 4 (MUC4) a été détectée au même endroit chez quatre patientes, ce qui pourrait être associé à une infertilité liée à l'endométriose. La mutation indel du gène AR, AR:NM_000044:exon1:c.173_174insGCAGCA : p. Q58delinsQQQ a été détectée simultanément chez quatre patientes. **Conclusion :** Le séquençage de l'exome entier permet d'identifier rapidement des gènes candidats pour les gènes. Mieux comprendre en profondeur les mutations AR sous-jacentes au SOPK

Cette étude montre un exemple de profilage protéomique qui révèle un dimorphisme sexuel dans la réponse musculaire à « l'exercice de course sur roue » dans le modèle murin FLExDUX4 de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. FLExDUX4 est un modèle expérimental murin de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) caractérisé par de faibles niveaux chroniques d'expression

de fuite du gène double homéobox 4 humain de pleine longueur (DUX4-fl). Les souris FLExDUX4 présentent des pathologies légères et des déficits fonctionnels similaires à ceux des personnes atteintes de FSHD. Les études protéomiques sur la FSHD pourraient offrir de nouvelles perspectives sur les mécanismes de la maladie sous-tendus par des processus post-transcriptionnels. Il fut utilisé la protéomique basée sur la spectrométrie de masse pour quantifier l'abondance de 1322 protéines dans le muscle du triceps brachii, chez des souris mâles et femelles de type sauvage (n=3) et de génotype FLExDUX4 (n=3), dans des conditions de contrôle et de course volontaire sur roue (VWR). **Il est rapporté que le protéome du triceps brachii des souris FLExDUX4 récapitule les principales caractéristiques cliniques du muscle squelettique de la FSHD humaine, y compris les altérations des mitochondries, du métabolisme de l'ARN, du stress oxydatif et de l'apoptose.** Les protéines de liaison à l'ARN présentent une différence spécifique au sexe chez les souris FLExDUX4. Le dimorphisme sexuel de l'adaptation des protéines mitochondriales à l'exercice a été découvert spécifiquement chez les souris FLExDUX4, où les femelles ont augmenté, mais les mâles ont diminué les protéines mitochondriales après 6 semaines de VWR. Ces résultats soulignent l'importance d'identifier des biomarqueurs diagnostiques spécifiques au sexe pour permettre un suivi plus fiable des cibles thérapeutiques de la FSHD. Ces données constituent une ressource pour la communauté de recherche sur la FSHD afin d'explorer l'aspect florissant du dimorphisme sexuel dans la FSHD. Une illustration montre que l'accumulation de protéines mitochondriales « anciennes » et moins viables peut contribuer à la physiopathologie de la FSHD. Les myoblastes FSHD présentent une plus grande abondance de protéines mais un taux de renouvellement plus lent des sous-unités du complexe respiratoire mitochondrial et des sous-unités ribosomales mitochondriales, ce qui pourrait indiquer une accumulation de protéines mitochondriales « plus anciennes » et moins viables par rapport aux myoblastes UASb (= provenant de patients frères ou sœur du patient FSHD mais non-affectés). Cela pourrait contribuer à la réduction de la fonction respiratoire observée spécifiquement dans le complexe I, comme cela a déjà été constaté avec des myoblastes iDUX4 exprimant DUX4. L'altération de la fonction mitochondriale est proposée comme l'un des principaux mécanismes physiopathologiques de la FSHD.



Cette récente analyse présente une expression accrue de METTL3 et méthylation de m6A dans les myoblastes de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est causée par l'expression aberrante du gène double homéobox 4 (DUX4). Dans cette étude, une analyse de biopsies musculaires humaines FSHD a révélé des expressions différentielles de six régulateurs m6A, y compris les protéines writers, readers et eraser. **Dans les myoblastes humains immortalisés de la FSHD, nous avons trouvé des niveaux plus élevés d'ARNm et d'expression protéique d'un régulateur m6A majeur, la protéine 3 de type méthyltransférase (METTL3), en comparaison avec les myoblastes de frères et sœurs non affectés (UASbs).** La quantification des niveaux globaux d'ARN m6A dans les myoblastes FSHD a révélé une élévation significative par rapport aux UASb, qui a été ramenée aux niveaux des UASb après traitement avec un oligonucléotide antisens ciblant l'ARNm DUX4. En utilisant le séquençage direct de l'ARN par Oxford Nanopore, il est possible de cartographier le m6A à travers le transcriptome et identifié les gènes hébergeant des sites m6A méthylés différentiels, y compris plusieurs impliqués dans l'homéostasie du fer. La quantification des protéines par Western blot a montré que les myoblastes FSHD présentaient des niveaux plus élevés de l'isoforme 207 de la chaîne lourde de la ferritine et de la mitoferrine-1. En outre, ces données ont montré une élévation du fer ferreux mitochondrial dans les myoblastes FSHD. Nos résultats suggèrent que les modifications de l'ARN m6A jouent un rôle central dans la physiopathologie de la FSHD et peuvent servir de biomarqueur pour cette maladie.

Cette analyse concerne un décryptage du lien entre le taux métabolique au repos et l'angle de phase dans la dystrophie facio-scapulo-humérale : une analyse comparative et associative. Les patients ont montré une PhA et une PAL significativement plus faibles que les HC, mais une RMR similaire. L'association était forte chez les HC, plus faible mais toujours significative dans le groupe global FSHD, et non significative dans le sous-groupe PAL. En tant que covariable, la PAL n'a affaibli l'association que chez les HC, tandis que l'âge n'a affaibli l'association que chez les patients. La stratification par sexe a entraîné une perte de signification dans les deux groupes, tandis que la stratification par catégorie n'a montré une association significative que dans le groupe 2. Conclusions : **Alors que la réduction de la PhA dans la FSHD est conforme à la littérature, un RMR comparable à celui de l'HC contredit les résultats précédents, suggérant la nécessité d'une étude plus approfondie.** Dans l'ensemble, la PhA n'apparaît pas comme un paramètre fortement associé à la RMR chez les patients atteints de FSHD.

Cette étude relate une expérience de la douleur et la prescription d'analgésiques chez les personnes atteintes de certaines dystrophies musculaires dans le cadre du Réseau de surveillance, de suivi et de recherche sur les dystrophies musculaires. Une douleur modérée a été observée chez 34 % de toutes les personnes dont les scores de douleur étaient disponibles et variait selon le type de DM (13 %-53 %). Des médicaments contre la douleur ont été prescrits à 31,1 %-40,2 % des personnes âgées de 20 ans et plus, mais moins fréquemment (< 15 %) chez les personnes âgées de moins de 20 ans. **Parmi les personnes à qui l'on a prescrit des médicaments contre la douleur, le premier médicament était généralement un non-opioïde (57 %), mais des médicaments opioïdes et non-opioïdes ont été prescrits au cours du suivi (34 %). Les analgésiques étaient généralement prescrits pendant plus d'un an (> 85 %).** La mobilité réduite était le facteur le plus fortement associé à la prescription d'analgésiques. Discussion : La prescription d'analgésiques est fréquente chez les personnes

souffrant de DM symptomatique. La plupart des personnes ne se sont vu prescrire que des non-opioïdes. Ces données soulignent que la gestion de la douleur est une composante fréquente des soins aux personnes atteintes de DM. La compréhension des facteurs modifiables associés à la douleur liée à la polyarthrite rhumatoïde et des interventions efficaces peut contribuer à améliorer les soins.

Cette étude porte sur le diagnostic visuel de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) . Le cas étudié est celui d'un homme de 53 ans s'est plaint d'une faiblesse musculaire lentement progressive, en particulier au niveau des membres supérieurs. Il était incapable de siffler et, depuis l'âge de 25 ans, de lever les bras au-dessus de la position horizontale**. Aucun autre membre de sa famille n'était atteint.** L'examen clinique a révélé une faiblesse bifaciale ainsi qu'une parésie asymétrique de la ceinture scapulaire et du fléchisseur dorsal du pied.

Ce recent travail porte sur un récent essai clinique du losmapimod pour le traitement de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale est une maladie musculaire progressive qui est probablement liée à l'expression aberrante de DUX4. Le losmapimod, un inhibiteur de la kinase p38, a été utilisé pour supprimer DUX4 et ses effets en aval. Les essais cliniques de phase I/II ont montré des améliorations fonctionnelles prometteuses de la force musculaire et de l'espace de travail accessible, bien qu'aucune réduction significative de l'expression génique induite par DUX4 n'ait été observée. Sur la base de ces résultats, un essai de phase III de plus grande envergure a été mené, en donnant la priorité aux résultats fonctionnels. **Cependant, l'essai n'a pas réussi à démontrer un bénéfice clinique clair, soulignant les défis clés du développement de médicaments pour la maladie**. Notamment, le mécanisme sous-jacent par lequel l'inhibition de la p38K affecte DUX4 dans les muscles matures reste mal compris, et la plupart des études précliniques sur le losmapimod ont été réalisées in vitro sur des cellules musculaires immatures. Cela soulève des inquiétudes quant à la pertinence des modèles in vitro pour les tests de médicaments. L'échec du losmapimod souligne la nécessité de disposer de meilleurs modèles de maladie, tels que les xénogreffes, et de mieux comprendre la régulation de DUX4, avant de faire passer les futures thérapies aux essais cliniques.

Avec cette étude il est confirmé que la supplémentation en fer atténue les pathologies dans un modèle murin de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est une maladie musculaire génétique causée par l'expression ectopique de la protéine toxique DUX4, qui entraîne une faiblesse musculaire. Cependant, le mécanisme par lequel DUX4 exerce sa toxicité n'est pas encore élucidé. Dans cette étude, il est observé une accumulation anormale de fer dans les muscles de patients atteints de FSHD et dans des souris exprimant DUX4 de manière spécifique aux muscles (DUX4-Tg). Le traitement avec des chélateurs du fer, un régime alimentaire pauvre en fer et des modifications génétiques inhibant l'absorption intracellulaire du fer n'ont pas amélioré mais plutôt exacerbé la pathologie de la FSHD chez les souris DUX4-Tg. Cependant, de manière inattendue, la supplémentation en fer, qu'il s'agisse d'un régime riche en fer ou d'une administration intraveineuse de fer, a entraîné une amélioration remarquable de la force de préhension et de la performance de course chez les souris DUX4-Tg. La supplémentation en fer a supprimé l'accumulation anormale de fer et la voie liée à la ferroptose impliquant une peroxydation lipidique accrue dans le muscle DUX4-Tg. L'expression de DUX4 spécifique au muscle a

conduit à une vasculopathie rétinienne, qui fait partie de la pathologie de la FSHD, et qui a été évitée par l'administration de fer. En outre, le criblage à haut débit de la voie de la ferroptose a permis d'identifier des médicaments candidats, dont la Ferrostatine-1 (Fer-1), un puissant inhibiteur de la peroxydation lipidique. **Le traitement par Fer-1 a considérablement amélioré la fonction physique des souris DUX4-Tg.** Ces résultats démontrent que la toxicité provoquée par DUX4 est impliquée dans l'activation de la voie liée à la ferroptose et qu'une supplémentation en fer pourrait être une option thérapeutique prometteuse et facilement accessible pour la FSHD.

Selon cette étude il apparait que l'œstrogène rétablit la régénération musculaire altérée par DUX4 dans un modèle de souris xénogreffée humanisée. La pathologie présente un large éventail de signes cliniques, des facteurs modificateurs contribuant à cette variabilité, en particulier chez les patients atteints d'une maladie légère. Parmi ces facteurs, l'activité bénéfique des hormones œstrogènes est controversée. Il est alors étudié l'effet du 17β-estradiol (E2) et du 3β-androstenediol (3β-diol), dérivé de la 5α-dihydrotestostérone, sur la régénération musculaire. Pour récapituler la sensibilité hormonale humaine, nous avons développé un modèle de souris FSHD hétérocaryon humanisé en greffant des myoblastes immortalisés humains ou des cellules stromales mésenchymateuses musculaires primaires humaines dans des muscles murins traités chirurgicalement. **L'expression lentivirale inductible du gène pathogène de la FSHD, DUX4, dans les cellules humaines a entravé la récupération structurelle et fonctionnelle du muscle murin, fournissant un modèle murin humanisé de la pathogénicité médiée par DUX4 et prouvant que l'effet biologique de DUX4 se propage à travers les noyaux murins voisins**. Les deux hormones ont contrecarré l'activité transcriptionnelle de DUX4 et ont sauvé les performances musculaires structurelles et fonctionnelles altérées par l'expression de DUX4, alors qu'elles étaient inefficaces dans les greffes de contrôle. L'activité bénéfique des œstrogènes dans ce modèle d'hétérocaryon soutient l'hypothèse que ces hormones contribuent à modifier la FSHD.

On va trouver ici une récente revue sur la Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Le diagnostic de FSHD1 est établi chez un patient présentant des signes cliniques caractéristiques et une contraction pathogène hétérozygote du réseau de répétitions D4Z4 dans la région subtélomérique du chromosome 4q35 sur un haplotype permissif du chromosome 4. Le diagnostic de FSHD2 est établi chez un patient présentant des signes cliniques caractéristiques et une hypométhylation du réseau de répétitions D4Z4 dans la région subtélomérique du chromosome 4q35 sur un haplotype permissif du chromosome 4. L'hypométhylation du réseau de répétitions D4Z4 peut être le résultat d'un variant pathogène hétérozygote dans SMCHD1 ou DNMT3B, ou de variants pathogènes biallélíques dans LRIF1.

Selon cette enquète il existe bien une région discrète du D4Z4 qui suffit à déclencher la répression épigénétique. Le facteur de transcription DUX4 est brièvement exprimé dans l'embryon précoce et est réprimé épigénétiquement dans les tissus somatiques. La perte de la répression épigénétique peut entraîner une expression aberrante de DUX4 dans le muscle squelettique et provoquer une dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD). De multiples facteurs ont été identifiés comme nécessaires au maintien de la répression épigénétique de

DUX4 dans le muscle squelettique, mais on ne sait pas si des séquences spécifiques du locus DUX4 sont suffisantes pour initier la répression épigénétique. **Il est alors cloné des fragments de la répétition macrosatellite D4Z4, la région d'ADN qui englobe le rétrogène DUX4, à côté d'un rapporteur piloté par un promoteur constitutif et nous avons identifié un fragment unique suffisant pour réprimer épigénétiquement l'expression du gène rapporteur**. Les répresseurs de l'expression de DUX4 précédemment identifiés - SETDB1, ATF7IP, SIN3A/B et LRIF1 - étaient nécessaires à l'activité de répression et les inhibiteurs de p38 renforçaient la répression. Ces résultats identifient une séquence régulatrice clé pour la répression épigénétique de D4Z4 et établissent un système modèle pour des études mécanistiques et de découverte.

Cette large et récente étude porte sur le Cancer et les tumeurs bénignes dans la dystrophie myotonique, la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale et la dystrophie musculaire oculo-pharyngée : **une étude rétrospective monocentrique sur 23 ans.** Soixante-dix-sept patients (46 femmes) atteints de DM1, 20 (15 femmes) atteints de DM2, 40 (18 femmes) atteints de FSHD et 46 (22 femmes) atteints de DMOP ont été inclus, parmi lesquels 22 (28,57 %), 9 (45 %), 7 (17,5 %) et 15 (32,61 %) patients avaient au moins un cancer, respectivement. L'âge médian (intervalle) des patients pour lesquels la présence ou l'absence de cancer a été vérifiée était de 65 (18-87), 63,5 (45-86), 61 (27-83) et 71,5 (40-82) ans, respectivement ($P < 0,0001$). **Dans l'ensemble, les cancers non liés au sexe étaient plus fréquents que les cancers liés au sexe, tous patients confondus. Indépendamment du sexe et de l'âge, les patients DM1 présentaient un risque accru de cancers non liés au sexe par rapport aux cas non DM**. Les cancers du mélanome ($P < 0,01$) et des testicules ($P < 0,05$) étaient significativement plus fréquents chez les patients DM2 et OMPD, respectivement. Les patients DM présentaient également un risque accru de tumeurs bénignes non liées au sexe (y compris les tumeurs bénignes de la peau et de la thyroïde) par rapport aux patients non DM. **Conclusions** :Cette étude met en évidence les différences de prévalence des cancers et des tumeurs bénignes chez les patients atteints de DM1, DM2, FSHD et OPMD, soulignant la nécessité potentielle d'un dépistage régulier de cancers spécifiques.

Cette récente étude présente un siRNA conjugué à un lipide et pouvant être délivré par voie systémique, ciblant DUX4, comme traitement de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est la troisième dystrophie musculaire la plus diagnostiquée. La maladie est causée par des perturbations génétiques et épigénétiques qui entraînent une mauvaise expression du facteur de transcription germinal DUX4 dans les muscles squelettiques, ce qui conduit à la toxicité et au renouvellement des muscles. **En tant que gène misxpressé exclusivement dans le muscle, DUX4 se prête à une thérapie d'élimination par petit ARN interférent (siRNA) ciblant le muscle.** Il est ainsi identifié ici un siRNA ciblant DUX4, DU01, qui élimine puissamment l'expression des gènes cibles de DUX4 dans les myotubes dérivés de patients FSHD ex vivo. En outre, DU01 conjugué au lipide acide docosanoïque (DCA) peut être administré par voie systémique à des souris par injection sous-cutanée, ce qui permet de réduire de plus de 50 % l'expression des gènes cibles de DUX4 dans les xénogreffes musculaires de patients atteints de FSHD. Ces résultats identifient le siRNA DUX4 conjugué au DCA, DCA-siRNADUX4, comme une thérapie ciblant la maladie et pouvant faire l'objet d'un développement clinique.

Cette étude prote sur les modèles d'éléments finis 3D révèlent que l'infiltration graisseuse régionale module la capacité de génération de force du tibialis anterior dans la FSHD. Le tibialis anterior (TA), très souvent atteint à un stade relativement précoce dans la FSHD, est un dorsiflexeur primaire important pour la marche. Des travaux récents utilisant l'imagerie par résonance magnétique pour quantifier l'infiltration de graisse dans le volume du TA ont observé un déclin abrupt de la génération de force après que la graisse ait atteint ~20% en volume. D'autres études d'imagerie ont identifié des modèles régionaux d'infiltration de graisse qui peuvent contribuer à la relation non linéaire entre le volume de graisse et la force musculaire en raison de la distribution de la graisse dans la structure musculaire. Les objectifs de cette étude étaient de 1) développer un pipeline pour créer des modèles de l'AT spécifiques au sujet qui incluent des modèles d'infiltration de graisse mesurés par IRM et prédisent la génération de force, 2) comparer les modèles créés à l'aide de ce pipeline avec des mesures cliniques de la force musculaire, et 3) utiliser les modèles pour étudier l'impact de la distribution régionale de la graisse sur la génération de force musculaire. **Douze modèles spécifiques à un sujet ont été créés, et les forces prédites par les modèles sont fortement corrélées aux mesures cliniques de la force chez les mêmes sujets (test musculaire manuel (MMT) : r = 0,75, et test musculaire quantitatif (QMT) : r = 0,54).** Les modèles ont montré que la quantité de graisse représente 48 % et le volume musculaire 74 % de la variation de la force. Pour étudier l'impact de la répartition de la graisse, nous avons développé huit pseudo-cartes pour faire varier systématiquement l'emplacement et la quantité de graisse dans toutes les géométries spécifiques au sujet. Les modèles ont révélé que la localisation de la graisse modulait la génération de force, l'implication de la région médiane ayant le plus grand impact sur la réduction de la force. Ce travail souligne la nécessité de caractériser et de comprendre l'impact des distributions de graisse intra-musculaire dans les maladies neuromusculaires.

Cette analyse présente le cas d'une Manifestations de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale dans la main. Il est analysé ici le cas d'un homme d'une vingtaine d'années atteint d'une musculodystrophie fascioscapulo-humérale non diagnostiquée et présentant une faiblesse isolée apparente de l'annulaire et de l'auriculaire. **Les manifestations de la musculodystrophie fascioscapulaire-humérale au niveau de la main sont rares.** Les spécialistes de la main peuvent être déconcertés par la présentation de cette pathologie. Ce cas met en évidence l'histoire clinique, les résultats de l'examen, les résultats de l'électrodiagnostic et le résultat de plus d'un an après la chirurgie pour restaurer la fonction de la main.

Cette revue fait la mise à jour sur la ituation actuelle de la prise en charge de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale et modalités de traitement émergentes : **Une revue de la littérature.** Dans cette revue de la littérature, nous avons examiné les traitements disponibles pour la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD), couvrant les méthodes établies et les approches expérimentales. Il est d'abordcommencé par un aperçu des traitements pharmacologiques, en soulignant l'importance de la thérapie physique et de la rééducation pour maintenir la force musculaire, améliorer la mobilité, prévenir les contractures et la thérapie respiratoire dans les cas graves. Il est également exploré les interventions en matière d'exercice, en abordant le débat sur l'exercice chez les patients atteints de FSHD et en soulignant les avantages possibles de l'aérobic et de l'entraînement musculaire, ainsi que les recherches en cours sur les protocoles d'exercice sûrs. **En outre, l'utilisation d'appareils d'assistance et d'orthèses, tels que les appareils orthopédiques et les aides à la mobilité, est discutée, ainsi que les interventions**

chirurgicales telles que la chirurgie de fixation de l'omoplate et les procédures correctives pour le pied tombant. Les stratégies thérapeutiques émergentes, y compris la thérapie génique axée sur l'inhibition de DUX4 et la technologie CRISPR-Cas9, ont été évaluées. Le potentiel des oligonucléotides antisens et des inhibiteurs de la myostatine a été examiné, ainsi que les défis et les considérations éthiques associés aux thérapies cellulaires. L' objectif ici est d'informer les chercheurs et de faire progresser les stratégies de traitement pour les patients atteints de FSHD.

Un nouvel article fait le lien entre des iPSC vers les myotubes : **Identification de biomarqueurs potentiels pour la FSHD humaine par transcriptomique unicellulaire.**

Ce nouveau travail présente un protocole pour une génération de deux lignées de cellules souches pluripotentes induites à partir de patients atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est une maladie génétiquement complexe caractérisée par une faiblesse musculaire squelettique progressive, touchant principalement le visage, les épaules et le haut des bras. **Il est alors généré des lignées de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) humaines à partir de deux patients cliniquement diagnostiqués avec une FSHD et il est caractérisé leur pluripotence et leurs marqueurs germinaux.** Les deux lignées présentaient des marqueurs de pluripotence, conservaient des caryotypes normaux et étaient capables de se différencier en trois couches germinales. Ces lignées iPSC constituent des ressources précieuses pour l'étude des mécanismes de la FSHD et pour la découverte de nouveaux médicaments.

Cette étude porte sur le rôle du séquençage complet de l'exome et de l'analyse de la méthylation dans la résolution des cas complexes de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. À ce jour, les critères diagnostiques de la FSHD reposent sur l'identification de la signature génétique de la maladie (allèle D4Z4 réduit, allèle 4q permissif, hypométhylation et, dans certains cas, variants dans les gènes modificateurs). Cependant, l'interprétation des données génétiques nécessite une corrélation minutieuse avec le phénotype, en particulier dans les cas atypiques. L'étude a porté sur une cohorte de 42 patients présentant une contraction D4Z4 ou appartenant à une lignée dans laquelle les DRA étaient ségrégés, mais qui ont été sélectionnés en raison de caractéristiques cliniques atypiques ou d'une gravité inattendue de la maladie selon le formulaire d'évaluation clinique complète (CCEF). **Les 42 patients ont subi une analyse du sous-type 4q, une évaluation de la méthylation de l'ADN, un séquençage complet de l'exome (WES) et une analyse de ségrégation.** Dans 24 cas, le WES a identifié des variants probablement pathogènes ou pathogènes dans des gènes associés à différents troubles neuromusculaires, dans certains cas potentiellement compatibles avec le phénotype observé. L'analyse de la méthylation s'est avérée utile pour distinguer les cas asymptomatiques et atypiques, ce qui a permis d'établir un diagnostic différentiel. Ces résultats soulignent l'importance d'une caractérisation phénotypique détaillée des patients suspectés d'être atteints de FSHD et, dans le cas de phénotypes atypiques, de la combinaison du dimensionnement D4Z4 avec d'autres procédures telles que le WES.

Cette récente étude porte sur la fiabilité et la validité du score total de l'espace de travail accessible avec poids au poignet dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Une fiabilité test-retest presque parfaite (ICC = 0,98) et une bonne validité convergente avec des corrélations modérées ($|r| \geq 0,3$) avec la plupart des items des activités de la vie quotidienne, la gravité clinique et la force musculaire des membres supérieurs ont été

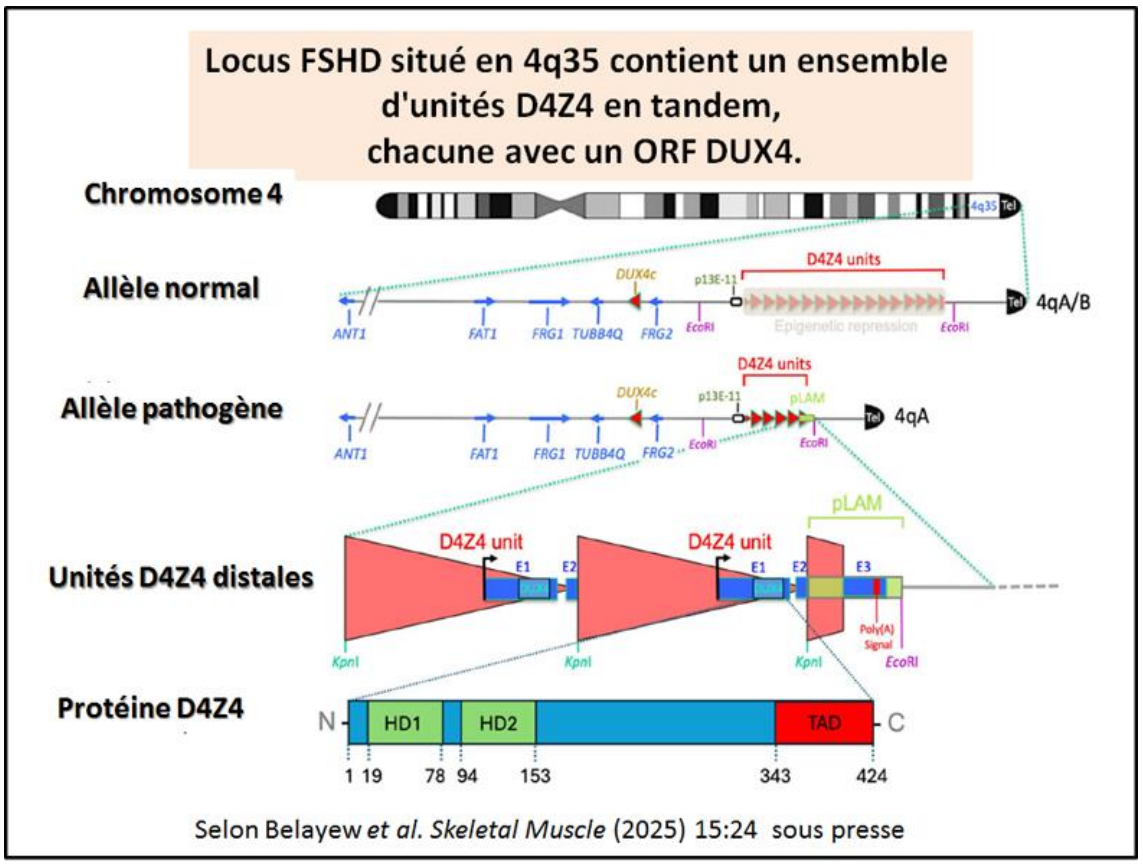
démontrées. **Discussion :** Les données psychométriques confirment la fiabilité et la validité du score RSA Q1-Q5 total comme mesure de la fonction des membres supérieurs dans la FSHD et contribuent à justifier son utilisation comme critère d'évaluation dans les essais cliniques sur la FSHD. Des études supplémentaires sont nécessaires pour explorer la réactivité au changement.

Cette étude indique que l'AAV-shDUX4 offre des avantages à court terme, mais son efficacité à long terme est limitée dans un modèle murin DUX4 de la FSHD. L'expression anormale du facteur de transcription toxique DUX4 dans le muscle squelettique est une caractéristique de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Les stratégies thérapeutiques efficaces nécessiteront probablement l'inhibition de DUX4, les thérapies à base de virus adéno-associés (AAV) figurant parmi les approches prometteuses. Cependant, la nature régénérative du tissu musculaire peut avoir un impact sur l'efficacité à long terme de la transduction par AAV, entraînant une réduction de la persistance du transgène et diminuant la durabilité de l'inhibition génique au fil du temps**. Dans cette étude, il fut utilisé un vecteur AAV portant un ARN en épingle à cheveux court ciblant DUX4 (shDUX4) pour supprimer l'expression de DUX4 dans le modèle murin ACTA1-MCM ; FLExDUX4/+, qui présente une dystrophie musculaire progressive.** Un mois après l'administration de l'AAV, le traitement a considérablement atténué les caractéristiques pathologiques associées à DUX4, notamment les paramètres moléculaires, histopathologiques et fonctionnels de force-vitesse-endurance (FoVE). Cependant, 10 mois après le traitement, les effets thérapeutiques avaient considérablement diminué, la plupart des marqueurs pathologiques restant non corrigés et aucune amélioration durable de la force musculaire n'ayant été observée. Cette diminution de l'effet thérapeutique était associée à une réduction de l'inhibition de DUX4 et à une perte concomitante des génomes AAV. Ces résultats soulignent que, bien que la thérapie génique à médiation par AAV soit très prometteuse pour le traitement de la FSHD, des défis tels que le renouvellement des fibres musculaires et la dilution du génome AAV doivent être surmontés pour obtenir un bénéfice thérapeutique durable.

Avec cette étude il est plus précisément décrit la régulation épigénétique de DUX4 : **de l'embryogenèse à la dégénérescence musculaire.** DUX4 est un facteur de transcription qui joue un rôle essentiel dans l'activation du génome zygotique. Il est exprimé brièvement au début de l'embryogenèse, puis inactivé pour le reste de la vie. **Une réactivation inappropriée de DUX4 dans les cellules musculaires adultes provoque une dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD), une dystrophie musculaire touchant jusqu'à 1 personne sur 8 000, pour laquelle il n'existe actuellement aucun remède.** Chez les adultes en bonne santé, DUX4 est maintenu sous contrôle grâce à divers mécanismes épigénétiques. Nous explorons ici la régulation de DUX4 à la fois pendant l'embryogenèse et à l'âge adulte afin d'identifier les similitudes et les différences. Des informations comparatives sur la régulation de DUX4 peuvent également être obtenues en étudiant son homologue chez la souris, Dux, qui joue un rôle similaire au début de l'embryogenèse. Bien qu'ils se trouvent dans des environnements génomiques différents, Dux et DUX4 partagent des mécanismes de régulation similaires. Il est ainsi proposé ici que les mécanismes régulant Dux et DUX4 au cours de l'embryogenèse pourraient inspirer de nouvelles approches thérapeutiques pour la FSHD.

Cet article fait une mise à jour du sujet suivant : DUX4 qui à 25 ans : **comment il est passé du statut d'« ADN poubelle » à celui de cause de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale.** Double

Homeobox 4 (DUX4) est un puissant facteur de transcription codé par un rétrogène cartographié dans les éléments répétés D4Z4 sur le chromosome 4q35. Le DUX4 s'est révélé essentiel dans les mécanismes pathologiques de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD), une maladie héréditaire relativement courante qui provoque une atrophie musculaire, bien qu'elle soit classée comme une maladie rare. Le DUX4 contribue à l'activation du génome du zygote avant que son expression ne soit réprimée dans la plupart des tissus somatiques par des mécanismes épigénétiques, notamment la méthylation de l'ADN et les modifications de la chromatine. Dans la FSHD, l'activation inappropriée de l'expression de DUX4 est due à une interaction complexe entre des altérations génomiques et épigénétiques. La présence ectopique de DUX4 dans les cellules musculaires squelettiques active des gènes, des éléments viraux et des voies typiques du développement embryonnaire très précoce, perturbant le fonctionnement cellulaire et contribuant finalement à la faiblesse et à l'atrophie musculaires. **Cette revue retrace d'abord l'histoire de DUX4, depuis les études de liaison génétique de la FSHD au début des années 1990 jusqu'à l'identification et la caractérisation du gène DUX4 en 1999.** Il y est ensuite abordé les études fondatrices qui ont montré comment et pourquoi DUX4 est exprimé dans la FSHD, ainsi que les effets de cette expression ectopique dans les muscles, notamment la toxicité cellulaire. D'autres rôles pathologiques de DUX4, tels que sa participation au cancer et aux infections virales, sont également mis en évidence. Le maintien de DUX4 dans le génome a été expliqué par la découverte de la fonction de DUX4 dans l'activation du génome zygotique pour instituer les cellules totipotentes de l'embryon. Ainsi, nous englobons la transition progressive de DUX4 au cours des 25 dernières années, passant du statut de pseudogène dans l'« ADN poubelle » à celui d'élément central pour comprendre la pathogenèse moléculaire de la FSHD et d'objet principal des thérapies contre la FSHD. Un schéma récapitulatif de cette revue est présenté ci-contre



Selon Belayew *et al. Skeletal Muscle* (2025) 15:24 sous presse

Cette étude fait le bilan sur le sujet suivant des stratégies de diagnostic génétique spécifiques aux maladies musculaires non résolues par le séquençage à lecture courte. Ces dernières années, le séquençage complet de l'exome et du génome a été de plus en plus utilisé pour le diagnostic génétique des maladies musculaires. Cependant, le séquençage standard à lecture courte ne permet souvent pas de détecter les variants pathogènes dans certaines maladies musculaires héréditaires, telles que la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker (DMD/BMD), la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD), la dystrophie musculaire oculopharyngée (OPMD) et la myopathie oculopharyngodistale (OPDM). Cette revue présente les approches diagnostiques génétiques pour ces maladies, en mettant particulièrement l'accent sur les nouvelles approches analytiques pour le diagnostic génétique.

Cette revue porte sur les Dystrophies musculaires. Les muscles squelettiques se remodèlent et se régénèrent en réponse à des conditions physiologiques et pathologiques. Les troubles musculaires peuvent être causés par une perturbation des voies moléculaires et cellulaires qui jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie musculaire en réponse à des stimuli physiologiques et à des défis environnementaux. Les dystrophies musculaires constituent un groupe hétérogène de maladies rares et progressives impliquant une dégénérescence et une régénération musculaires, les défauts et les défaillances de la régénération contribuant à la perte musculaire et au déclin fonctionnel. À l'heure actuelle, il n'existe aucun remède pour ces maladies, bien que de nombreuses approches thérapeutiques soient en cours de développement. Dans ce chapitre, il est abordé l'ensemble des causes génétiques, des mécanismes pathologiques et le développement thérapeutique des dystrophies musculaires les plus courantes, notamment la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), la dystrophie myotonique (MD), la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) et les dystrophies musculaires des ceintures (LGMD).

On trouve dans cette étude un bilan sur la perte auditive, l' anomalie rétinienne et les convulsions chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Parmi la cohorte étudiée, 17,2 % (n = 94) présentaient au moins une comorbidité, et 1,5 % (n = 8) présentaient plusieurs comorbidités. La perte auditive (13 % ; n = 71) était la comorbidité la plus fréquemment rapportée, suivie des anomalies rétiniennes (3,6 % ; n = 20) et des convulsions (2,0 % ; n = 11). L'âge médian au moment du diagnostic pour la perte auditive, les anomalies rétiniennes et les convulsions était respectivement de 46,5 ans [intervalle interquartile (IQR) : 11,8-65,3 ans], 58,7 ans (IQR : 41,5-66,5 ans) et 16,5 ans (IQR : 3,0-34,7 ans). **Discussion : Cette étude a démontré qu'une minorité importante de la cohorte étudiée souffrait de perte auditive, tandis qu'une minorité encore plus réduite présentait des anomalies rétiniennes et des convulsions.** L'âge au moment du diagnostic variait considérablement ; la perte auditive et les maladies rétiniennes avaient tendance à survenir chez les adultes, tandis que pour les convulsions, la moitié des cas concernaient des enfants âgés de 10 ans ou moins. Nos résultats sur la prévalence des comorbidités chez les personnes atteintes de FSHD permettent de mieux comprendre le fardeau de la maladie et appuient les recommandations en faveur de dépistages ophtalmologiques et auditifs.

Cette approche porte sur La myographie par impédance électrique (EIM en anglais) permet de saisir les caractéristiques de la structure musculaire mesurées par IRM et analyse

transcriptomique dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. La phase EIM à plusieurs fréquences était positivement associée à la quantité de muscle mesurée par IRM (ρ = 0,48 à 0,70, $p \leq 0,001$) et négativement associée à la quantité de graisse remplaçant le muscle (ρ = -0,53 à -0,73, $p \leq 0,001$). La phase EIM du vaste latéral et du TA était positivement associée à la force d'extension du genou et de dorsiflexion de la cheville normalisée en fonction de l'âge et du sexe (ρ = 0,45 à 0,60, $p < 0,0001$). Les muscles TA bilatéraux ont été analysés aux niveaux histopathologique et moléculaire (transcriptomique) et ont montré que la phase EIM était positivement associée à la quantité de muscle (ρ = 0,33 à 0,35, $p < 0,01$) et négativement associée à la quantité de graisse (ρ = -0,36 à -0,56, $p < 0,001$) par analyse transcriptomique. Conclusions : **Cette étude soutient l'hypothèse selon laquelle la quantité et la qualité du tissu musculaire évaluées par l'EIM sont associées à la quantité et à la qualité des tissus musculaires évaluées par IRM et biopsie musculaire, toutes ces mesures étant finalement fortement associées à la force musculaire**. Ces données fournissent une validité convergente supplémentaire pour l'utilisation de l'EIM comme biomarqueur non invasif potentiel pour évaluer la santé musculaire dans la FSHD.

Cette récente analyse indique l'existence de Modèles murins transgéniques pour étudier l'expression du gène DUX4 humain au cours du développement et son rôle dans la physiopathologie de la FSHD. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est une myopathie autosomique dominante causée par l'expression anormale du rétrogène DUX4, qui affecte principalement les muscles squelettiques du visage, des épaules et des membres. Chez les individus sains, le gène DUX4 est exprimé au début du développement, puis est désactivé dans la plupart des tissus somatiques. Le profil spatio-temporel de la mauvaise expression de DUX4 au-delà du stade de clivage dans la FSHD est mal compris, car DUX4 n'est pas bien conservé au-delà des primates. Il fut ainsi généré des lignées de souris Cre reporter avec des éléments régulateurs humains DUX4 afin d'étudier les lignées cellulaires dérivées de cellules exprimant DUX4 chez les embryons et les adultes. Il est alors découvert de manière intrigante que les lignées cellulaires exprimant DUX4 étaient présentes dans les membres antérieurs, les membres postérieurs et le visage des embryons. Chez les adultes, le rapporteur était fortement exprimé dans les testicules et, dans une moindre mesure, dans d'autres tissus, y compris une expression faible et sporadique dans les muscles squelettiques, rappelant l'expression mosaïque de DUX4 dans la FSHD. Au sein des muscles squelettiques, les cellules de la lignée DUX4 comprennent les péricytes, des cellules interstitielles qui contribuent à la régénération et à la réparation musculaires. Dans l'ensemble, cette étude introduit un nouvel outil de recherche dans ce domaine et apporte un nouvel éclairage sur les mécanismes de développement potentiels qui sous-tendent la physiopathologie de la FSHD.

Ce nouveau travail présente une Étude sur la testostérone et l'hormone de croissance humaine recombinante dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Dix-neuf des vingt participants ont terminé l'étude, aucun d'entre eux n'ayant subi d'effet indésirable grave. L'effet indésirable le plus fréquent était une réaction légère au site d'injection de l'hormone de croissance humaine recombinante et/ou de la testostérone. Après 24 semaines, la masse maigre a augmenté de 2,21 kg (IC à 95 % : 1,35-3,07 ; $p < 0,0001$), la masse grasse a diminué de 1,30 kg (IC à 95 % : -2,56 à -0,04 ; $p = 0,04$), la distance parcourue en 6 minutes a augmenté de 37,3 m (IC à 95 % : 18,3-56,9 ; $p = 0,001$), la force globale (pourcentage moyen par rapport à la normale prévue) a augmenté de 3 % (IC à 95 % : 0,3-5,6 ; $p = 0,03$), la fonction clinique (FSHD-COM) s'est améliorée de 2,4 points (IC à 95 % : 4,0-0,8 ; $p = 0,006$) et la charge totale de la maladie (FSHD-HI) a diminué de 6,1 points (IC à 95 % : -12,0 à -0,2 ;

p = 0,04). **Discussion** : Le traitement combiné s'est avéré sûr et bien toléré chez les hommes atteints de FSHD. Les participants ont constaté une amélioration de leur mobilité, de leur force, de leur masse musculaire et de la charge de morbidité après avoir reçu l'intervention étudiée. Des essais randomisés à double insu et contrôlés par placebo à plus grande échelle sont nécessaires pour approfondir l'étude de cette approche thérapeutique prometteuse.

.

Cet article porte sur la Prévalence et facteurs prédictifs des caractéristiques inhabituelles chez les patients atteints de FSHD1 : **aperçu tiré du registre français de la FSHD.** Des caractéristiques inhabituelles ont été observées dans 19,6 % des cas. La plus courante était un écart entre la gravité de la maladie et le nombre d'unités de répétition D4Z4 (RU) (41,7 %), suivi d'une atteinte prédominante des muscles proximaux des membres inférieurs ou distaux des membres supérieurs (21,7 %). Trois caractéristiques inattendues sont apparues : une atteinte axiale isolée ou prédominante, une anosmie et une dermatite atopique. L'analyse univariée a révélé que les caractéristiques inhabituelles étaient associées à un nombre plus élevé d'UR (6,5 ± 2,1 contre 5,8 ± 1,8 chez les patients typiques) et à un âge d'apparition plus avancé (32,0 ± 18,8 ans contre 25,0 ± 15,4 ans). **Ces caractéristiques étaient plus fréquentes dans la fourchette limite de 8 à 10 RU, une association confirmée par l'analyse multivariée (OR = 2,43, IC à 95 % : 1,21 à 4,87).** L'âge d'apparition plus tardif est systématiquement apparu comme un facteur dans plusieurs modèles multivariés. Conclusions : Cette étude documente des caractéristiques inhabituelles de la FSHD, révélant leur association avec la fourchette de 8 à 10 RU et un âge d'apparition plus tardif. Ces résultats confirment davantage l'interaction complexe entre les modificateurs génétiques et épigénétiques et le vieillissement dans la formation du phénotype clinique de la FSHD, en particulier chez les patients porteurs d'arrangements D4Z4 limites. Les phénotypes différentiels, en particulier en ce qui concerne la fourchette RU et l'âge d'apparition, soulignent l'importance d'évaluations cliniques et génétiques harmonisées et complètes. La reconnaissance de caractéristiques inhabituelles peut améliorer la précision du diagnostic et orienter les stratégies de prise en charge individualisées, soulignant la nécessité d'approches personnalisées pour les soins aux patients.

Cet article révèle une stratégie de Vecteurs tout-en-un pour l'inhibition épigénétique CRISPR de DUX4-fl dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est causée par un silençage épigénétique incomplet du locus de la maladie, entraînant une mauvaise expression pathogène de DUX4 dans le muscle squelettique. Nous avons précédemment montré que l'inhibition CRISPR (CRISPRi) utilisant plusieurs régulateurs épigénétiques cible et réprime avec succès DUX4 dans les myocytes FSHD sans effets indésirables sur le transcriptome musculaire. **Cependant, pour être transposables, les thérapies géniques à médiation par virus adéno-associé (AAV) doivent inclure tous les composants dans un seul vecteur qui s'exprime à des niveaux thérapeutiques dans tous les tissus cibles**. Il a donc été repensé notre plateforme CRISPRi pour en faire un système tout-en-un (AIO) à vecteur unique. Les principales modifications apportées sont les suivantes : (1) optimisation de notre cassette régulatrice pour une activité élevée dans tous les muscles squelettiques tout en maintenant une activité faible ou nulle dans les tissus non affectés par la FSHD et (2) réduction des régulateurs épigénétiques à leurs domaines répresseurs fonctionnels essentiels, créant ainsi suffisamment d'espace pour inclure une cassette d'expression d'ARN guide unique (sgRNA) dans la limite d'empaquetage de

l'AAV. Le ciblage de ces cargaisons AIO vers DUX4 a supprimé l'expression génique pathogène dans les myocytes FSHD1 et FSHD2. Il est important de noter que l'administration par AAV de notre meilleure cargaison AIO a également réprimé DUX4 dans un modèle murin de xénogreffe FSHD. Ces cassettes thérapeutiques représentent une plateforme CRISPRi cliniquement pertinente pour la thérapie génique de la FSHD et une plateforme de validation de principe utile pour d'autres thérapies géniques des muscles squelettiques.

Cet article donne des informations nouvelles sur LLA-B avec réarrangement du gène DUX4 : **déchiffrer une énigme biologique et clinique.** Le gène DUX4, situé dans des séquences subtélomériques répétitives sur les chromosomes 4 et 10, joue un rôle essentiel dans l'embryogenèse précoce et a été impliqué dans plusieurs maladies humaines, notamment la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) et le cancer. Dans la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B (LLA-B), les réarrangements DUX4 (DUX4-r) définissent un sous-type génomique distinct touchant 5 à 10 % des cas, qui est plus fréquent chez les enfants plus âgés et les adolescents. Ces réarrangements produisent des protéines DUX4 tronquées avec une activité transcriptionnelle néomorphique, ce qui entraîne des programmes d'expression génique aberrants et un épissage alternatif qui perturbent le développement normal des précurseurs des cellules B. Les patients atteints de LLA-B DUX4-r présentent souvent une mauvaise réponse initiale au traitement, bien qu'ils obtiennent généralement d'excellents taux de survie à long terme grâce à des protocoles de chimiothérapie intensive. La nature cryptique des réarrangements DUX4 a toujours posé des défis importants pour une détection précise, mais les progrès récents dans les technologies de séquençage de nouvelle génération, notamment le séquençage de l'ARN et le séquençage à lecture longue, ainsi que l'amélioration des stratégies d'immunophénotypage, telles que l'utilisation du CD371 comme marqueur de substitution, améliorent la précision du diagnostic. **Cette revue explore les caractéristiques génétiques et biologiques du gène DUX4 et de ses réarrangements, mettant en lumière leur rôle dans la leucémogenèse et les résultats cliniques associés**. De plus, il est ainsi mis en avant les technologies émergentes qui permettent la détection du DUX4-r et discutons de leurs implications pour l'utilisation clinique et la recherche. Une meilleure compréhension de la biologie du DUX4 et de son potentiel oncogène pourrait ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques, améliorant ainsi les résultats pour les patients atteints de LAL-B DUX4-r.

Ce recent rapport comporte les Directives de l'Association of British Neurologistes (ABN) relatives à la prise en charge de la myasthénie grave auto-immune (**mise à jour 2025**). La mise à jour 2025 des directives de l'Association of British Neurologistes relatives à la prise en charge de la myasthénie grave auto-immune (MG) met l'accent sur plusieurs points qui diffèrent des directives 2015, sur la base de recherches et de publications récentes. Les principales différences par rapport aux directives précédentes sont les suivantes : (1) La recommandation de prescrire des stéroïdes quotidiennement plutôt que tous les deux jours est désormais la norme. (2) L'accent est clairement mis sur les effets bénéfiques d'une thymectomie précoce. (3) **Les résultats d'essais contrôlés randomisés soutiennent désormais l'utilisation précoce du rituximab (dans l'année suivant l'apparition de la maladie généralisée), bien que les preuves soient moins solides, mais toujours susceptibles d'être utiles, dans les cas de MG réfractaire au traitement établi.** (4) Enfin, plusieurs essais cliniques ont été publiés sur les nouvelles thérapies ciblées dans la MG,

principalement celles qui inhibent les voies du complément et des récepteurs Fc gamma néonatals, dont le rôle est progressivement établi, en particulier chez les patients qui ne répondent pas au traitement conventionnel.

Une récente revue récapitule les données sur la diversité remet en question et concilie la génétique dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est une maladie génétique rare dont la prévalence est estimée à moins de 1 cas sur 8 000 ; cependant, elle figure parmi les myopathies les plus courantes touchant les populations mondiales. Cette affection est classiquement divisée en deux types génétiques, la FSHD1 (MIM : 158900) et la FSHD2 (MIM : 158901), qui, bien qu'ayant des causes génétiques différentes, sont phénotypiquement indiscernables et se manifestent par une faiblesse musculaire progressive touchant principalement les muscles faciaux et périscapulaires, ainsi que d'autres groupes musculaires à des stades plus avancés. Les efforts intensifs déployés dans le cadre d'études cliniques et fondamentales pour comprendre cette maladie ont révélé la nécessité cruciale de la manifestation de la maladie : l'activation ectopique du gène embryogène et germinal DUX4 (double homeobox 4, MIM : 606009) dans les muscles squelettiques et les antécédents génétiques et épigénétiques permettant l'expression du DUX4. Ainsi, les thérapies ciblées potentielles de la FSHD comprennent la suppression de la transcription de DUX4 ou le blocage de sa traduction. **Bien que le rôle central de DUX4 dans la pathologie de la FSHD fasse désormais presque l'unanimité, le mécanisme de son activation reste largement méconnu.** Il convient de noter que l'analyse clinique des observations génotype-épigénotype-phénotype, y compris les porteurs non pénétrants et asymptomatiques de contextes génétiques permissifs, met en évidence la diversité clinique encore non résolue, avec des niveaux supplémentaires potentiels de régulation de DUX4 ou d'autres facteurs modificateurs de la maladie. Cette revue présente un aperçu des résultats essentiels susceptibles de contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents aux divers cas cliniques de FSHD et à l'activation endogène de DUX4 dans la pathologie de la FSHD.

Bonjour les amis FSH,

Récente publication sur le thème FSHD si vous ne les avez pas déjà

Cette nouvelle investigation porte sur les Effets d'un programme combinant entraînement physique et nutritionnel dans un cas de dystrophie facio-scapulo-humérale : suivi sur un an. Résultats : après un an, des améliorations ont été observées au niveau de la composition corporelle (FFM +6,9 kg, masse cellulaire corporelle +3,3 kg, FM -2,1 kg), du RMR (+309 kcal/jour), de la glycémie à jeun (-1,6 mmol/L), de l'efficacité physique perçue (diminution de la fatigue perçue) et de la qualité de vie. Conclusions : **Ces résultats suggèrent qu'une intervention alimentaire personnalisée, associée à un programme d'entraînement approprié, pourrait constituer une stratégie prometteuse à long terme pour lutter contre le déconditionnement physique lié à la maladie dans le cas de la FSHD.** Ces résultats encouragent la poursuite des recherches sur cette approche auprès d'une cohorte plus large de patients.

Cette investigation démontre que les métalloprotéases matricielles sont des biomarqueurs précoces caractéristiques et des cibles thérapeutiques dans la FSHD. Le remodelage matriciel par les métalloprotéases (MMP) est essentiel au maintien de l'homéostasie musculaire ; cependant, leur dérégulation peut entraîner des processus dégénératifs. En analysant les données de séquençage d'ARN issues de biopsies, nous montrons que l'expression des MMP est corrélée à la gravité de la maladie dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). Dans le modèle murin iDUX4pA FSHD, les niveaux de MMP augmentent également progressivement en réponse à la dégénérescence musculaire induite par DUX4. Le séquençage d'ARN unicellulaire identifie en outre les progéniteurs fibro-adipogéniques (FAP) et les macrophages comme les principales sources de MMP, en particulier MMP2, MMP14 et MMP19, dans les muscles dystrophiques. **Le traitement par l'inhibiteur pan-MMP Batimastat atténue l'inflammation et la fibrose, améliore la structure musculaire et diminue le nombre de FAP et de macrophages infiltrants.** Ces résultats soulignent le rôle des MMP dans la dégénérescence musculaire dans la FSHD, mettent en évidence les MMP comme biomarqueurs fonctionnels de la maladie et soutiennent les inhibiteurs de MMP comme approche thérapeutique indépendante de DUX4 pour limiter la fibroadipogenèse et favoriser la régénération musculaire.

Avec ce travail il est révélé que **la camptocormie,** variante phénotypique de la FSHD chez les personnes âgées : caractéristiques cliniques, génétiques et d'imagerie. Parmi les 87 patients atteints de FSHD génétiquement confirmée, 8 (9,1 %) présentaient une camptocormie comme manifestation initiale prédominante. La FSHD représentait également 47 % (8/17) de tous les cas de camptocormie dus à une myopathie axiale. Comparativement à la FSHD classique, les patients atteints de camptocormie présentaient une apparition plus tardive de la maladie, une contraction modérée des répétitions D4Z4 et une atteinte axiale marquée, avec une faiblesse prédominante des muscles extenseurs spinaux et une force abdominale relativement préservée. **L'IRM musculaire a révélé une atteinte paravertébrale plus sévère et une atteinte du muscle dentelé antérieur plus légère que celles habituellement observées dans la FSHD.** Conclusions : La camptocormie représente une variante phénotypique relativement fréquente et distincte de la FSHD, en particulier chez les personnes âgées. À l'inverse, la FSHD est une cause fréquente de camptocormie due à une myopathie axiale. Ces résultats élargissent le spectre clinique de la FSHD et soulignent l'importance de la considérer dans le diagnostic différentiel de la camptocormie, même en l'absence de signes cliniques typiques de la FSHD. L'imagerie musculaire pourrait aider à identifier la camptocormie associée à la FSHD.

De nouvelles données sur Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est causée par l'expression toxique de DUX4 et se manifeste par une faiblesse musculaire progressive, souvent asymétrique, et des manifestations extramusculaires chez un sous-groupe de patients. **Les progrès de la compréhension génétique et du développement thérapeutique ont conduit à des essais cliniques ciblant DUX4.** Bien que les soins restent symptomatiques, la recherche entre dans une ère de stratégies prometteuses de traitement modificateur de la maladie

Dans cet article il est rapporté que l'interleukine-6 (IL-6) est à considérer comme un biomarqueur clé dans la dystrophie facio-scapulo-humérale : **preuves issues d'analyses longitudinales**. Les taux sériques d'IL-6 étaient en corrélation significative avec les mesures

de gravité clinique, notamment le score de gravité clinique, le test de marche de 6 minutes, le test musculaire manuel et le domaine 1 de la mesure de la fonction motrice à tous les moments. Des taux d'IL-6 plus élevés étaient associés à une augmentation de l'infiltration graisseuse musculaire et de la teneur en eau libre compatible avec un œdème musculaire à l'IRM. Les analyses longitudinales ont montré que les augmentations de l'IL-6 sur 12 mois étaient significativement corrélées aux changements des scores composites T1 (infiltration graisseuse) et STIR (œdème musculaire), reflétant la progression structurelle et inflammatoire de la maladie. **Interprétation : Ces résultats confirment que l'IL-6 est un biomarqueur de la gravité de la FSHD1 et soulignent son potentiel en tant que biomarqueur de l'activité et de la progression de la maladie.** La corrélation entre l'IL-6, les scores cliniques et les changements de composition musculaire observés à l'IRM met en évidence son utilité potentielle pour surveiller l'évolution de la maladie et évaluer les réponses thérapeutiques chez les patients atteints de FSHD1.

Il est indiqué dans cette analyse que le fait d'équilibrer les risques en obstétrique conduit à une gestion de l'anesthésie dans les cas de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale avec scoliose. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD), troisième forme la plus courante de dystrophie musculaire, est associée à une espérance de vie normale, ce qui explique pourquoi davantage de femmes enceintes présentent cette affection. La grossesse exacerbe souvent la faiblesse musculaire chez les patientes atteintes de FSHD, ce qui pose des défis périopératoires particuliers. **Une évaluation minutieuse de l'atteinte systémique est essentielle pour minimiser les risques maternels et néonatals.** La prise en charge périopératoire est souvent difficile, car l'anesthésie générale et l'anesthésie neuraxiale comportent toutes deux des risques importants. Les déformations de la colonne vertébrale compliquent encore la prise en charge de l'anesthésie, nécessitant des mesures correctives. Outre ces défis, la littérature sur la prise en charge de la FSHD pendant les césariennes est limitée. Il est ainsi rapporté que la prise en charge anesthésique réussie d'une césarienne élective chez une patiente atteinte de FSHD et de scoliose, en passant en revue les mesures correctives pour les blocs neuraxiaux dans les déformations de la colonne vertébrale.

Il est proposé dans cet article un profil immunohistologique et microscopique électronique de biopsies musculaires uniques guidées par IRM-TIRM chez des patients atteints de FSHD Les échantillons TIRM + FSHD ont montré des grades d'histopathologie et d'inflammation significativement plus élevés que les échantillons TIRM- et HC appariés. Des infiltrats inflammatoires, principalement des lymphocytes CD8 + et des macrophages CD68 +, étaient présents dans 67 % des muscles TIRM + et 20 % des muscles TIRM-. **La microscopie électronique a révélé une désorganisation myofibrillaire fréquente dans les échantillons TIRM +.** Conclusion : Ces résultats valident l'hyperintensité TIRM comme biomarqueur de la maladie active, en corrélation avec l'histopathologie et l'inflammation. L'incidence de l'inflammation dans la FSHD semble sous-estimée, ce qui souligne son rôle dans la pathogenèse de la maladie. Ces résultats soutiennent le ciblage de l'inflammation comme stratégie thérapeutique potentielle dans la FSHD.

Cette étude présente Marion ou la métamorphose : **un parcours de reconstruction personnelle et d'espoir face à la FSHD.** Ce forum de patients est centré sur le témoignage de l'artiste visuelle **Marion Sellenet,** qui vit avec une dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). Dans son film Marion ou la métamorphose, co-créé avec Laëtitia Moreau, elle documente son double parcours : faire face aux manifestations physiques de la FSHD et surmonter une « deuxième maladie » faite de peur, de désespoir et de stigmatisation induite par le diagnostic. En abandonnant l'espoir d'une guérison, elle a trouvé un nouveau sens et un sentiment de plénitude, prônant des approches collaboratives qui intègrent les connaissances médicales, philosophiques et expérientielles. Son récit est complété par les réflexions d'Alexandra Belayew, qui souligne l'importance de l'éducation des patients et de la communication accessible des résultats de la recherche ; de Baziel van Engelen, qui met en avant la nécessité de mettre entre parenthèses les connaissances biomédicales pour aborder l'expérience vécue ; et de Ria de Haas et Nicol Voermans, qui insistent sur l'implication des patients dans les soins et la recherche. Ensemble, ces perspectives illustrent le potentiel transformateur des récits des patients et soulignent la valeur des approches holistiques centrées sur le patient dans le cadre de la FSHD.

Dans cette revue on va trouver des informations sur les éléments régulateurs non codants locaux dans les dystrophies musculaires. Ces dystrophies musculaires sont une classe de maladies caractérisées par une faiblesse musculaire, une dégradation et une altération importante des fonctions et de la qualité de vie. De nombreux types de dystrophies musculaires ont été identifiés, avec différents gènes responsables et mécanismes dystrophiques. **Alors que la majorité des études mettent l'accent sur la protéine codée par chaque gène, un nombre croissant de recherches ont identifié des éléments non codants comme régulateurs clés de la dystrophie musculaire**. Dans cette revue, il est réalisé un résumé sur les mécanismes non codants communs connus pour réguler plusieurs formes de dystrophies musculaires. Il y est également en évidence des études individuelles explorant les éléments non codants locaux spécifiques à chaque maladie. Ensemble, cela fournit un aperçu complet du rôle majeur de la régulation non codante dans les dystrophies musculaires.

Dans cet article, on trouve de nouvelles données sur une Étude pilote utilisant l'actigraphie pour examiner les performances d'activité et leur relation avec la capacité d'activité chez les adultes atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. **Contexte La faiblesse associée à la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) a un impact sur les activités quotidiennes.** Cet impact est souvent mesuré à l'aide d'évaluations cliniques standardisées, qui documentent la capacité d'activité et ne donnent qu'un aperçu instantané de la fonction. Les capteurs portables peuvent permettre d'évaluer les performances d'activité dans le monde réel. Objectif Examiner les performances d'activité (actigraphie) et leur relation avec la capacité (mesures cliniques de la force et de la fonction) chez les adultes atteints de FSHD. Méthodes Des évaluations à distance ont été testées dans un sous-groupe issu du programme « Motor Outcomes to Validate Evaluations in FSHD (=Motor Outcomes to Validate Évaluations in FSHD) ». Les participants ont porté des moniteurs d'activité à la taille pendant 7 jours. Les mesures d'activité comprenaient l'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse (MVPA), le temps passé à différents niveaux d'activité et le nombre de pas. Des statistiques descriptives ont permis de résumer l'activité, des tests U de Mann Whitney ont comparé les groupes et des analyses de corrélation ont examiné les relations entre les performances et les capacités. Résultats Treize sujets ont porté l'appareil pendant une durée médiane de 7 jours. La plupart du temps, ils étaient sédentaires, avec une activité

physique intense minimale. Les participants ont passé en moyenne 23,1 minutes par jour (IQR : 23,8) et 161,7 minutes par semaine (IQR : 157,9) en APMV. Le nombre médian de pas quotidiens était de 4 245 (IQR : 2 892), avec un nombre médian maximal de pas de 20 (IQR : 7) sur une période de 10 secondes. Des corrélations ont été observées entre l'APMV totale et 10mw/r (ρ=-0,720, p = 0,006) et TUG-comfortable (ρ=-0,720, p = 0,006), ainsi qu'entre le nombre maximal de pas et plusieurs mesures fonctionnelles. Conclusion Cette étude pilote fournit des informations sur les performances physiques et leur relation avec les capacités d'une petite cohorte d'adultes atteints de FSHD. La MVPA totale et le nombre maximal de pas semblent être les plus informatifs pour évaluer les performances d'activité ; des études plus vastes sont nécessaires pour confirmer ces résultats et évaluer les propriétés psychométriques de ces mesures.

Dans cet article, on trouve un répertoire sur les lacunes nationales en matière de diagnostic du déficit en TK2 en Italie : **conclusions de l'enquête multicentrique AIM**. Ainsi, on constate que si la connaissance du déficit en TK2 était quasi universelle, l'inclusion de la TK2 dans les panels génétiques variait : 85 % dans les panels de myopathies métaboliques, 56 % dans les panels LGMD. Le dépistage de la TK2 dans les phénotypes SMA, FSHD et OPMD génétiquement non résolus était incohérent. Conclusions : **Bien que la connaissance du déficit en TK2 soit largement répandue, les stratégies diagnostiques sont incohérentes.** La normalisation de l'inclusion de la TK2 dans les panels NGS et la promotion d'un dépistage différentiel sont des étapes clés vers un diagnostic plus précoce dans la perspective des options thérapeutiques futures.

Avec ce travail **on obtient une Réponse à** : Distinguer le handicap lié à la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de l'âge et des comorbidités : **appel à une stratification plus fine.** Il est ainsi apprécié l'opportunité qui est ici donnée de clarifier ces aspects. Le FSHD-RODS fournit une mesure fiable et indépendante de l'âge de la capacité fonctionnelle dans la FSHD et reste un instrument précieux pour les études longitudinales et interventionnelles. Il est alors convenu qu'une stratification affinée et une prise en compte systématique des comorbidités amélioreront encore l'interprétabilité dans les essais futurs, et nos travaux en cours visent à contribuer à cette harmonisation à l'échelle du domaine.

Ce nouveau travail concerne le séquençage ciblé et assemblage itératif de génomes quasi complets. Les progrès réalisés dans le domaine du séquençage à lecture longue (LRS) et des algorithmes d'assemblage ont permis de créer des assemblages génomiques très complets pour les humains, les animaux et les plantes. Cependant, des développements continus sont nécessaires pour améliorer l'accessibilité, le coût, la qualité et l'exhaustivité de l'assemblage. « Cornetto » est une nouvelle stratégie dans laquelle nous utilisons le séquençage nanopore sélectif programmable pour concentrer la production de données LRS sur les régions non résolues d'un assemblage naissant. **Cela améliore la qualité de l'assemblage et rationalise le processus, tant pour les humains que pour les vertébrés non humains.** Cornetto permet ainsi de générer des assemblages de génomes humains diploïdes très complets en utilisant uniquement des données LRS nanopore, surpassant la qualité des efforts précédents à un coût nettement inférieur. Cornetto permet l'assemblage du génome à partir de types d'échantillons difficiles, comme la salive humaine. Enfin, il est alors obtenu des assemblages précis pour les loci répétitifs cliniquement pertinents aux extrémités du génome, démontrant ainsi des

approches valables pour le diagnostic génétique de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) et de la maladie rénale tubulo-interstitielle autosomique dominante MUC1 (MUC1-ADTKD).

On trouve ici une étude sur interaction entre l'équilibre, la cinématique de la marche et le niveau d'activité physique dans la dystrophie musculaire facioscapulo-humérale. Les troubles de l'équilibre peuvent affecter la capacité de marcher et, par conséquent, limiter le niveau d'activité physique (PAL). **Cette étude sur la dystrophie musculaire facioscapulo-humérale (DSHF) pourrait aider à élucider les facteurs limitant la PAL et à identifier de nouvelles stratégies de réadaptation pour améliorer la mobilité chez ces patients**. Dix-huit patients FSHD (10 hommes ; âge moyen : 36,33 ans) et vingt-trois témoins sains (SC) appariés selon l'âge et le sexe ont été recrutés. L'équilibre a été évalué à l'aide des tests Mini-BEST et Four Step Square (FSST), tandis que la PAL a été mesurée à l'aide du questionnaire international sur l'activité physique. La performance de la marche lors de la marche habituelle (UW), de la marche rapide (FW) et de la marche à double tâche (DT) a été évaluée à l'aide d'un capteur inertiel (BTS G-Walk). La vitesse de marche (GS), le temps de position (ST), le cycle de marche (GC), la longueur de marche (SL), les angles de tangage et de roulis ont été pris en compte. Des corrélations entre les paramètres de la marche et Mini-BEST ont été réalisées chez les patients, tandis qu'entre PAL, GS et SL ont été évaluées dans les deux groupes. Comparativement à SC, les patients ont montré des scores PAL, Mini-BEST et des temps FSST plus longs. En tant qu'effet de groupe, les patients ont présenté une ST, une GC et un angle de roulis majeurs. Dans l'interaction entre le groupe et l'état de marche, pendant FW les patients ont montré GS réduit et GC prolongé, alors qu'aucune différence n'a été observée dans UW et DT. Des paramètres de marche modifiés, sauf l'angle de roulis, ont été associés à Mini-BEST, tandis que PAL a été corrélé avec les paramètres de marche seulement dans HC. L'équilibre a été associé à une altération des paramètres de la marche dans la FSHD. L'association entre les déficits d'équilibre et de marche apparaissant pendant la FW indique que la déficience d'équilibre est un élément qui décourage les patients de s'engager dans des tâches physiquement exigeantes, ce qui diminue vraisemblablement le PAL.

Il est question dans cette étude d'une accumulation d'ARN HSATII induite par DUX4 stimule l'agrégation des protéines, impactant les voies de traitement de l'ARN. L'agrégation protéique induite par l'ARN conduit à une dérégulation cellulaire et contribue au développement de maladies et de tumeurs. Ici, nous montrons que la double homéobox 4 (DUX4), un facteur de transcription embryonnaire précoce et un gène causal de la dystrophie musculaire facioscapulo-humérale (DSHF), induit l'accumulation d'ARN intranucléaires stables, y compris l'ARN nucléolaire et l'ARN satellite humain II (HSATII) qui stimulent l'agrégation des protéines dans les cellules musculaires. **Plus précisément, l'ARN HSATII séquestre les facteurs de méthylation de l'ARN. La formation du complexe ribonucléoprotéique HSATII-YBX-1 (RNP) est médiée par l'activité NSUN2 de l'ARN double brin et de l'ARN méthylase HSATII.** Les complexes HSATII-RNP aberrants affectent les voies de traitement de l'ARN, y compris l'épissage de l'ARN. L'épissage différentiel des gènes médiés par les complexes HSATII-RNP est associé à des voies connues pour être dérégulées par l'expression de DUX4. Ces résultats mettent en évidence l'influence plus large de DUX4 sur la dynamique de l'ARN nucléaire et suggèrent que l'ARN HSATII pourrait être un médiateur essentiel de la régulation du traitement de l'ARN. Comprendre l'impact de la formation de HSATII-RNP sur le traitement de l'ARN fournit des informations sur les mécanismes moléculaires sous-jacents à la FSHD.

Cette étude concerne une réponse adaptative à la stimulation électrique d'impulsion est altérée dans les myotubes de FSHD par l'activation du réseau de gènes DUX4. Cette version non éditée de ce manuscrit pour donner un accès rapide à son contenu avant la publication finale, et le manuscrit fera l'objet d'une nouvelle édition. S'il vous plaît remarquer qu' il peut y avoir des erreurs présentes qui affectent le contenu, et un manque de toutes les mentions légales appliquer. Si cet article est publié sous un modèle d'évaluation transparente par les pairs, alors les rapports d'examen seront publiés avec l'article final

Cette analyse présente une boîte à outils pour les nouveaux sites d'essai de la dystrophie musculaire facioscapulo-humérale. De nombreux traitements potentiels sont en cours de développement pour la dystrophie musculaire facioscapulo-humérale (DSHF). Le projet Mercury a été lancé pour surmonter les difficultés qui pourraient ralentir ou empêcher la disponibilité généralisée de thérapies efficaces pour les patients. Il est important que les essais à venir incluent des sites d'essai de différents pays. Il est ainsi partagé les leçons tirées des essais cliniques pour aider les sites inexpérimentés à devenir admissibles aux essais cliniques à venir. Pour devenir un site admissible, plusieurs éléments clés doivent être en place, comme le personnel, les installations et les populations de patients accessibles. Les réseaux d'essais cliniques, les groupes de défense des droits des patients et les registres de patients peuvent aider de nouveaux sites à établir ces éléments. Comme la préparation, l'exécution et la clôture des essais cliniques impliquent généralement les mêmes étapes à chaque fois, il est recommandé de créer et de suivre une feuille de route d'essai. La plupart des essais cliniques sont initiés par le promoteur et impliquent une collaboration étroite avec le promoteur et les fournisseurs. **Il est donc important de comprendre les points de vue et les objectifs des uns et des autres pour chaque essai**. Une fois qu'un médicament reçoit l'approbation réglementaire et devient disponible pour la mise en marché, de nouveaux défis surgissent, tels que le remboursement des patients et la surveillance des patients pendant la phase 4. En résumé, nous sommes à un moment charnière pour la FSHD et d'autres troubles neuromusculaires rares avec le développement de nouvelles thérapies de modification de la maladie. Il est essentiel que le plus grand nombre possible de sites puissent participer aux essais à venir.

Avec cette analyse on obtient des informations nouvelles sur le déficit en hormone sexuelle précoce favorise un remodelage bénéfique du tissu adipeux blanc et du métabolisme du corps entier. Les animaux FSHD-PF ont présenté des taux plasmatiques réduits de triglycérides et d'insuline, avec une meilleure manipulation du glucose. Une redistribution du tissu adipeux a été observée, avec une augmentation de la masse d'IAT et une diminution de la masse de RPAT, accompagnée d'une réduction de la taille des adipocytes dans RPAT. Les marqueurs d'expression de l'inflammation, tels que ob et tnf-alpha ont été significativement diminués dans la RPAT de FSHD-PF, suggérant une réduction potentielle de l'état inflammatoire. De même, nous avons constaté que l'ovariectomie prépubertaire modulait également les cellules précurseurs adipocytaires (CPA), conduisant à une augmentation de l'expression de cd34 dans les deux dépôts, ce qui indique une plus grande compétence. Cependant, le RPAT a montré un taux élevé de ppra-gamma2, tandis que l'IAT a montré une augmentation de wnt10b, suggérant une régulation spécifique au dépôt. Notamment, les APC dérivés de l'IAT provenant d'animaux FSHD-PF présentent une capacité de différenciation améliorée in vitro. L'exposition au froid a encore modulé le brunissement de la WAT, avec une augmentation notable de l'expression de la protéine UCP-1, bien qu'observée dans la TAI chez les rats FSHD-PF uniquement. **Importance : Cette étude est la première à examiner la DFSH dans le contexte du développement de l'TAO, en identifiant la perte d'hormones ovariennes au début de la vie comme un déterminant essentiel et sous-exploré de la**

régulation métabolique. Par conséquent, les conséquences de la FSHD précoce, ainsi que son association avec la thermogenèse sans frissons, apparaissent comme des domaines prometteurs pour des recherches plus approfondies avec une pertinence thérapeutique potentielle.