



**HAL**  
open science

# État des lieux de la dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD) de l'adulte et de l'enfant

Edrian Chevalier–Detour

► **To cite this version:**

Edrian Chevalier–Detour. État des lieux de la dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD) de l'adulte et de l'enfant. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03186805

**HAL Id: dumas-03186805**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03186805>**

Submitted on 31 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE  
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 30 MARS 2021

PAR

**Monsieur EDRIAN CHEVALIER - - DETOUR**

Né le 23 janvier 1993 à Tours

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

## **ÉTAT DES LIEUX DE LA DYSTROPHIE FACIO- SCAPULO-HUMÉRALE (FSHD) DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT**

JURY :

Présidente : Docteur Carole DI GIORGIO, maître de conférences, Laboratoire de  
Parasitologie, Faculté de Pharmacie, Marseille

Directrice : Docteur Véronique ANDRIEU, maître de conférences, Laboratoire de Pharmacie  
Galénique, Biopharmacie et Cosmétologie, Faculté de Pharmacie, Marseille

Membre du jury : Docteur Julien FROMONOT, maître de conférences des universités –  
Praticien Hospitalier



*« L'UNIVERSITÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX  
OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES. CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES  
COMME PROPRES À LEURS AUTEURS »*



## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

# **REMERCIEMENTS**

**A mon équipe de thèse,**

J'aimerais tout d'abord remercier mon jury de thèse qui m'a permis de concrétiser ce formidable projet : devenir Docteur en pharmacie. Trouvez dans ces quelques lignes, toute ma reconnaissance, ma gratitude et mon respect.

**A ma présidente, Madame Carole DI GIORGIO,** maître de conférences en Parasitologie à la faculté de pharmacie de Marseille,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être ma présidente de jury, d'avoir pris sur votre temps pour m'assister et m'aiguiller tout au long de la rédaction de ce travail. Je vous remercie pour votre patience et votre bienveillance qui ont été plus qu'appréciées. Plus largement, je tenais à vous remercier pour votre implication au sein de notre faculté de pharmacie de Marseille, pour vos enseignements et engagements. La qualité des étudiants vous incombe.

**A ma directrice, Madame Véronique ANDRIEU,** maître de conférences en pharmacie galénique industrielle à la faculté de pharmacie de Marseille,

J'aimerais vous remercier d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, de m'avoir conseillé pour qu'enfin je puisse me présenter dans l'industrie pharmaceutique en tant que Docteur en pharmacie. J'aimerais prendre le temps de vous exprimer ma gratitude quant à la qualité de notre formation universitaire en filière industrie. Votre implication dans la transmission force le respect et l'admiration.

**A Monsieur Julien FROMONOT,** maître de conférences des universités et praticien hospitalier,

Je vous remercie de faire partie de mon jury, de vous être intéressé à mon travail qui n'était pas des plus simples. Votre gentillesse, votre réactivité et votre accessibilité m'impressionnent.

Ceci est valable pour notre collaboration d'aujourd'hui mais également d'hier, lors de mon passage au sein de votre équipe.

**A ma famille, mes proches qui ont œuvré dans l'ombre,**

Je vous remercie pour votre soutien sans faille ainsi que votre patience. Oui, je vous l'accorde j'en aurais mis du temps pour terminer mes études. Merci d'être là sans condition, de ne porter que des regards bienveillants à mon égard. Ce fut difficile, plein de rebondissements mais je vois le bout du tunnel et la lumière qui va avec. Vous avez toujours cru en moi, vous m'avez toujours soutenu, vous êtes mes confidents, mes coachs de vie. J'aimerais vous exprimer toute ma gratitude, ma reconnaissance et mon amour. Je vous dédie cette thèse.

**A Mum,**

Merci d'avoir pris le temps de relire mon travail (même les références), d'être disponible à tout moment du jour et de la nuit et de m'avoir aidé à chacune des étapes de ma vie et de la réalisation de cette thèse. Rien ne serait pareil sans toi.

**A Cathy et papa,**

Merci à vous d'avoir également pris du temps pour relire mon travail et de m'avoir poussé à aller jusqu'au bout et à terminer ma thèse. Être pharmacien c'est bien, être docteur en pharmacie c'est mieux et c'est en partie grâce à vous.

**A mon bro Mimi,**

Je t'ai vu te transformer pour devenir l'homme incroyable que tu es aujourd'hui. Je suis content que tu sois comme tu es. Je te remercie pour ton soutien et ton écoute. « C'est pas évident »

Un grand merci à tous mes proches qui sont passés sur mon chemin à un moment ou à un autre, de près ou de loin, qui m'ont apporté le soutien nécessaire à l'aboutissement de ce projet et qui ont fait le moi d'aujourd'hui. Sans eux, rien n'aurait pu être possible. Les plantes ont l'eau, moi je vous ai.

**A mes amis de Nice,**

Merci à Cha, Mathieu, Tom, Vincent et Romain. Presque 10 ans et toujours là. J'ai envie de vous dire : « on se donne rendez-vous dans 10 ans ». Je n'ai aucun doute que l'on pourra encore écrire des pages sur nos aventures.

**A mes amis de la Degling,**

Impossible de vous oublier et un grand merci à tous les membres. Incroyable, comment en si peu de temps des personnes peuvent entrer dans une vie et ne pas la quitter. Je me souviendrai de cette dernière année de master à Paris. Plus que des amis, « c'est la famille ».

**A Marina,**

Thank you very much to you Michelle, you are very special to me, that's for sure. Not many people could have impacted my life the way you did.

**A la team J&J,**

J'aimerais remercier Léa ma manager même si elle n'a jamais voulu accepter ce titre, Tatiana et Nidhal mon co-stagiaire. La belle époque, Berlin calling.

**A mes amis pharmaciens,**

Merci enfin à mes amis de la faculté de pharmacie de Marseille pour tous les bons moments, les soirées et autres TP endiablés que l'on a passés. Merci à Jérémy, Alex, Remi, Robin mon binôme, Set en espérant ne pas en avoir oubliés.

**ADMINISTRATION :**

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT

Chargés de Mission : Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE,  
Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE

Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE

Doyens honoraires : M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE

Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, Philippe  
CHARPIOT

Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M.  
Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain  
DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice  
LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean- Claude SARI

Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL

Chef de Cabinet : Mme Aurélie BELENGUER

Responsable de la Scolarité : Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT

M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE,  
PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI

Mme Odile RIMET-GASPARINI

Mme Pascale BARBIER

M. François DEVRED

Mme Manon CARRE

M. Gilles BREUZARD

Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA

Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE,  
PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Pascal PRINDERRE

M. Emmanuel CAUTURE

Mme Véronique ANDRIEU

Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET  
BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE,  
E-SANTE

M. Jérémy MAGALON

Mme Carole SIANI

**ENSEIGNANTS CONTRACTUELS**

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

**PROFESSEURS**

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

**MAITRE DE CONFERENCES**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE      Mme Anne-Claire DUCHEZ  
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE      Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE      M. Maxime LOYENS

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION      Mme Catherine BADENS  
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES      M. David BERGE-LEFRANC  
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE      M. Pascal RATHELOT  
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE      M. Maxime CROZET  
M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME  
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE      Mme Evelyne OLLIVIER

## MAITRE DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE      Mme Anne FAVEL  
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT  
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION      Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD  
Mme Camille DESGROUAS  
M. Charles DESMARCHELIER  
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES      M. Pierre REBOUILLON  
CHIMIE THERAPEUTIQUE      Mme Sandrine ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS



CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE  
HYDROLOGIE

M. Marc MONTANA  
Mme Manon ROCHE  
Mme Fanny MATHIAS  
M. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS

PHARMACOGNOSIE,  
ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Cédric SPITZ  
M. Sébastien REDON  
M. Riad ELIAS  
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET  
NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES  
RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

GESTION PHARMACEUTIQUE,

Mme Félicia FERRERA

PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE

PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET

COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A

L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET  
NUTRITION

M. Mathieu CERINO

**ATER**

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES  
RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIES

M. Dujé BURIC

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE

M. Stéphane HONORÉ

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Bruno LACARELLE

Mme Frédérique GRIMALDI

M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE

Mme Ahlem BOUHLEL

M. Philippe GARRIGUE

PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane LORTET

Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET

Mme Raphaëlle FANCIULLINO

PHARMACOCINETIQUE

Mme Florence GATTACECCA

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE

M. Pierre-Henri VILLARD

CLINIQUE

Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE

Mme Anaïs MOYON

PHARMACIE CLINIQUE

M. Florian CORREARD

**ATER**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE

Mme Anne RODALLEC

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien - Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020



I.4.2.1.2.2. Prolifération, détermination et différenciation des myoblastes.....	21
I.4.2.1.3. Les différentes phases de la myogenèse prénatale.....	22
I.4.2.1.3.1. Primaire.....	22
I.4.2.1.3.2. Secondaire.....	22
I.4.2.2. Régénération du muscle strié squelettique.....	23
I.4.2.2.1. Cellules satellites, acteurs majeurs de la régénération musculaire.....	23
I.4.2.2.1.1. Généralités.....	23
I.4.2.2.1.2. Marqueurs moléculaires.....	23
I.4.2.2.1.3. Autorenewement.....	24
I.4.2.2.1.4. Rôle dans la croissance et la régénération musculaire.....	24
I.4.2.2.2. Couplage myogenèse et angiogenèse.....	26
I.4.2.2.3. Liens entre cellules satellites et maladies neuromusculaires.....	26
I.4.3. Contraction des fibres musculaires striées squelettiques.....	27
I.4.3.1. Mécanisme de la contraction.....	27
I.4.3.1.1. Stimulation motrice.....	27
I.4.3.1.2. Théorie des filaments glissants dite théorie de Huxley...	28
I.4.3.1.3. Fin de la contraction, le relâchement.....	29
I.4.3.2. Production d'énergie.....	30
I.4.3.2.1. Généralités sur l'ATP.....	30
I.4.3.2.2. Système ATP - Créatine phosphate ou voie anaérobie alactique.....	31
I.4.3.2.3. Glycolyse anaérobie lactique.....	32
I.4.3.2.4. Système aérobie.....	34
I.4.4. Les principaux muscles striés squelettiques.....	37
I.4.4.1. Muscles de la tête.....	37
I.4.4.2. Muscles du cou et de la colonne vertébrale.....	38
I.4.4.3. Muscles des membres supérieurs.....	39
I.4.4.4. Muscles des membres inférieurs.....	41
I.4.4.5. Muscles du thorax et de l'abdomen.....	43

II.	<u>Rappels sur les maladies neuromusculaires (MNM)</u> .....	44
	II.1. Définition.....	44
	II.2. Epidémiologie.....	45
	II.3. Diagnostic.....	46
	II.4. Les différents types de maladies neuromusculaires.....	47
	II.4.1. MNM primitives.....	47
	II.4.1.1. Amyotrophies musculaires spinales.....	47
	II.4.1.2. Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices.....	48
	II.4.1.3. Myasthénies.....	48
	II.4.1.3.1. Syndromes myasthéniques congénitaux.....	48
	II.4.1.3.2. Myasthénie Gravis auto-immune.....	49
	II.4.1.3.3. Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.....	49
	II.4.1.4. Myopathies d'origine génétique.....	50
	II.4.1.4.1. Myopathies métaboliques.....	50
	II.4.1.4.2. Dystrophies musculaires.....	52
	II.4.1.4.2.1. Congénitales.....	52
	II.4.1.4.2.2. Progressives.....	53
	II.4.1.4.3. Myopathies distales.....	55
	II.4.1.4.4. Myopathies myofibrillaires.....	55
	II.4.1.4.5. Myopathies congénitales.....	56
	II.4.1.5. Myopathies inflammatoires primitives ou idiopathiques.....	57
	II.4.1.6. Canalopathies musculaires.....	58
	II.4.1.6.1. Paralysies périodiques.....	58
	II.4.1.6.2. Syndromes myotoniques non dystrophiques.....	59
	II.4.2. MNM secondaires.....	59
	II.4.2.1. Myopathies infectieuses.....	59
	II.4.2.2. Myopathies toxiques et iatrogènes.....	60
	II.4.2.3. Myopathies endocriniennes.....	61
	<b><u>La Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD) ou maladie de Landouzy-Dejerine..</u></b>	<b>63</b>
I.	<u>Généralités</u> .....	63
	I.1. Définition.....	63
	I.2. Histoire de la FSHD.....	64
II.	<u>Epidémiologie</u> .....	64

III.	<u>Etiologie</u> .....	65
	III.1. Aspects génomiques.....	65
	III.1.1. Le motif D4Z4 impliqué.....	65
	III.1.2. Complexité de la FSHD.....	67
	III.1.2.1. Homologie entre les chromosomes 4 et 10.....	68
	III.1.2.2. Les segments polymorphes 4qA et 4qB.....	68
	III.1.2.3. Patients mosaïques.....	69
	III.1.2.4. FSHD de type 2, maladie digénique.....	70
	III.1.2.5. Pénétrance incomplète.....	71
	III.2. Modifications épigénétiques.....	74
	III.2.1. Défaut de méthylation des régions D4Z4.....	74
	III.2.2. L'effet de position lié aux télomères.....	75
	III.2.3. Modification post-traductionnelle de la queue des histones.....	76
	III.3. Principaux gènes dérégulés.....	77
	III.3.1. DUX4.....	78
	III.3.1.1. Généralités.....	78
	III.3.1.2. Dérégulations génétiques liées à l'expression DUX4.....	79
	III.3.1.3. Expression toxique et FSHD.....	80
	III.3.2. Autres gènes potentiellement impliqués et localisés en 4q35.....	83
	III.3.2.1. FRG1.....	83
	III.3.2.2. FRG2.....	84
	III.3.2.3. ANT1.....	84
	III.3.2.4. FAT1.....	85
IV.	<u>Transmission</u> .....	86
	IV.1. Mode de transmission autosomique dominant.....	86
	IV.2. Néomutation ou mutation « de novo » .....	86
	IV.3. Mosaïcisme germinale.....	87
V.	<u>Description clinique et symptômes de la FSHD</u> .....	87
	V.1. Les atteintes musculaires.....	88
	V.1.1. Le visage.....	88
	V.1.2. Les bras et les épaules.....	89
	V.1.3. Les autres muscles atteints.....	90
	V.2. Les autres manifestations.....	91

V.2.1. Douleur et fatigue.....	91
V.2.2. Atteinte respiratoire.....	93
V.2.3. Atteinte cardiaque.....	94
V.2.4. Atteintes sensorielles.....	95
V.2.4.1. Atteinte de la vue.....	95
V.2.4.2. Atteinte de l'audition.....	96
V.3. Evolution et sévérité.....	96
V.4. La FSHD infantile.....	103
V.5. Facteurs aggravants.....	104
VI. <u>Le diagnostic</u> .....	105
VI.1. Examens pour confirmer ou infirmer le diagnostic de FSHD.....	105
VI.1.1. Examen clinique.....	105
VI.1.2. Exploration génétique.....	105
VI.1.2.1. Southern Blot, technique la plus utilisée.....	106
VI.1.2.2. Apports du peignage moléculaire.....	107
VI.1.2.3. Le challenge lié à la FSHD de type 2.....	108
VI.1.2.4. Récapitulatif des étapes du diagnostic.....	110
VI.1.3. Tests de diagnostic non indispensables.....	110
VI.1.3.1. Test sanguin ou recherche de bio marqueurs.....	111
VI.1.3.1.1. Rappels sur la créatine kinase (CK) .....	111
VI.1.3.1.2. Lien avec la FSHD.....	111
VI.1.3.2. Electromyographie ou EMG.....	112
VI.1.3.2.1. Définition.....	112
VI.1.3.2.2. Utilité chez les patients atteints de FSHD.....	113
VI.1.3.3. Biopsie du muscle.....	113
VI.1.3.4. Imagerie musculaire.....	113
VI.2. Confusion avec d'autres pathologies.....	114
VI.3. Evaluation du degré de sévérité.....	117
VI.3.1. Examen de la fonction oculaire.....	117
VI.3.2. Examen de la fonction cardiaque.....	117
VI.3.3. Examen de la fonction respiratoire.....	118
VI.3.3.1. La spirométrie.....	118
VI.3.3.2. Les gaz du sang.....	118



VI.3.4. Examen de la fonction locomotrice.....	119
VI.3.5. Examen de la fonction auditive.....	119
VI.3.5.1. Audiogramme.....	119
VI.3.5.2. Mesure des potentiels évoqués auditifs (PEA).....	120
VI.4. Diagnostic prénatal (DPN) et préimplantatoire (DPI).....	120
VI.5. Diagnostic pré-symptomatique.....	121
VII. <u>Traitements et prises en charge</u> .....	122
VII.1. Conséquences sur la qualité de vie.....	122
VII.2. Traitements symptomatiques.....	124
VII.2.1. Prise en charge des complications pulmonaires.....	124
VII.2.2. Prise en charge des complications cardiaques.....	125
VII.2.3. Prise en charge des complications oculaires.....	125
VII.2.4. Prise en charge de la perte d'audition.....	126
VII.2.5. Prise en charge de la douleur.....	127
VII.2.6. Prise en charge orthopédique.....	129
VII.2.6.1. Prise en charge kinésithérapique.....	129
VII.2.6.1.1. Les massages.....	129
VII.2.6.1.2. Les mobilisations passives et actives.....	131
VII.2.6.1.3. L'électrostimulation.....	132
VII.2.6.1.4. La balnéothérapie.....	132
VII.2.6.1.5. Alternance posturale et verticalisation.....	133
VII.2.6.1.6 Rééducation.....	133
VII.2.6.1.7. Cryothérapie.....	134
VII.2.6.2. L'appareillage.....	134
VII.2.6.3. Aides techniques.....	136
VII.2.6.4. Fixation chirurgicale scapulaire.....	136
VII.2.6.5. Autres interventions chirurgicales.....	140
VII.3. Activité physique.....	141
VII.4. Aides psychologiques.....	142
VII.5. Mesures hygiéno-diététiques.....	143
VII.6. Surveillance du patient.....	144
VII.6.1. De l'adulte.....	144
VII.6.2. De l'enfant.....	144

VII.7. Suivi pendant la grossesse.....	145
VII.8. Traitements pharmacologiques ayant montré des résultats positifs.....	146
VII.8.1. Les antioxydants.....	146
VII.8.2. Les agonistes $\beta_2$ adrénergiques.....	147
VII.9. Essais et thérapies pharmacologiques non concluants.....	147
VII.9.1. Le mono-hydrate de créatine.....	147
VII.9.2. Les inhibiteurs de la myostatine.....	148
VII.9.2.1. MYO-029.....	148
VII.9.2.2. L'ACE-083.....	148
VII.9.3. Les inhibiteurs calciques.....	149
VII.9.4. L'ATYR1940 (ou Resolaris <sup>TM</sup> ) .....	149
VII.9.5. Les corticostéroïdes.....	150
VII.9.6. Supplémentation en acide folique et en méthionine.....	150
VII.9.7. Supplémentation en flavonoïdes et en oméga 3.....	151
VII.10. Possibles approches thérapeutiques.....	151
VII.10.1. Répression épigénétique de D4Z4 et modulation des voies DUX4...	152
VII.10.1.1. Modulation de l'expression du gène SMCHD1.....	152
VII.10.1.2. Modulation des voies DUX4.....	153
VII.10.1.2.1. Le Losmapimod.....	153
VII.10.1.2.2. Inhibition des protéines à bromodomaine (BET).....	154
VII.10.1.2.3. NuRD et CAF1.....	154
VII.10.1.2.4. Inhibition de GSK3 $\beta$ .....	155
VII.10.1.2.5. Inhibition de la tyrosine kinase.....	155
VII.10.2. Déstabilisation de l'ARNm codant pour DUX4.....	156
VII.10.3. Thérapie cellulaire ou greffe de cellules souches.....	157
VII.10.4. La testostérone et l'hormone de croissance.....	159
VII.10.5. GBC0905.....	159
VII.10.6. Inhibition de p300/CBP.....	159
VII.11. Rôles du pharmacien dans la prise en charge des patients atteints de FSHD..	160
<b><u>Conclusion générale</u></b> .....	162
<b><u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u></b> .....	163

# ACRONYMES

ABP : Actin-binding protein

ACh : Acétylcholine

ADN : Acide désoxyribonucléique

adPEO : Autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia

AFM : Association française contre les myopathies

AGRN : Agrin

ANT 1 : Adenine nucleotide translocator 1

ARN : Acide ribonucléique

ATP : Adénosine triphosphate

ATPase : Adénosine triphosphatases

BCL2L11 : Bcl-2 pour B-cell lymphoma 2 -like protein 11

BET : Bromodomain and extra-terminal

BMP / TGF $\beta$  : Bone morphogenetic proteins / Transforming growth factor

BMP4 : Bone Morphogenic Proteins

BRD2 : Bromodomain-containing protein 2

BRD4 : Bromodomain-containing protein 4

CAF1 : Chromatin Assembly Factor 1

CBP ou CREBBP : Protéine de liaison CREB (C-AMP Response element-binding protein)

CCEF : Comprehensive Clinical Evaluation Form

CCVD : Canaux calciques voltage-dépendants

CD56 : Cluster of differentiation 56

ChAT : Choline acétyltransférase

CK : Créatine Kinase

COLQ : Collagenic tail of endplate acetylcholinesterase

CPC : Cancer à petites cellules

CpG : Cytosine phosphate guanine

CPK : Créatine Phospho Kinase

CPT : Capacité pulmonaire Totale

CPTII : Carnitine palmitoyltransferase II

CREB : C-AMP Response Element-Binding Protein ou CBP

CVF : Capacité vitale forcée  
DAP : 3,4-diaminopyridine phosphate  
DEFB103B : Defensin beta 103  
DMC : Dystrophie musculaire congénitale  
DMED : Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss  
DMOP : Dystrophie musculaire oculo-pharyngée  
DMPK : Dystrophy myotonic 1 protein kinase  
DPI : Diagnostic pré implantatoire  
DPN : Diagnostic pré-natal  
E1A : Adenovirus early region 1A  
EGR1 : Early growth response protein 1  
EIF2AK2 : Eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 2  
EIF4A3 : Eukaryotic initiation factor 4A-III  
EN : Echelle Numérique  
EVA : Echelle Visuelle Analogique  
EVS : Echelle Verbale Simple  
FAT1 : FAT Atypical cadherin 1  
FGF : Fibroblast growth factors  
FSHD : Dystrophie Facio Scapulo Humérale  
G1P : Glucose-1-phosphate  
GDF 8 : Grow differentiation factor 8  
GSK3  $\beta$  : Glycogen synthase kinase 3 bêta  
H3 : Histone 3  
H3K27 : Histone 3 Lysine 27  
H3K4 : Histone 3 Lysine 4  
H3K9 : Histone 3 Lysine 9  
H3K9 SUV39H1 : Histone 3 Lysine 9 N-methyltransferase Suppressor of Variegation 3-9  
Homolog 1  
HAD : Hospital Anxiety and Depression scale  
HARS : Histine aminoacyl ARNt synthétase  
HAS3 : Hyaluronan Synthase 3  
HAT : Histones acétyltransférases  
HDAC : Histones désacétylases

HERVL : Human endogenous retroviruse  
HIT : High intensity training  
HMGB 1 : High mobility group box 1  
HP1 : Hétérochromatine protéine 1  
HSATII : Human Satellite II  
IBM : Inclusion body myositis  
ICF : Immunodeficiency, Centromeric region instability, Facial anomalies  
IGF 1 : Insulin-like growth factor 1  
IMG : Interruption médicale de grossesse  
INQoL : Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire  
IVIG : Intravenous immunoglobulin  
KDM4E : Lysine Demethylase 4E  
LAMB2 : Laminin subunit beta 2  
LGMD : Limb-girdle muscular dystrophies  
LMNA : Lamin A/C  
MBD3L2 (Methyl-CpG Binding protein-like)  
MC : Myopathies congénitales  
MD : Myopathie distale  
MDC1A : Muscular Dystrophy congenital merosin-deficient, 1A  
MEB : muscle-eye-brain  
MeDIP : Methylated DNA Immunoprecipitation  
Mef 2 : Myocyte enhancer factor-2  
MELAS : Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes  
MERRF : Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers  
MNM : Maladies neuromusculaires  
Mrf 4 : Myogenic regulatory factor 4  
Myf 5 : Myogenic factor 5  
MYH7 : Myosin heavy chain 7  
MyoD : Myogenic differentiation factor  
NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide  
NADH : Hydrure de Nicotinamide Adénine Dinucléotide  
Nm : Nanomètre  
NMD : Nonsense-mediated decay  
NUMA : Nuclear Mitotic Apparatus

NuRD : Nucleosome Remodeling Deacetylase  
OA : Oligonucléotides antisens  
ORL : Oto-rhino-laryngologie  
P300 : Histone acétyltransférase p300 ou protéine de liaison à l'E1A pour adénovirus early protein 1A  
PABPN1 : poly(A) binding protein nuclear 1  
Pax 7 : protéine paired box 7  
Pb : Paire de bases  
PEA : Potentiels évoqués auditifs  
PI : Phosphate inorganique  
PITX1 : Paired like homeodomain 1  
PKC $\zeta$  : Protein kinase C zeta  
PMO : Oligonucléotides antisens phosphorodiamidate morpholinos  
POMGnT1 : Protein O-linked-mannose beta-1,2-N-acetylglucosaminyltransferase 1  
PROMM : Proximal myotonic myopathy  
Protéine WNT : Protéine Wingless (sans aile)  
QCD : Questionnaire concis sur les douleurs  
RAch : Acetylcholine-receptors  
RAGE : Receptor of advanced glycation endproducts  
RNASEL : Ribonuclease L  
RSMD1 : Rigid spine muscular dystrophy-1  
RYR1 : Ryanodine receptor 1  
SEPN1 : Gène codant pour la selenoprotéine N  
SERCA : Sarcoendoplasmic reticulum calcium transport ATPase  
SF-MPQ : Short Form McGill questionnaire  
SLC25A4, 5 et 6 : Solute Carrier Family 25 Member 4, 5 et 6  
SMC : Syndrome myasthénique congénital  
SMCHD1 : Structural Maintenance of Chromosomes flexible Hinge Domain containing protein 1  
SMN : Survival motor neuron  
SRP : Signal recognition particle  
STAT : Signal transducer and activator of transcription  
TGF : Transforming growth factor  
TIA 1 : Cytotoxic granule associated RNA binding protein

TM6 : Test de marche de 6 min  
TMM : Test musculaire manuel  
TN-C : Troponine C  
TN-I : Troponine I  
TN-T : Troponine T  
TPE : Telomere position effect  
TRIM43 (Tripartite motif-containing protein 43)  
UCMD : Ullrich congenital muscular dystrophy  
UPF1 : Up-Frameshift Suppressor 1  
VCAM : Vascular cell adhesion molecule  
VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde  
VHC : Virus de l'hépatite C  
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine  
VLCAD : Very long chain acyl-CoA deshydrogenase  
Wnt : Wingless-related integration site  
WWS : Walker-Warburg syndrome  
ZNF9 : Zinc finger protein 9 gene  
ZSCAN4 : Zinc finger and SCAN domain

# TABLE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Classification des muscles selon l'organisation des fibres musculaires.....	6
<b>Figure 2</b> : Structure du muscle squelettique.....	7
<b>Figure 3</b> : L'innervation motrice des muscles.....	10
<b>Figure 4</b> : Schéma d'un tendon et de ses annexes.....	12
<b>Figure 5</b> : Schéma d'une fibre musculaire.....	13
<b>Figure 6</b> : Schéma d'une myofibrille à l'état relâché et contracté.....	15
<b>Figure 7</b> : Molécule d'actine.....	16
<b>Figure 8</b> : Filament épais de myosine.....	17
<b>Figure 9</b> : Cycle de la contraction musculaire.....	29
<b>Figure 10</b> : Cycle de l'ATP.....	31
<b>Figure 11</b> : Métabolisme anaérobie alactique.....	32
<b>Figure 12</b> : La glycolyse.....	34
<b>Figure 13</b> : Le cycle de Krebs.....	35
<b>Figure 14</b> : Les différentes sources d'énergie du muscle selon la durée de l'effort (d'après Howald 1974) .....	36
<b>Figure 15</b> : Carte d'exclusion pour le locus de la FSDH.....	66
<b>Figure 16</b> : Répétitions des motifs D4Z4 chez les individus sains et atteints de FSHD.....	67
<b>Figure 17</b> : Organisation sur le chromosome A en région subtélomérique.....	69
<b>Figure 18</b> : Pénétrance de la FSHD 1 en fonction de la contraction D4Z4.....	73
<b>Figure 19</b> : Illustration de la transmission autosomique dominante.....	86
<b>Figure 20</b> : Principaux muscles touchés chez les patients atteints de FSHD.....	88
<b>Figure 21</b> : Représentation des atteintes musculaires du visage chez une patiente atteinte de FSHD.....	89
<b>Figure 22</b> : Photos d'un patient atteint de FSHD de face (à gauche) et de dos (à droite) montrant le décollement des scapulas.....	90
<b>Figure 23</b> : Photo d'un patient atteint de FSHD de profil (gauche) montrant une hyperlordose et une protubérance de l'abdomen.....	91



<b>Figure 24</b> : Enquête AFM (Association française contre les myopathies) : Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Enquête AFM. Premiers symptômes. Effectifs (n) et pourcentages (%) sur 270 personnes. Répondants : 269 / Réponses : 992 (plusieurs réponses possibles).....	98
<b>Figure 25</b> : Score de gravité de la FSHD.....	103
<b>Figure 26</b> : Schéma des profils obtenus en peignage moléculaire pour les régions subtélomériques des chromosomes 4q A et 8 et 10q A et B.....	108
<b>Figure 27</b> : Les différentes étapes du diagnostic de la FSHD.....	110
<b>Figure 28</b> : Massages faciaux et endo-buccaux.....	130
<b>Figure 29</b> : Homme de 30 ans atteint de FSHD avant et après une procédure de scapulopexie.....	139
<b>Figure 30</b> : Radiographie post opératoire d'un patient atteint de FSHD après une intervention de fusion scapulothoracique (avec arthrodèse).....	140
<b>Figure 31</b> : Schéma des grandes approches thérapeutiques ciblées envisageables dans la FSHD.....	152

## **Introduction**

Souvent mal connues, difficiles à diagnostiquer et peu documentées, les maladies rares ou maladies orphelines font pourtant partie intégrante de nos vies. On en dénombre environ 7 000 différentes à l'heure actuelle et chaque jour de nouvelles sont découvertes grâce à la persévérance des chercheuses et chercheurs à travers le monde. On considère en France qu'une pathologie est rare lorsqu'elle touche moins de 30 000 personnes, ce nombre est abaissé à 20 000 pour l'Union Européenne. Elles affectent la qualité de vie de plus de 3 millions de patients en France, correspondant à environ 4,5 % de la population, environ 25 millions en Europe.

Principalement d'origine génétique (80 % d'entre elles), elles sont généralement handicapantes, sévères et peuvent engager le pronostic vital dès l'enfance. Une maladie rare sur deux se développe chez l'enfant et on estime que 30 % de la mortalité infantile pourrait être liée à ces mêmes pathologies. Dans la moitié des cas, elles entraînent un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel. Plus grave, environ un patient sur dix peut perdre totalement son autonomie. Souvent chroniques, elles imposent un diagnostic précis et une prise en charge régulière pouvant être lourde non seulement pour le patient mais également pour les aidants. Malheureusement, peu de patients reçoivent encore aujourd'hui un tel diagnostic, un patient sur deux ne reçoit pas le bon diagnostic, celui-ci mettra en moyenne cinq ans à être posé chez un quart des patients et beaucoup de ces pathologies restent orphelines de traitement curatif. [1]

C'est dans ce contexte que l'on peut aisément énoncer qu'elles représentent un véritable enjeu de santé publique, aspect déjà pris en compte par les pouvoirs publics. La France est le premier pays d'Europe à s'être doté d'un premier Plan National de Santé Publique Maladies Rares (2004 – 2008) puis d'un deuxième (2011 – 2016) permettant des avancées significatives dans le diagnostic et la prise en charge de ces pathologies et qui travaille en ce moment à un troisième.

Il m'est apparu important, compte tenu des informations énoncées plus haut, de prendre le temps d'expliquer et de comprendre une pathologie certes peu connue mais qui représente l'une des pathologies génétiques les plus fréquentes en France, la Dystrophie Musculaire Facio-Scapulo-Humérale dite DMFSH ou communément appelée FSHD. C'est pourquoi dans cette thèse, nous allons dans une première partie faire des rappels essentiels concernant les maladies rares et leurs classifications ainsi que sur l'anatomie du muscle, aspect essentiel de la FSHD.

Dans une seconde partie, nous tenterons de définir la FSHD, son histoire, ses causes et facteurs en particulier ceux génétiques et épigénétiques, particulièrement importants dans cette pathologie.

Nous nous intéresserons par la suite aux signes cliniques et aux symptômes que la FSHD peut engendrer. Nous continuerons sur les possibilités de diagnostic puis sur les modalités de prise en charge ainsi que les traitements symptomatiques qui existent, les traitements curatifs étant pour le moment indisponibles. Le métier de pharmacien évoluant constamment, nous essayerons de discuter de son rôle dans le parcours de soin des patients atteints de FSHD.

## **Rappels sur le tissu musculaire et les maladies neuromusculaires (MNM)**

### **I. Généralités anatomiques et physiologiques du tissu musculaire**

#### **I.1. Généralités**

Les muscles, mot provenant du latin « musculus » signifiant petite souris, sont l'un des composants majeurs de l'appareil locomoteur. Le tissu musculaire constitue l'élément actif du mouvement le rendant possible grâce à plusieurs paramètres que sont la contractilité, excitabilité, l'élasticité ainsi que la tonicité. Outre cette fonction primordiale de mouvement réalisé via la production d'énergie, il assure différentes autres fonctions essentielles comme le maintien postural ou la fonction cardiaque par exemple. La fibre musculaire est considérée comme l'unité histo-physiologique du muscle. L'organisme humain est composé de trois types de tissus musculaires différents :

- Les **muscles lisses**, ne sont pas dépendants de la volonté. De couleur blanchâtre, ils constituent l'appareil musculaire des viscères. On les retrouve principalement dans les viscères du tube digestif, du système urinaire, du système respiratoire, de l'appareil reproducteur, de la peau et de l'appareil circulatoire. Leur contraction est lente et durable.
- Les **muscles squelettiques**, à l'inverse des muscles lisses, ces muscles sont striés, résultant de l'organisation des myofilaments. Ils représentent 43 % du poids du corps et sont responsables des mouvements volontaires en se contractant sous l'effet de la volonté. Ils sont localisés partout dans toutes les parties du corps humain. De couleur rouge, on n'en compte pas moins de 600 différents.

Ils assurent, sous le contrôle du système nerveux, la motricité (locomotion, mimique, maintien et changement de posture...). Leurs contractions, bien que dépendantes de la proportion de fibres de type rapide ou lent, seront plus rapides et plus puissantes que celles des muscles lisses. Leurs consommations énergétiques également plus importantes représentent 20 % du métabolisme de base. [2]

- Les **muscles mixtes**, qui ne peuvent être classés dans l'une ou l'autre catégorie précédemment détaillée au-dessus, ont comme particularité d'être des muscles striés dits « rouge » de contraction indépendante de notre volonté. Il en existe deux.

Le **muscle strié cardiaque ou myocarde** est un muscle creux. Il constitue le muscle du cœur. Il a comme fonction principale de propulser le sang dans les artères. Ses contractions sont rapides et rythmées.

Les **muscles de l'ouïe**, fonctionnent comme le myocarde sur le mode du réflexe. [3][4]

## I.2. Caractéristiques fonctionnelles

Différentes caractéristiques permettent aux muscles de pleinement remplir leurs fonctions. Nous pouvons en citer six distinctes :

- **L'excitabilité** : elle correspond à la faculté de percevoir un stimulus et d'y répondre. Dans le cas des muscles squelettiques, le stimulus est de nature chimique. En effet l'acétylcholine, libérée par la terminaison nerveuse motrice va engendrer une réponse de la fibre musculaire qui va produire et propager le long de sa membrane un courant électrique (potentiel d'action). Ce même courant électrique sera à l'origine de la contraction musculaire.
- **La contractilité** : c'est la capacité de se contracter avec force en présence de la stimulation appropriée. Cette propriété est spécifique du tissu musculaire. Il est à noter que contraction du muscle n'est pas forcément synonyme de raccourcissement. En effet, un allongement du muscle peut être observé malgré sa contraction si une force extérieure plus importante s'exerce sur lui.

- **L'extensibilité** : elle correspond à la faculté d'étirement. Lorsque les fibres musculaires sont totalement relâchées, on peut les étirer au-delà de la longueur de repos.
- **L'élasticité** : c'est une propriété physique du corps. Elle correspond à la capacité qu'ont les fibres musculaires de s'étirer sous l'influence d'une force et de reprendre leur longueur de repos après l'étirement. Elle va jouer un rôle d'amortisseur lors de variations brutales de la contraction.
- **La plasticité** : c'est la faculté du muscle à modifier sa structure selon le travail effectué. Selon l'utilisation ou le type d'entraînements, les muscles s'adapteront au type d'effort. Ainsi selon le type de sport, le sportif aura des muscles plus ou moins endurants ou résistants.
- **Le tonus musculaire** : même sans mouvement actif, le muscle conservera un état de tension.

[5][6][7][8]

### I.3. Fonctions principales

Quatre fonctions principales peuvent être attribuées aux muscles.

Comme énoncé précédemment, les muscles assurent la **réalisation des mouvements et le déplacement des substances organiques**. Les muscles striés squelettiques permettent, par la mobilisation du squelette, de se déplacer, de manipuler les objets ou d'interagir avec le monde qui nous entoure. L'expression de nos sentiments ainsi que celle de nos émotions découlent également de nos muscles. La contraction des muscles faciaux, par exemple, permettent les expressions du visage.

**Le maintien postural** fait partie des fonctions essentielles des muscles. Son contrôle est généralement un réflexe inconscient, les muscles qui l'assurent, dits « posturaux » réagissent bien à la volonté consciente. Leur action est quasi permanente et nous permet de rester debout ou de maintenir notre équilibre.

Les muscles permettent également de **stabiliser nos articulations** par le travail de traction qu'ils exercent respectivement sur les os. Leur rôle est d'autant plus important lorsque les articulations ne sont pas complémentaires (articulation de l'épaule par exemple).

Ils ont un rôle majeur dans la **thermorégulation corporelle**. Lorsque la température du corps humain est inférieure à la température normale, les muscles squelettiques par des

contractions rapides permettront le mécanisme de frisson. Ce mécanisme est particulièrement utile dans la lutte contre le froid. A l'inverse, ils engendrent des pertes d'énergie sous forme de chaleur lorsqu'ils se contractent.

D'autres fonctions peuvent être attribuées aux muscles. Ils ont un rôle de protection des organes internes les plus fragiles comme les viscères par exemple. Ils régissent via les valves le passage de substances, ils permettent la dilatation et la contraction des pupilles et composent les muscles arrecteurs des poils fixés aux follicules pileux. [5][6]

## **I.4. Tissu musculaire strié squelettique, principaux muscles atteints dans la FSHD**

### **I.4.1. Structure du muscle strié squelettique**

#### **I.4.1.1. Structure macroscopique et organisation anatomique**

On décrit au niveau du muscle deux parties bien distinctes :

- Un corps, appelé ventre, volumineux rouge et contractile constitué de fibres musculaires qui s'organisent en faisceaux.
- Deux extrémités plus étroites, blanches, parties tendineuses et résistantes.

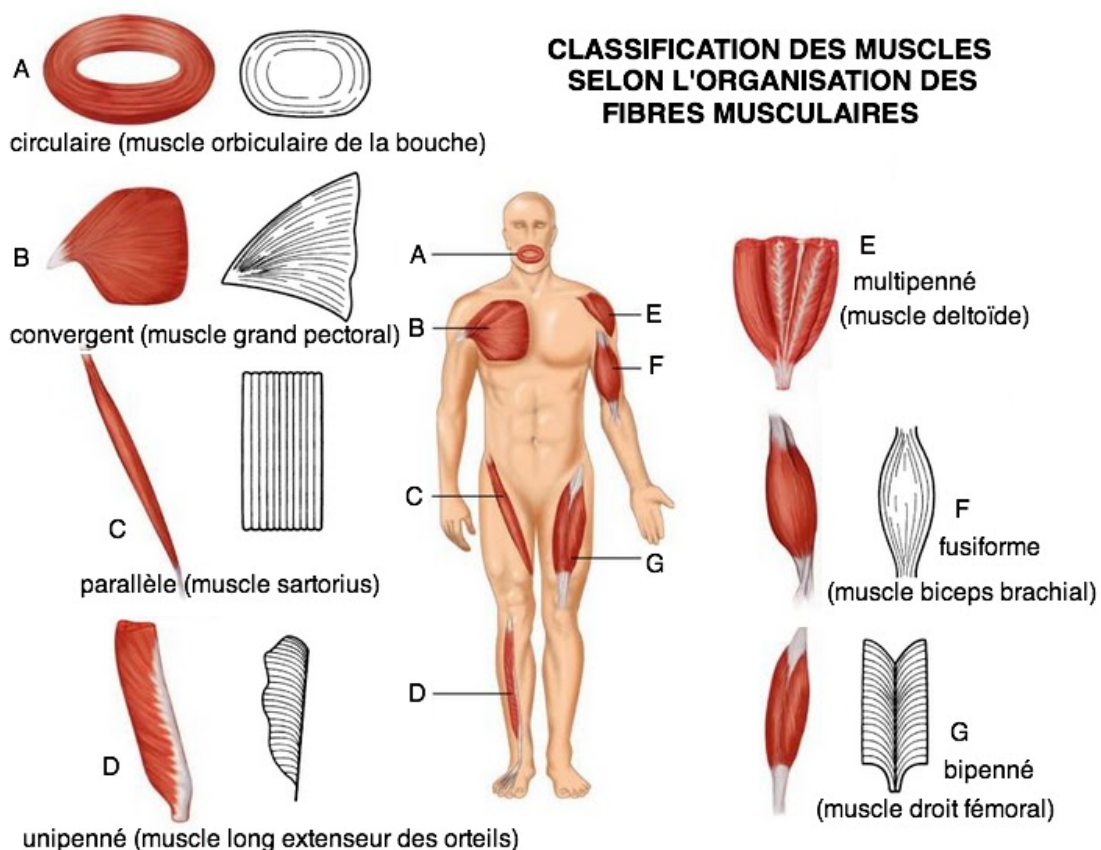
Selon certains paramètres comme la forme du ventre, leurs nombres, leurs organisations par exemple, différentes classifications des muscles striés squelettiques pourront exister.

Une première est basée sur des critères fonctionnels, comme le nombre d'articulations mobilisées, on parlera de muscle mono ou biarticulaire par exemple. Une autre classification peut se baser sur la morphologie du muscle. On parlera de muscle mono ou polygastrique lorsqu'il possède un ou plusieurs ventres. A titre d'exemple, le biceps est considéré comme un muscle bigastrique. Enfin, une dernière classification que nous allons détailler regroupe les muscles en fonction de leurs formes et de l'orientation des fibres qui les composent. (*Figure 1*)

- **Les muscles à faisceaux parallèles ou muscles fusiformes**, comme le biceps brachial par exemple, possèdent des fibres musculaires qui convergent vers le tendon parallèlement à son axe. Elles s'étendent sur toute la longueur du muscle. La force qu'elles exercent est orientée dans l'axe du tendon. Ce type de muscle favorise la vitesse de contraction.
- **Les muscles à faisceaux convergents**, citons le grand pectoral, leurs fibres musculaires partent de plusieurs points d'insertion et convergent pour rejoindre un seul tendon. L'orientation de la force produite par le muscle est la résultante

de l'action de ses différents faisceaux. Lors de la contraction des faisceaux de manière isolée, la direction de la force produite varie.

- **Les muscles à faisceaux pennés**, prenons comme exemple le vaste latéral, les fibres musculaires sont généralement courtes. Elles s'insèrent sur les expansions du tendon et sont orientées obliquement par rapport à son axe. L'angle formé entre les faisceaux et le tendon est appelé angle de pennation. C'est dans cette direction que la force est exercée par les fibres. Cette architecture favorise le développement de la force musculaire. Nous pourrions retrouver des muscles unipennés ou pennés, bipennés comme le muscle droit fémoral de la cuisse ou multipennés, le deltoïde moyen par exemple.
  - **Les muscles à faisceaux circulaires**, citons les muscles orbiculaires de la bouche. Dans ce cas les faisceaux exercent des forces orientées vers le centre de l'orifice.
- [3][4][8]



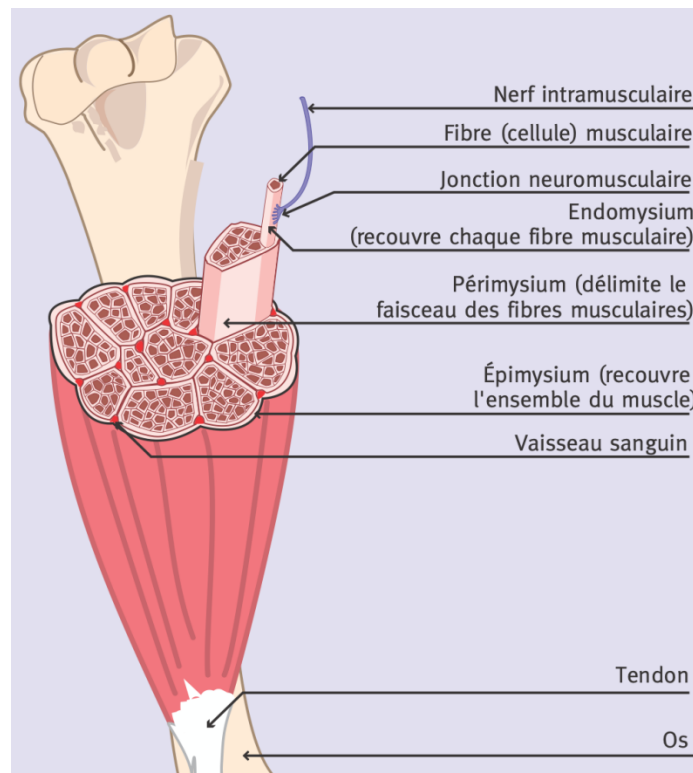
**Figure 1 :** Classification des muscles selon l'organisation des fibres musculaires  
 Consultable en ligne sur : <http://recap-ide.blogspot.com/2016/10/anatomie-systeme-locomoteur-myologie.html>

#### I.4.1.1.1. Gaine de tissu conjonctif

Les muscles squelettiques offrent une importante diversité structurale mais chacun d'entre eux sera composé selon un même schéma. Ils seront tous entourés de différentes couches de tissus conjonctifs rendant les cellules musculaires associées en faisceaux solidaires les uns avec les autres.

L'épimysium, couche de tissu conjonctif la plus externe, va entourer l'ensemble du muscle composé en faisceaux de fibres musculaires. Cette gaine conjonctive dense va délimiter le muscle et laisser pénétrer les différents vaisseaux sanguins et les nerfs. Elle va ancrer le tissu musculaire aux tendons à chaque extrémité et va lui offrir une protection contre la friction avec d'autres muscles ou os.

Le périmysium va assembler les fibres musculaires en faisceaux de fibres musculaires et chaque fibre musculaire sera séparée par une autre couche de tissu conjonctif, l'endomysium.  
[3][5][6][8][9]



**Figure 2 :** Structure du muscle squelettique

*Le muscle squelettique – Savoir et comprendre par l'association Française contre les myopathies*  
Consultable sur : [https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/le\\_muscle\\_squelettique\\_0306.pdf](https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/le_muscle_squelettique_0306.pdf)



#### **I.4.1.1.2. Vascularisation**

Le bon fonctionnement d'un muscle est intimement lié à sa vascularisation. Les muscles étant de « gros consommateurs d'énergie, » cette vascularisation se doit d'être efficace. Après avoir traversé l'épimysium, les vaisseaux sanguins (artérioles, veinules) qui assurent la vascularisation du muscle donnent naissance à un fin réseau de capillaires qui gagne le pérимysium puis l'endomysium pour vasculariser chaque fibre musculaire. Ce réseau est à mailles rectangulaires, sa densité est en fonction du type de fibre concernée. En moyenne on trouve entre quatre et six capillaires par fibre. On retrouvera une importante vascularisation pour les fibres musculaires de type I, une moyenne pour les fibres musculaires de type II a et une vascularisation faible pour les fibres musculaires de type II b (*abordé plus en détail dans la partie ii) Structure microscopique et fibre musculaire striée squelettique*). Plus la fibre musculaire aura une contraction lente plus la densité du réseau capillaire sera importante. A l'inverse, les fibres à contraction rapide soumises à un métabolisme anaérobie auront une densité de capillaires par mm<sup>2</sup> relativement faible.

Comme pour tous les autres organes, les artères vont fournir au tissu musculaire les nutriments et l'oxygène en quantité. A l'inverse, les veines vont débarrasser des muscles les déchets provenant du travail musculaire, tels que l'acide lactique provenant de la filière anaérobie lactique et le dioxyde de carbone qui provient du phénomène de ventilation. L'acide lactique, par exemple, en abaissant le pH musculaire, va perturber les réactions cellulaires de contraction musculaire et va provoquer l'apparition notamment de crampes et de douleurs musculaires durant l'effort pouvant contraindre le sportif à l'arrêt de l'exercice. Le massage et les exercices de type course favorisent le retour sanguin mais aussi le débit artériel qui peut être multiplié par cinquante.

Des vaisseaux lymphatiques sont également présents dans les muscles. Ils suivent les artères et les veines puis rejoignent les nœuds lymphatiques profonds. [3][5][6][8][9]

#### **I.4.1.1.3. Innervation**

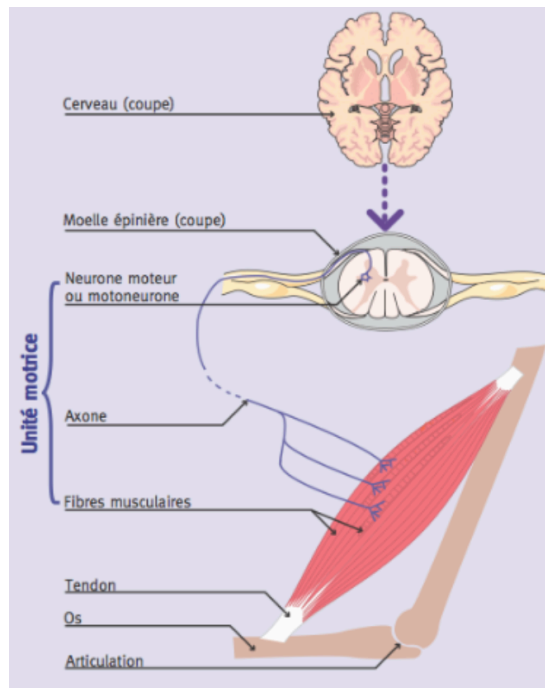
Les muscles sont également parcourus par des fibres nerveuses, chacune de leurs activités normales se fera en fonction du fonctionnement de l'innervation. Trois types bien distincts seront retrouvés au niveau du ventre.

La première est **l'innervation motrice**. Provenant du motoneurone alpha de la corne antérieure grise de la moelle (musculature du tronc et des membres) ou des noyaux moteurs des nerfs crâniens du tronc cérébral (musculature du cou et de la tête), elle transmet l'influx nerveux venant du système nerveux central aux fibres musculaires squelettiques par le biais d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine. À leur arrivée dans le muscle, leurs axones vont se ramifier pour établir des contacts synaptiques avec plusieurs fibres musculaires. Ces contacts synaptiques sont appelés plaques motrices ou jonction neuromusculaire. Il est à noter qu'une fibre musculaire sera innervée par un seul motoneurone alpha. L'ensemble constitué par un motoneurone alpha, son axone et les fibres musculaires qu'il innerve constitue une unité motrice (*détaillé dans la partie Structure microscopique et fibre musculaire striée squelettique – Unité motrice*)

Les muscles et les tendons ont leurs propres récepteurs sensoriels qui transforment un stimulus mécanique en un message nerveux électrique. **L'innervation sensitive** des muscles se fait via les fuseaux neuromusculaires, organes sensoriels encapsulés impliqués dans le réflexe mono-synaptique d'étirement et de régulation du tonus musculaire. Ils jouent un rôle important dans la proprioception statique ainsi que dans la kinesthésie. Ces fuseaux neuromusculaires seront sensibles aux variations aussi bien actives que passives de la longueur du muscle. Les informations de l'état de tension du muscle seront reçues par les fuseaux neuromusculaires et emprunteront les voies de la proprioception inconsciente, fibres myélinisées afférentes Ia et Ib. Elles seront ensuite transmises aux centres segmentaires (métamères de la moelle épinière) et aux centres supra-segmentaires (tronc cérébral, cervelet).

Au niveau des tendons, l'innervation sensitive est assurée par l'organe tendineux de Golgi, constitué de corpuscules fusiformes formés de tissu conjonctif. Situés à la jonction musculo tendineuse, ils seront sensibles à la tension du tendon.

Enfin **l'innervation dite vaso-motrice** est destinée au contrôle du tonus vasomoteur. Elle est donc destinée aux vaisseaux sanguins et sera réalisée via des fibres amyélinisées du système sympathique. [3][5][6][8][9]



**Figure 3 :** L'innervation motrice des muscles

Consultable en ligne sur : <https://www.institut-myologie.org/contrôle-de-l'activité-musculaire-par-le-système-nerveux/>

#### I.4.1.1.4. Attaches

Les muscles s'attachent à des os (ou à d'autres structures) en au moins deux endroits distincts. Lors de la contraction, l'os mobile comprenant l'insertion du muscle va se déplacer vers l'os dit fixe ou moins mobile comprenant l'origine du muscle. Les attaches musculaires au niveau distal ou proximal pourront être alors différentes, directes ou indirectes.

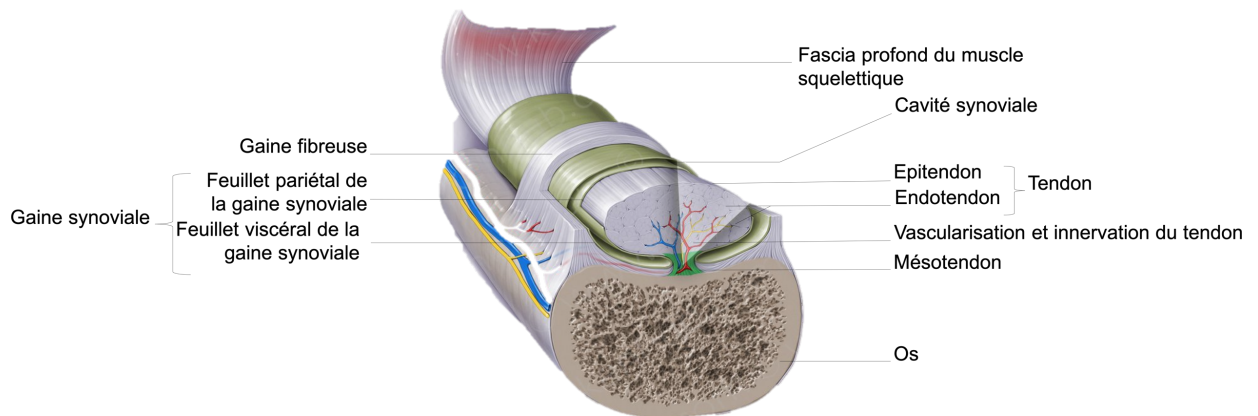
Dans les **attaches directes ou charnues**, l'épimysium du muscle est soudé au périoste d'un os ou au périchondre d'un cartilage. Dans les **attaches indirectes**, nous observons que les enveloppes de tissu conjonctif se joignent à un tendon cylindrique ou à une aponévrose plate et large. Le muscle se trouvera donc ancré à la gaine de tissu conjonctif de l'os ou du cartilage ou encore à un fascia d'un autre muscle.

Concernant la répartition des différentes attaches dans le corps, celles indirectes sont beaucoup plus répandues en raison de leur solidité. Les tendons étant dans leurs structures et leurs propriétés bien plus résistants que le tissu musculaire lui-même, il est donc plus avantageux que le muscle s'ancrer à un tendon plutôt que de s'ancrer directement sur l'os.  
[3][5][6]

#### I.4.1.1.5. Annexes

Les muscles nécessitent d'autres structures facilitant leurs actions.

- Le **fascia musculaire ou aponévrose** de couleur blanchâtre est une membrane fibro-élastique de tissu conjonctif dense qui englobe le muscle. En se prolongeant avec le périoste ou le périchondre, il permet de renforcer les insertions et donc d'améliorer l'efficacité de la contraction musculaire. Au contact avec l'épimysium il délimite les différentes loges musculaires.
- Le **septum intermusculaire** est une cloison conjonctive qui sépare les groupes musculaires.
- Les **membranes interosseuses** sont les septums tendus entre les os.
- La **bourse synoviale** est une poche constituée de tissu conjonctif rempli d'un liquide synovial ou synovie dont le but est de faciliter le glissement des organes comme les muscles ou les tendons par exemple auxquels elle est annexée.
- **Les gaines des tendons**, peuvent être de deux sortes différentes. Pour y voir un peu plus clair, le tendon est entouré d'une gaine synoviale et l'ensemble est plaqué contre l'os grâce à la gaine fibreuse. (*Figure 4*)
  - Les gaines fibreuses, en forme d'arc, sont fixées à l'os. Elles constituent avec l'os le conduit ostéofibreux, dans lequel le tendon, entouré de sa gaine synoviale, glisse.
  - Les gaines synoviales sont constituées de deux feuillets, délimitant une cavité virtuelle et facilitant le glissement du tendon dans le canal ostéofibreux. Le mésotendon lie le tendon à sa gaine synoviale à certains endroits. Il sert à porter au tendon les vaisseaux et les nerfs nécessaires à son fonctionnement.



**Figure 4** : Schéma d'un tendon et de ses annexes

Consultable en ligne sur : <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/carpal-tendinous-sheaths>

#### I.4.1.1.6. Composition chimique

Outre les 75 à 80 % d'eau qui constituent la masse des muscles, trois grandes catégories de protéines peuvent être décrites.

- La myoglobine, pigment donnant la couleur rouge aux muscles et permettant d'emmagasiner de l'O<sub>2</sub>
- La myosine, filament épais permettant la contraction
- L'actine, filament fin permettant également la contraction.

S'y ajoutent en quantité plus faible (autour de 5 %), des éléments minéraux comme le potassium, le zinc, le calcium, le sodium, des sels inorganiques, des phosphates, de l'urée ainsi que des enzymes.

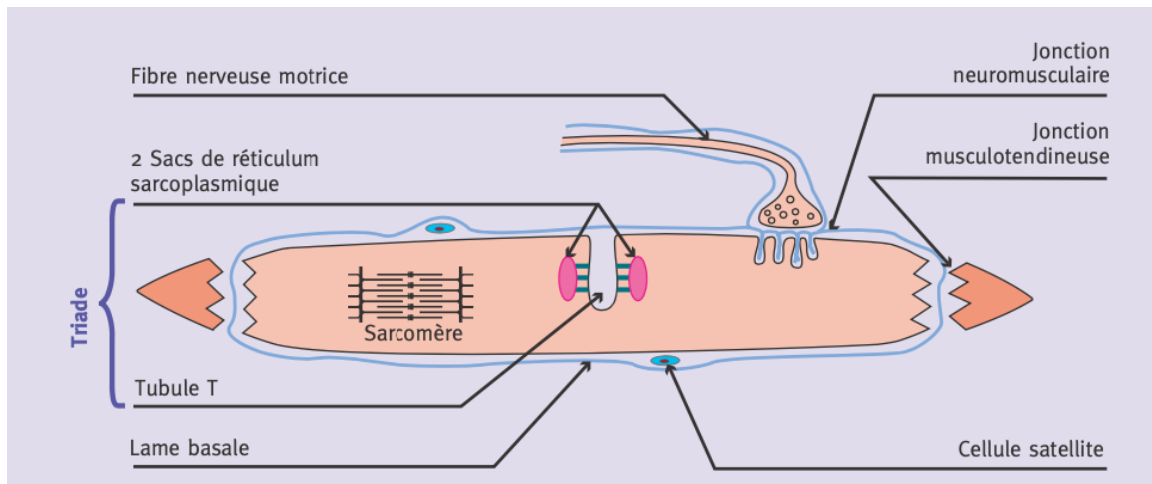
#### I.4.1.2. Structure microscopique et fibre musculaire striée squelettique

##### I.4.1.2.1. Organisation cellulaire

Le myocyte est la cellule de base du tissu musculaire. Elle est spécialisée dans la contraction, elle permet non seulement les mouvements volontaires mais également ceux involontaires. C'est une cellule longiligne qui comporte dans son cytoplasme ou sarcoplasme du matériel protéique filamentaire contractile dont la longueur peut atteindre plusieurs centimètres. Ce sont des cellules énormes, leur diamètre pouvant atteindre dix fois celui d'une

cellule normale habituellement entre 10 et 100  $\mu\text{m}$ . Ces cellules sont constituées de plusieurs éléments que nous allons détailler.

Contrairement aux autres cellules, la cellule musculaire est **plurinucléée**, résultant de la fusion de cellules à un seul noyau comme les myoblastes lors du développement embryonnaire ou les cellules satellites après la naissance. Ces noyaux sont disposés en périphérie de la cellule. [5][6]



**Figure 5 :** Schéma d'une fibre musculaire

Consultable en ligne sur : [https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/le\\_muscle\\_squelettique\\_0306.pdf](https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/le_muscle_squelettique_0306.pdf)

#### I.4.1.2.1.1. Le sarcolemme

La fibre musculaire est entourée d'une membrane appelée sarcolemme. Il présente de fines invaginations tubulaires, les tubules transverses ou tubules T réparties régulièrement le long de la fibre musculaire. Interconnectés au plus près des myofibrilles, ils permettent de transmettre rapidement les impulsions nerveuses reçues par le sarcolemme. Ils constituent également une voie d'échange pour les substances entrant et quittant la fibre musculaire.

Il présente aussi des protéines jouant un rôle important dans les relations entre le cytosquelette des cellules musculaires et la matrice extracellulaire. Nous citerons la dystrophine, intervenant dans les relations entre les myofilaments et un complexe glycoprotéique membranaire. La laminine fait le lien avec les éléments de la matrice extracellulaire et les complexes des dystroglycane et sarcoglycane. [6][10]

#### **I.4.1.2.1.2. Le sarcoplasme**

Le sarcoplasme est le cytoplasme de la cellule musculaire. Il contient tous les organites responsables de son fonctionnement comme par exemple les mitochondries appelées également sarcosomes assurant l'énergie sous forme d'ATP à la cellule ainsi que le réticulum endoplasmique lisse complexe dit réticulum sarcoplasmique.

Ce réticulum sarcoplasmique est particulièrement développé dans les cellules musculaires, il est le lieu de stockage du calcium, élément essentiel lors de la contraction. Son réseau de tubules enlace chaque myofibrille. La majorité de ces tubules parcourt la myofibrille longitudinalement et se joint entre elles au niveau de la strie H. Les citernes terminales forment des canaux plus grands transversaux à la jonction des stries A et I. A cette même jonction le sarcomère (chaîne d'unités contractiles répétitives) pénètre à l'intérieur de la cellule et forme le tubule transverse ou tubule T. L'ensemble forme ce que l'on appelle les triades c'est-à-dire une citerne terminale située à l'extrémité d'un sarcomère, tubule transverse et la citerne terminale du sarcomère adjacent. Ces triades sont situées au voisinage des stries Z. Cette entité structurelle et fonctionnelle permet le passage du signal nerveux ou potentiel d'action et la libération, à partir du réticulum sarcoplasmique, du calcium ionique lui-même lié à une protéine, la calséquestrine. Ceci correspond au couplage de l'excitation à la contraction.

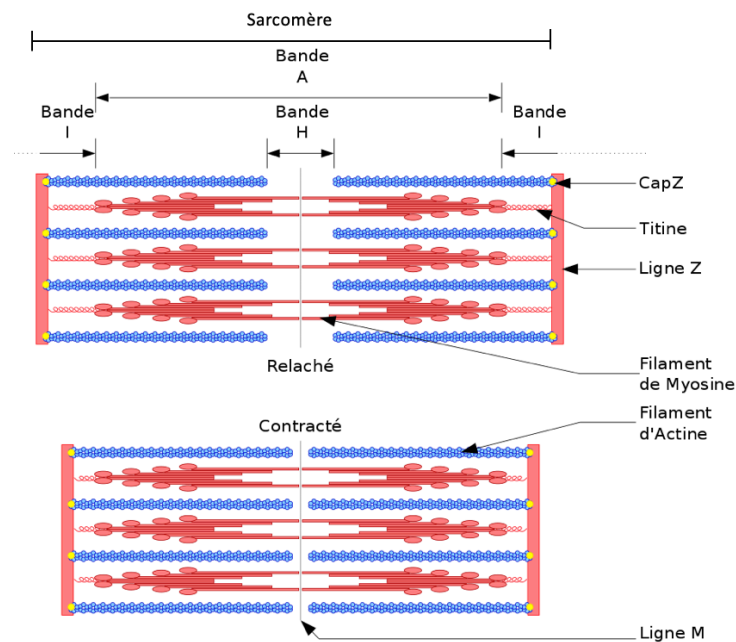
On y retrouvera des réserves beaucoup plus importantes de glycogène que dans les autres cellules de l'organisme ainsi que la myoglobine, protéine qui se lie à l'oxygène. C'est un pigment contenant du fer et qui constitue un réservoir d'oxygène. Les appareils de Golgi sont peu développés dans la cellule musculaire. [5][6]

#### **I.4.1.2.1.3. Organisation des myofibrilles**

Les myofibrilles d'un diamètre de 1 à 2  $\mu\text{m}$ , sont responsables de l'aspect strié de la cellule musculaire et constituent l'essentiel du cytosquelette musculaire. Ce sont les éléments contractiles des cellules musculaires. Chaque fibre peut en contenir plusieurs milliers. Elles sont composées d'une chaîne d'unités contractiles répétitives, les sarcomères, la plus petite unité de contraction du muscle.

On retrouve une alternance de bandes au niveau des myofibrilles, des bandes sombres ou bandes A coupées par la bande H elle-même séparée par la ligne M ainsi que des bandes I plus claires coupées transversalement par une ligne étroite et sombre, la ligne Z. Cette striation est due à la présence de myofilaments contractiles fins de 5 nm (constitués de protéines d'actine)

et des myofilaments épais de 16 nm (constitués de protéines de myosine). La bande I ne renferme que des filaments fins, à l'inverse, on ne retrouve que des filaments épais dans la bande H qui s'épaississent vers le milieu formant la ligne M. La bande A est formée par les deux sortes de filaments, un filament de myosine est alors entouré de six filaments d'actine. Une myofibrille est composée de 3 000 filaments d'actine et de 1 500 filaments de myosine. Le sarcomère compris entre 2 stries successives est composé des deux myofilaments.



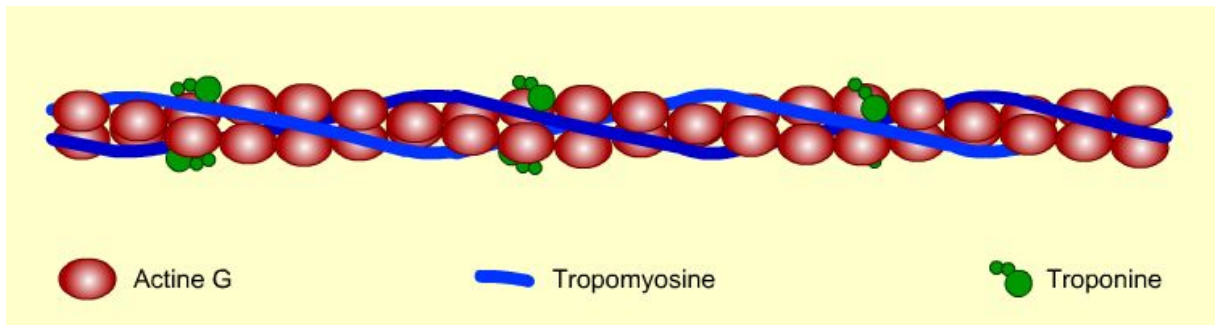
**Figure 6 :** Schéma d'une myofibrille à l'état relâché et contracté  
*Consultable en ligne sur : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Sarcomere\\_FR.svg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Sarcomere_FR.svg)*

**Les filaments fins** sont composés de plusieurs types de molécules d'actine G (globulaire). Ces molécules d'actine sont capables de se polymériser pour former des filaments d'actine F (filamenteuse). Deux filaments d'actine F vont s'enrouler l'un autour de l'autre pour former une double hélice. L'une des extrémités est fixée à la strie Z et l'autre s'étend au milieu des sarcomères entre les filaments de myosine. On y retrouve également des molécules de troponine et de tropomyosine. La tropomyosine, molécule filiforme, s'enroule autour du filament d'actine dans la gouttière formée par les deux filaments d'actine. C'est une protéine de régulation qui va masquer les sites de liaisons actifs entre la tête de myosine et l'actine. La troponine quant à elle est responsable de la régulation cytoplasmique de la contraction musculaire. Elle se fixe tous les 40 nm environ à la fois sur les filaments d'actine et de tropomyosine. Elle est constituée de trois peptides différents :

- La troponine T ou TN-T responsable de la fixation de la troponine sur la tropomyosine.



- La troponine I ou TN-I inhibe l'activité ATPasique (permettant la libération d'énergie) de la tête de myosine.
- La troponine C ou TN-C possède un site spécifique liant le calcium. Lorsque la TN-C est saturée en calcium, l'effet inhibiteur de la TN-I est levé.



**Figure 7 :** Molécule d'actine

Consultable en ligne sur : <http://muscles-et-entrainement.e-monsite.com/pages/contraction-musculaire/structure-des-filaments/structure-des-filaments-fins-et-epais.html>

**Les filaments épais** sont constitués par l'association de 200 à 300 molécules de myosine native disposées parallèlement les unes aux autres. Une molécule de myosine est composée de 1 800 acides aminés. Ces filaments épais sont allongés dans toute la longueur de la bande A entre les filaments fins issus des stries Z situées de part et d'autre de cette bande A. Ils possèdent deux chaînes lourdes et deux paires de chaînes légères. Chaque chaîne lourde est constituée d'une queue C-terminale allongée et fibrillaire en hélice alpha, d'une tête globulaire N-terminale appelée « tête de myosine », siège de l'activité ATPasique associée à deux chaînes légères et d'un domaine cervical déformable reliant les deux extrémités. C'est la mobilité de la tête de myosine qui permet sa fixation à l'actine lors de la contraction musculaire (*figure 8*). Les têtes lient ensemble les myofilaments épais et les fins formant ainsi les ponts d'union actine-myosine.

**Les protéines accessoires** sont essentielles au bon fonctionnement d'une myofibrille et participent pleinement au phénomène de contraction. Le fonctionnement du muscle squelettique dépend de l'alignement précis des myofilaments d'actine et myosine dans la myofibrille. Ceci est permis grâce à des protéines qui lient entre eux les myofilaments et leur confèrent l'élasticité nécessaire pour retrouver leur forme initiale après la contraction.

- Liée à la myosine, la titine (ou connectine) permet de stabiliser longitudinalement les filaments épais. Elle part de la strie Z et s'étend jusqu'à la ligne M. C'est une

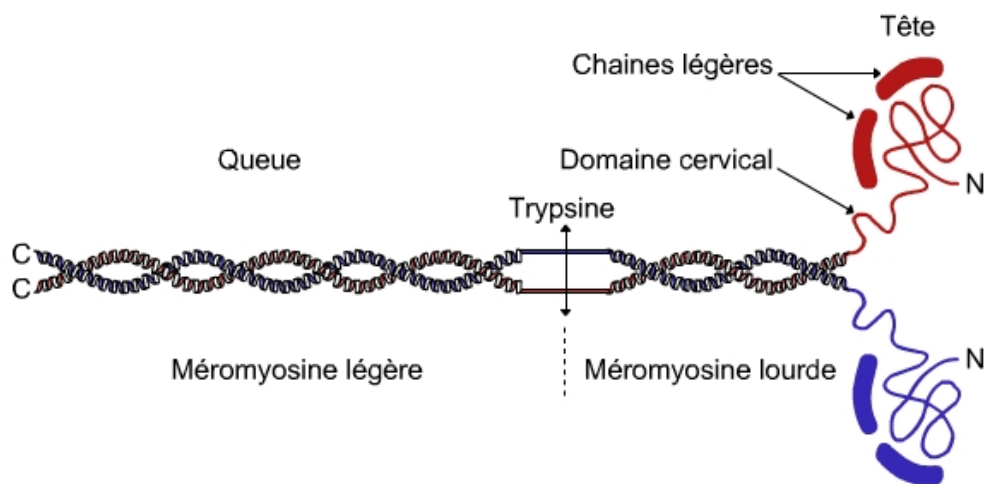
protéine élastique qui participe à l'assemblage du sarcomère et qui régule son élasticité.

- La nébuline, localisée dans la bande I, s'associe aux filaments d'actine afin de contrôler leur assemblage et réguler leur longueur. Cette protéine est considérée comme une « *actin-binding protein* » (ABP).

Les protéines de transmission (titine et nébuline) permettent le transfert des forces mécaniques à l'ensemble des éléments du muscle ainsi que le maintien de la structure hélicoïdale.

- La myoméline participe à l'organisation structurale du sarcomère et du fait de sa situation à l'organisation des filaments épais entre eux. Elle fixe la myosine dans la région de la strie M.
- La protéine C quant à elle constitue les filaments épais. Localisée dans la zone C de la bande A du sarcomère, elle permet l'assemblage des filaments épais par ses différentes interactions avec la myosine, l'actine et la titine.
- Enfin la desmine, localisée au niveau des stries Z lie entre elles les myofibrilles et à la membrane plasmique.

[6][9][11][12]



**Figure 8** : Filament épais de myosine

Consultable en ligne sur : <https://planet-vie.ens.fr/article/1887/contraction-musculaire>

#### I.4.1.2.2. Les différents types de fibres musculaires

Les fibres musculaires ne présentent pas toutes les mêmes caractéristiques biochimiques, histologiques, enzymologiques et physiologiques. Deux grands types de fibres sont identifiés,

les fibres dites lentes de type I et les fibres dites rapides de type II. Cette différenciation se fait via l'intensité de l'activité ATPasique des chaînes lourdes de myosine.

**Les fibres lentes de type I** sont de couleur rouge, elles contiennent énormément de myoglobine et de mitochondries et sont adaptées aux efforts aérobies. Les muscles qui en possèdent une majorité auront donc une couleur sombre rouge. Le réseau capillaire est dense avec de fortes quantités de glycogène et de triglycérides. Ces muscles se caractérisent par une faible fatigabilité et permettent de développer des contractions lentes et prolongées. On les retrouve principalement impliqués dans le maintien postural. Le métabolisme y est essentiellement oxydatif.

**Les fibres rapides de type II**, à l'inverse, possèdent un réseau capillaire et des mitochondries peu développées mais leur capacité de pompage du calcium est supérieure. Elles sont adaptées aux efforts anaérobies. Le glycogène y est également en quantité abondante mais les triglycérides y sont absents. Leur métabolisme est essentiellement de type glycolytique d'où l'absence de triglycéride car leur utilisation ne peut se faire que par des voies biochimiques oxydatives. La couleur des muscles en question sera blanche. Ils répondront de façon rapide en développant une tension importante mais sont rapidement fatigables. Les muscles ayant une majorité de fibre de type II seront principalement impliqués dans la réalisation de mouvements fin et précis. Deux sous-types de fibres sont identifiés :

- Les fibres de type IIb, appelées souvent fibres glycolytiques rapides. Elles représentent les fibres de type de II par excellence.
- Les fibres de type IIa possèdent une caractéristique intermédiaire entre les fibres de type I et les fibres IIb et sont appelées fibres glycolytiques lentes.

La répartition des différentes fibres musculaires confère aux muscles squelettiques une grande adaptabilité à la demande fonctionnelle. Selon le sport pratiqué un type de fibre sera principalement retrouvé. Chez un sportif qui pratique principalement des exercices de faible intensité et de longue durée dit d'aérobie ou d'endurance type course à pied, on observera une majorité de fibre de type I. [13]

### **I.4.1.2.3. Unité motrice**

Comme vu précédemment, l'unité motrice est composée d'un motoneurone alpha, de son axone et de fibres musculaires de mêmes propriétés qu'il innerve. Chaque fibre ne sera innervée que par un seul et unique neurone, en revanche, un neurone peut innerver plusieurs fibres musculaires. L'unité motrice correspond au plus petit élément contractile que le système nerveux peut mettre en jeu, c'est l'unité fonctionnelle du muscle. Lorsqu'un neurone moteur déclenche un potentiel d'action, toutes les fibres musculaires qu'il innerve se contractent. Selon le type de muscle, la quantité d'unités motrices pourra varier allant de quelques-uns à deux mille. Cela dépendra de la taille et de la finesse d'action du muscle. Plus le mouvement est fin, moins le nombre de fibres musculaires par unité motrice est élevé. La proportion du type de fibre musculaire est un élément à prendre en compte, l'unité motrice est considérée comme rapide si elle contient une majorité de fibre de type II, à l'inverse, elle sera lente si elle contient une majorité de fibre de type I. Il en résulte une différence de taille du motoneurone, les unités motrices rapides seront à gros motoneurone, les lentes à motoneurone de taille plus petite à conduction lente. [6][13]

## **I.4.2. Développement embryonnaire et régénération musculaire**

### **I.4.2.1. Myogenèse prénatale**

#### **I.4.2.1.1. Origine somitique des muscles**

L'ensemble de la musculature du corps et des membres dérive des somites, structures embryonnaires segmentées émanant du mésoderme présomitique. Ces structures embryonnaires transitoires se différencient en de nombreux dérivés dont les muscles du tronc et des membres, mais également le derme du dos, les os et le cartilage du squelette axial, ainsi que certains endothéliums, notamment celui de l'aorte dorsale. Chaque somite se compose d'un sclérotome ventral, à l'origine du squelette axial, et d'un dermomyotome épithélial dorsal à l'origine du derme (peau) et des muscles. D'apparition initialement périphérique, les cellules myogéniques caractérisées par leurs facteurs myogéniques, vont progressivement migrer entre le dermomyotome et le sclérotome. Ceci va permettre la formation du myotome primaire, considéré comme le premier muscle squelettique du corps. Il est formé de myoblastes en différenciation et de fibres musculaires différenciées. [14][15]

Il existe quatre facteurs myogéniques différents présents exclusivement dans les cellules musculaires : MyoD, myogénine, MRF4 et Myf5 ces deux derniers arrivant à un stade plus tardif du développement. Ils contrôlent et régulent à différentes étapes du développement la différenciation des lignées de progénitrices des muscles et le phénotype du muscle. [16][17] Chez les vertébrés, le développement de la musculature ne se fait pas d'une seule traite mais se fait de manière successive par vagues de cellules musculaires. On distinguera selon la période les cellules musculaires embryonnaires, fœtales ou adultes. [18]

#### **I.4.2.1.2. Myogenèse et expression des facteurs myogéniques**

##### **I.4.2.1.2.1. Facteurs intervenants dans la différenciation des somites**

Initialement les somites sont multipotentes, c'est-à-dire qu'elles peuvent s'engager dans la lignée du sclérotome au niveau ventral ou du dermomyotome au niveau dorsal précurseur du myotome (muscle strié) et du dermatome (derme et tissu sous cutané). Les signaux qui induisent la différenciation des somites naïfs en dérivés somitiques définitifs (sclérotome, dermatome et myotome) sont multiples. Ils proviennent des structures adjacentes notamment de la notochorde, du tube neural ou encore de l'épiderme et c'est en fonction de ces facteurs que les somites entreront préférentiellement dans une voie plutôt que dans une autre. Le facteur provenant de la notochorde et de la plaque du plancher du tube neural (Sonic Hedgehog) va induire la différenciation du sclérotome.

Concernant les régions à la source des muscles, deux parties se différencient. L'une correspondant à la région dorsomédiale du somite ; elle est induite par les protéines de type WNT (« *Wingless* ») sécrétée par le tube neural. L'autre dans la région ventrolatérale est induite en majorité par la combinaison de BMP4 (« *Bone Morphogenic Proteins* ») et de FGF (« *fibroblast growth factors* »). La neutrophine 3 sécrétée par la partie dorsale du tube neural joue également un rôle dans la différenciation d'une partie des somites, menant ainsi au futur derme. D'autres signaux jouent un rôle majeur, notamment les protéines Pax qui ont été mises en évidence dans l'identification des progéniteurs des différents types cellulaires. En effet les gènes Pax 3 et Pax 7 sont exprimés dans le dermomyotome, alors que les gènes Pax 1 et Pax 9 sont exprimés dans le sclérotome. Certaines données montrent que l'expression de Pax 3 par exemple est requise pour une délamination et une migration correcte du pool de cellules précurseurs du dermomyotome. Son absence ou sa mutation peut avoir de graves conséquences

sur la migration cellulaire et la formation de certaines parties du corps. D'autres facteurs ont également été retrouvés : Lbx1 et Mox2. [19][20][21][22][23]

#### **I.4.2.1.2.2. Prolifération, détermination et différenciation des myoblastes**

Sous l'action de certains signaux énoncés précédemment, les somites entreront dans différentes lignées cellulaires. Une fois engagées dans le programme myogénique, les cellules musculaires issues des somites sont appelées myoblastes. Ces derniers doivent dans un premier temps proliférer pour obtenir un nombre suffisant de myoblastes et par la suite se différencier. Plusieurs gènes vont contrôler l'entrée des cellules vers ce lignage musculaire ; l'un des plus précoces est le gène Pax 3. Au moment de la segmentation ce gène est exprimé dans toutes les structures somitiques mais il va se limiter au dermomyotome. La deuxième catégorie de gènes activés dans les dérivés musculaires du somite correspond aux facteurs myogéniques MyoD et Myf 5. Ils sont essentiels dans la détermination myoblastique. L'expression de ces gènes dans les cellules somitiques correspond à un engagement définitif dans la voie de la différenciation musculaire. En cas d'absence, elles ne peuvent pas s'engager vers le lignage musculaire. [24] Ces facteurs peuvent d'ailleurs mettre en route le programme de différenciation musculaire lorsqu'ils sont transfectés. [25] Faisant suite à la détermination et à la prolifération, des mécanismes inhibiteurs sont mis en place permettant de les sortir du cycle cellulaire et d'initier la différenciation (myostatine ou signalisation de la voie Notch par exemple). Plus tardivement, ce sont d'autres facteurs comme la myogénine, MyoD, Mrf 4 et Mef 2 qui vont permettre l'activation de la différenciation et l'acquisition de caractéristiques structurelles et fonctionnelles retrouvées dans les futures cellules musculaires (créatine Kinase, desmine ou encore myosine). Progressivement les myoblastes vont acquérir certains mécanismes comme celui d'attraction, d'adhésion ou encore la capacité de fusion de leurs membranes. Ces processus sont également régulés, à de multiples étapes, par des molécules de signalisation extracellulaires, notamment des facteurs diffusibles, des composants de la matrice extracellulaire et des facteurs intervenant dans le contact entre les cellules. Les myoblastes vont enfin fusionner entre eux par milliers formant ainsi des myotubes. Ces myotubes sont des fibres musculaires encore immatures et devront subir différentes étapes de maturation pour permettre leur bon fonctionnement : formation de l'appareil contractile (agencement entre les réseaux d'actine et de myosine à la base des sarcomères) ou encore mise en place du réseau de réticulum sarcoplasmique (réserves calciques). Les noyaux des myotubes initialement au centre vont

progressivement être repoussés vers la périphérie pour donner des fibres musculaires matures. [21][26][27]

#### **I.4.2.1.3. Les différentes phases de la myogenèse prénatale**

Au cours du développement embryonnaire, ce sont des vagues successives correspondantes qui vont permettre la formation du tissu musculaire. Ceci correspond à la myogenèse primaire et secondaire. Les futures cellules satellites émergeront par la suite autour de la naissance et assureront la croissance et la régénération postnatales. Bien que les phases prénatales se chevauchent, elles impliquent différentes populations de myoblastes et génèrent des fibres musculaires bien distinctes tant sur le plan morphologique que sur l'expression génétique. [28]

##### **I.4.2.1.3.1. Primaire**

La phase primaire aboutie à la formation des premières fibres musculaires formées à partir des premiers myoblastes dits embryonnaires. [29] C'est la première vague de fibres musculaires, elles sont réparties dans les régions de formation musculaire des membres. Leurs tailles augmentent rapidement en diamètre. Bien qu'elles représentent une minorité des fibres par rapport à l'ensemble des fibres qui composent les muscles, elles jouent un rôle important dans la génération des fibres ultérieures. Les myotubes primaires donnent en majorité des fibres lentes. [30][31]

##### **I.4.2.1.3.2. Secondaire**

Dès que la phase primaire a cessé, une nouvelle génération de fibres musculaires peut être produite à la surface des fibres primaires. La fusion des myoblastes fœtaux est responsable de la formation des fibres musculaires secondaires du tronc, des membres et de la tête. [32] Elles seront en majorité à l'origine de la formation des fibres rapides dont quelques-unes peuvent se convertir en fibres lentes. [31] Cette phase est particulièrement sensible et critique pour le développement des muscles squelettiques. Comme le nombre de fibres musculaires formées au cours du stade fœtal dépend du nombre de cellules progénitrices myogéniques disponibles et que leur prolifération est très sensible aux nutriments, la nutrition maternelle affecte considérablement le développement des muscles squelettiques au cours de ce stade. Les

myotubes secondaires restent attachés pendant une courte période aux fibres primaires puis s'allongent et deviennent des fibres indépendantes, qui se distinguent des fibres primaires par leur taille relativement petite. [29] La myogenèse secondaire va être caractérisée par l'innervation du muscle, une croissance et une maturation plus importantes de la masse musculaire et impliquera des facteurs cruciaux : MyoG, MyoD et Myf 5 par exemple. [33]

## **I.4.2.2. Régénération du muscle strié squelettique**

### **I.4.2.2.1. Cellules satellites, acteurs majeurs de la régénération musculaire**

#### **I.4.2.2.1.1. Généralités**

Les cellules satellites sont connues depuis les années soixante faisant suite aux travaux d'Alexander Mauro et représentent les principales cellules souches du muscle squelettique. Elles sont responsables de la croissance, de l'hypertrophie et de la régénération musculaire postnatale. Elles se situent comme leur nom l'indique en périphérie par rapport à la fibre musculaire et sous la lame basale. Dans le muscle adulte elles sont qualifiées de quiescentes, il existe dans cet état peu d'activité transcriptionnelle. Ce n'est qu'après leur activation que ces cellules seront pleinement identifiables. [34][35]

#### **I.4.2.2.1.2. Marqueurs moléculaires**

Après quarante ans d'études et de progrès scientifiques, on est aujourd'hui capable d'identifier les différents profils des cellules satellites. En effet, des mécanismes moléculaires vont contrôler et réguler les différents états fonctionnels (quiescence, activation ou encore autorenouvellement). Les cellules satellites expriment différents marqueurs comme ceux membranaires (CD56, M-cadherine ou encore VCAM pour « *vascular cell adhesion molecule* ») ou ceux cytoplasmiques (la desmine) ainsi que certains facteurs de transcription (Pax 7, Myf 5, MyoD1). L'expression de Pax 7 par exemple est indispensable non seulement pour la viabilité des cellules satellites mais également pour la régénération musculaire. [36][37]



### **I.4.2.2.1.3. Autorenewement**

Deux mécanismes ont été proposés pour l'autorenouvellement des cellules satellites, la division symétrique et asymétrique. De récentes études ont montré que des divisions asymétriques étaient retrouvées dans les muscles squelettiques et que celles-ci étaient dépendantes des facteurs exprimés. Ceci pouvant expliquer le potentiel de régénération musculaire mais également leur capacité d'autorenouvellement. 10 % des cellules satellites expriment Pax 7 mais n'ont jamais exprimé Myf 5. Ainsi, dès leur activation, les cellules exprimant Pax 7 et Myf 5 (Pax 7+/Myf 5+) vont préférentiellement se diviser de manière symétrique alors que celles exprimant Pax 7 mais pas Myf 5 (Pax 7+/Myf 5-) le feront de manière asymétrique. Leur localisation est également différente, les cellules Pax 7+/Myf 5- restent au niveau de la surface basale, quiescent alors que celles exprimant Pax 7 et Myf 5 sont préférentiellement localisées au niveau apical, tout proche des cellules musculaires et donc prêtes à être engagées. Les divisions symétriques vont produire un grand nombre de cellules dont la majorité va entrer dans la différenciation pour renouvellement des fibres musculaires. A l'inverse, dans le cas de divisions asymétriques, les cellules Pax 7 et Myf 5- vont produire des cellules filles des deux types ; des cellules exprimant Pax 7 et Myf 5/MyoD qui vont pouvoir se différencier et des cellules identiques aux cellules mères. [38][39] Ces dernières permettront de reconstituer le pool des cellules satellites dans leur niche au niveau basal. Elles se trouvent dans un environnement propice pour les divisions asymétriques et l'autorenouvellement. L'intégrine  $\alpha 7\beta 1$  un récepteur des laminines est exprimé spécifiquement sur la face basale des cellules satellites alors que la molécule d'adhésion M-Cadhérine l'est sur la face apicale du côté de la fibre musculaire. Ce processus est également contrôlé par différentes voies de signalisation comme la voie BMP/TGF $\beta$ , STAT, Wnt et Notch par exemple et certaines protéines comme Numb, PAR, NUMA ou encore PKC $\zeta$ . [40][41]

### **I.4.2.2.1.4. Rôles dans la croissance et la régénération musculaire**

Les cellules satellites sont fondamentales dans les processus musculaires (croissance postnatale, hypertrophie et régénération). Elles sont mises en place dès le développement embryonnaire lors de la formation des muscles et y resteront présentes dans un état quiescent jusqu'à ce qu'un signal ou un stimulus vienne les solliciter. Dès la fin du deuxième trimestre de vie embryonnaire elles constituent la presque totalité des cellules souches qui pourront entrer

dans la voie de différenciation musculaire. Le muscle est d'une grande plasticité et possède une grande capacité régénératrice. Ces caractéristiques sont intrinsèquement liées aux cellules satellites.

Le processus de régénération des muscles squelettiques en réponse à un traumatisme ou lors d'une pathologie (processus dystrophique par exemple) dépend du type de blessure (contusion, foulure, lacération, etc.) et de sa gravité. En général, le processus de guérison se décompose en trois phases : la phase de destruction, de réparation et de remodelage musculaire. La régénération musculaire repose sur les capacités des cellules satellites à sortir de leur état de quiescence, à proliférer et à migrer sur le lieu du traumatisme. Initialement à l'état quiescent et attaché à la membrane basale par l'intégrine  $\alpha 7\beta 1$ , les cellules exprimant Pax 7 migrent et adoptent un phénotype activé, caractérisé par l'expression du facteur de transcription MyoD et Myf 5. A ce moment, on les définit sous le nom de myoblastes. Les myoblastes pourront à terme proliférer et se différencier en fibres. Cependant, une partie des cellules satellites activées participera à l'autorenouvellement du pool (*explicité précédemment*).

Le comportement complexe des cellules satellites pendant la régénération des muscles squelettiques est étroitement régulé par l'interaction dynamique entre les facteurs intrinsèques au sein des cellules satellites et les facteurs extrinsèques constituant la niche ou le microenvironnement des cellules souches musculaires. Cette niche joue un rôle majeur dans le processus de régénération et le comportement des cellules satellites. Ce processus est par exemple dépendant de la matrice extracellulaire qui lors d'un traumatisme va libérer le facteur de croissance hépatocytaire additionné aux autres facteurs de croissance libérés par les cellules microvasculaires et inflammatoires. Facteurs de croissance (IGF-1 et TGF- $\beta 1$  par exemple) modifiant l'environnement ainsi que sécrétions produites par les cellules locales (cellules immunitaires, interstitielles ou vasculaires) sont autant de régulateurs des cellules satellites. Des travaux ont également montré un rôle possible des macrophages dans la régénération musculaire en régulant directement les cellules satellites. [42][43]

C'est un processus particulièrement complexe qui met en jeu de nombreux mécanismes. La connaissance des facteurs qui régulent les cellules satellites et leurs environnements s'avèrent une piste prometteuse dans la découverte de nouvelles thérapies. [35][44][45]

#### **I.4.2.2.2. Couplage myogénèse et angiogénèse**

Après une blessure, le muscle strié squelettique est capable de se régénérer ad integrum et de recouvrir pleinement toutes ses fonctions, phénomène possible grâce aux cellules satellites. La vascularisation joue un rôle primordial dans le fonctionnement du muscle et dans sa plasticité l'aidant à répondre à tous les besoins. Cette organisation vasculaire peut d'ailleurs être altérée dans les troubles musculaires caractérisés par un important processus de régénération musculaire. [46] La régénération musculaire ne peut donc se faire sans une régénération complète du système vasculaire. En effet, les cellules endothéliales ainsi que les progéniteurs musculaires sont très intimement liés dans le processus de régénération. Ces cellules se stimulent réciproquement assurant conjointement une parfaite régénération. [47]

#### **I.4.2.2.3. Liens entre cellules satellites et maladies neuromusculaires**

Les cellules satellites suscitent un intérêt tout particulier dans certaines pathologies liées à un dysfonctionnement musculaire. Elles pourraient se révéler être une piste thérapeutique intéressante chez certains patients.

Un nombre plus important de cellules satellites est retrouvé chez les patients atteints de MNM comme la maladie de Duchenne (DMD), l'atrophie neurogène, les dystrophies musculaires ou encore les myopathies inflammatoires. Ce nombre étant encore plus important dans les pathologies dystrophiques, témoignant d'un processus constant de dégénérescence/régénérescence caractéristique du processus dystrophique. [48][49][50] Le pool de cellules satellites a tendance à diminuer avec l'âge, au cours d'une inactivité prolongée ou encore d'une atrophie musculaire. Dans les MNM, c'est bien une augmentation du pool de cellules satellites que l'on observe pouvant supposer d'un épuisement prématuré du stock. [51] Dans la maladie de Duchenne, certains déficits intrinsèques en particulier des déficits en dystrophine, caractéristiques de cette pathologie, ont également été retrouvés dans les cellules satellites. La dystrophine régule leur polarité ainsi que les divisions asymétriques. [52] Cibler ces défauts pourrait donc permettre d'améliorer considérablement la fonction musculaire des patients atteints de la DMD. Réintégrer la dystrophine par exemple dans les cellules satellites des muscles DMD pourrait rétablir leur capacité de division asymétrique et donc assurer une régénération de myoblastes différenciés sains. C'est une nouvelle voie traitement qui est en train d'être explorée. [53]

### **I.4.3. Contraction des fibres musculaires striées squelettiques**

On considère que le phénomène de contraction est basé sur le modèle de glissement des filaments d'actine, de myosine entraînant le raccourcissement des sarcomères (les deux disques Z les délimitant se rapprochant l'un de l'autre). Ce phénomène se produit après l'arrivée d'un potentiel d'action qui se déplace le long des tubules T et la libération de calcium. Cet ensemble de réactions, permettant le déclenchement de la contraction, se nomme couplage excitation-contraction. Se produisant simultanément pour tous les sarcomères de la cellule, il en résulte un raccourcissement des myofibrilles et donc un raccourcissement global de la cellule musculaire selon l'axe longitudinal sans changement de longueur des myofilaments entraînant la contraction.

#### **I.4.3.1. Mécanisme de la contraction**

##### **I.4.3.1.1. Stimulation motrice**

Les muscles striés squelettiques sont sous le contrôle de notre volonté par l'intermédiaire de notre système nerveux. Les fibres musculaires doivent être stimulées par un neurone pour pouvoir se contracter. Différentes étapes sont nécessaires pour qu'il en découle une contraction musculaire.

L'arrivée d'un stimulus nerveux en provenance de l'encéphale ou de la moelle au niveau du bouton synaptique des axones, ces derniers innervant les fibres musculaires, entraîne la libération dans la fente synaptique d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine. L'ACh en se fixant sur les récepteurs spécifiques présents sur le sarcolemme et en modifiant la perméabilité ionique du sarcolemme le dépolarise. En effet, la diffusion des ions sodium vers l'intérieur de la cellule est plus importante que celle des ions potassium en sens inverse. Cette dépolarisation locale aussi appelée potentiel de plaque déclenche ainsi un potentiel d'action qui va parcourir la totalité du sarcolemme à partir de la jonction neuromusculaire et va se déplacer le long des tubules transverses. Cette cascade de réactions va déclencher le phénomène de couplage excitation-contraction caractérisé par une libération massive de calcium par le réticulum sarcoplasmique. [6][8][9][11][12]

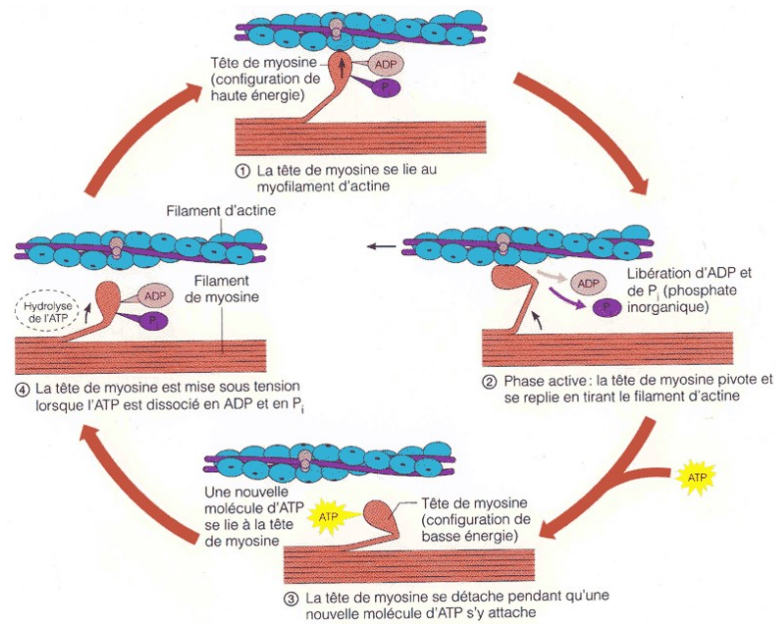
#### **I.4.3.1.2. Théorie des filaments glissants dite théorie de Huxley**

Durant la contraction, la longueur des myofilaments fins et épais reste identique - ceci étant vérifié par les observations suivant lesquelles la largeur de la bande A ainsi que la distance entre le disque Z et le bord de la zone H adjacent ne varient pas. On observe néanmoins un raccourcissement des sarcomères, impliquant un phénomène particulier, celui du glissement. C'est Huxley qui le proposa en 1957.

La contraction est donc réalisée par un mécanisme de glissement des filaments les uns sur les autres grâce à l'interaction des filaments de myosine avec les filaments d'actine. Les têtes de myosine en se liant d'abord aux molécules d'actine constituent un pont d'union, puis se replient sur la queue de la myosine pour ensuite se détacher. La tête pourra donc ensuite continuer son mouvement et se fixer sur un autre site du filament d'actine. Chaque bascule d'une tête de myosine engendre un raccourcissement de 10 nm, la répétition de ce phénomène à toutes les têtes de myosine entraînera un raccourcissement des sarcomères et donc de la fibre musculaire.

Ce phénomène est intimement lié à la concentration intracellulaire de calcium ainsi qu'à l'activité ATPase des têtes de myosine. Au repos, les sites d'actine sont masqués par la tropomyosine ainsi que la sous-unité inhibitrice de la troponine TN-I. Dès la transmission du potentiel d'action et la libération du calcium qui se fixera sur la troponine TN-C, les inhibitions des sites actifs de l'actine seront levées. Les têtes de myosine pourront se lier à l'actine. Sur chaque tête de myosine, deux sites sont présents, un site de liaison de l'actine permettant la formation des ponts actine-myosine et un deuxième pour l'ATP. La dégradation de l'ATP en ADP + PI par l'activité ATPase des têtes de myosine et sa libération combinée à la liaison au site actif de l'actine engendre une bascule de la tête de myosine conduisant à un changement de conformation spatiale. L'angle entre la tête de myosine et le filament d'actine passent de 90° à 45°. Ceci engendre un glissement des filaments d'actine et myosine et donc le développement d'une force qui se termine par le phénomène de contraction. C'est la fixation d'une nouvelle molécule d'ATP sur la myosine qui va permettre la dissociation du complexe actine-myosine et le retour à la conformation initiale. [6][8][9][11][12]

Le cycle de contraction peut être schématisé en quatre grandes étapes :



**Figure 9** : Cycle de la contraction musculaire

Consultable en ligne sur : <http://amar-constantine.e-monsite.com/pages/programme-1ere-annee/anatomie-physiologie/physiologie-de-la-plaque-motrice.html>

#### I.4.3.1.3. Fin de la contraction, le relâchement

Tant qu'il y a présence d'assez d'ATP et que la concentration en calcium est suffisante dans le sarcoplasme pour que les sites d'accroches restent libres, jusqu'à cinquante secousses musculaires (réponse de l'unité motrice à un seul potentiel d'action) peuvent se produire. Ce phénomène sera dépendant de la fréquence des potentiels d'action. Le retour à la situation initiale est rapidement obtenu par l'action convergente de trois phénomènes :

- La fermeture rapide des canaux calciques,
- La liaison du calcium sur différentes protéines en particulier la troponine,
- Le pompage actif du calcium vers la lumière du réticulum sarcoplasmique par des ATPases calcium dépendantes également appelées SERCA.

Lorsque la concentration intracellulaire de calcium baisse, l'activité ATPase de la myosine cesse et la sous-unité TN-I de la troponine reprend son activité inhibitrice rompant ainsi les ponts actine-myosine. Les filaments fins et les filaments de myosine récupèrent leur conformation de repos. Parallèlement, la dégradation enzymatique de l'ACh par l'acétylcholinestérase dans la fente synaptique met fin à ces effets. Les canaux ioniques ne

permettant plus les échanges d'ions, le sarcolemme reprendra son état initial, on parlera de phénomène de repolarisation. [6][8][9][11][12]

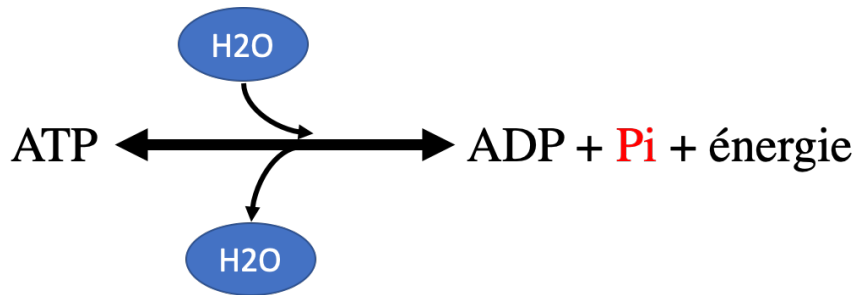
### **I.4.3.2. Production d'énergie**

Les muscles ont un besoin essentiel, celui de l'énergie. L'énergie mécanique dégagée lors de la contraction musculaire provient directement de l'énergie chimique. La dégradation de ce que nous ingurgitons ne nous permet pas de répondre directement aux besoins énergétiques. Elle permet en revanche de former un composé chimique indispensable, l'ATP ou adénosine Triphosphate, ensuite stocké sous différentes formes dans nos cellules.

#### **I.4.3.2.1. Généralités sur l'ATP**

L'ATP est la molécule clé qui, dans la biochimie de tous les organismes vivants connus, fournit par hydrolyse l'énergie nécessaire aux réactions chimiques du métabolisme. Elle permet de stocker et transporter l'énergie, c'est un véritable « réservoir énergétique ». C'est la seule source d'énergie utilisable pour les muscles, c'est donc l'élément essentiel de la contraction musculaire. Les réserves intracellulaires étant relativement faibles, elles sont très rapidement épuisées et doivent donc être continuellement reconstituées par l'oxydation du glucose ou d'autres molécules. Son stock est reconstitué environ 460 fois par jour.

Du point de vue structural, l'ATP est un nucléotide d'ARN contenant de l'adénine, auquel deux groupements phosphate supplémentaires ont été rattachés. Rendue très instable par la présence des trois groupements phosphates chargés négativement, la molécule d'ATP fournit une grande quantité d'énergie lorsque les liaisons phosphates terminales sont hydrolysées. L'hydrolyse d'une mole d'ATP fournit environ 7,3 kcal dans les conditions standards mais près de 12 kcal en conditions physiologiques qui pourront être immédiatement utilisées pour la contraction musculaire. La rupture de la dernière liaison phosphate de l'ATP produit une molécule dotée de deux groupements phosphate, nommée ADP pour adénosine di phosphate et un groupement de phosphate inorganique dit Pi, le tout accompagné d'un transfert d'énergie. [54][55]



**Figure 10** : Cycle de l'ATP

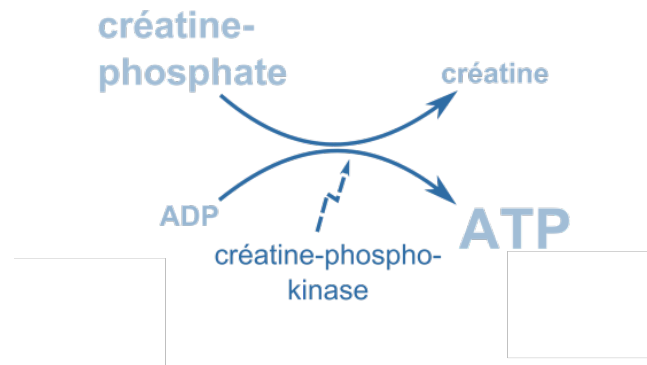
*D'après E. Marieb et K. Hoehn. (2010) L'organisation du corps humain : la chimie prend vie : Anatomie et physiologie humaines. 4ème éd. Saint-Laurent : Edition du Renouveau Pédagogique Inc. ; 2010 : p 27-70.*

La régénération de l'ATP se réalise suivant trois voies distinctes : un processus anaérobie alactique, un processus anaérobie lactique et un processus aérobie.

#### **I.4.3.2.2. Système ATP - Créatine phosphate ou voie anaérobie alactique**

Système privilégié lors d'un effort puissant et rapide, c'est la voie la plus simple. Elle permet de synthétiser de l'ATP en absence d'oxygène et sans produire de lactate. Les créatines phosphokinases (CPK) présentent dans le cerveau et les muscles catalysent le transfert réversible d'une liaison riche en énergie et synthétise un ATP en transférant directement l'énergie libérée et le phosphate sur l'ADP. Cette transphosphorylation est très rapide et met rapidement de nouvelles molécules d'ATP à disposition de la contraction musculaire. C'est une réserve d'énergie immédiatement disponible pour les muscles. Toutes les activités réalisées au maximum d'intensité en un temps se situant entre trois et quinze secondes tirent l'énergie de cette réaction. Les réserves en phosphocréatine et en ATP étant faibles dans les muscles, leur épuisement est très rapide, de l'ordre de quinze secondes et la reconstitution du stock peut prendre plusieurs minutes. Ce système ne pourra donc pas être utilisé sur des durées plus longues, d'autres processus devront s'activer. Au cours de la récupération, la créatine-phosphate est reformée à partir de créatine et de phosphate grâce à l'énergie libérée par l'ATP resynthétisé par d'autres voies.





**Figure 11** : Métabolisme anaérobie alactique.

### I.4.3.2.3. Glycolyse anaérobie lactique

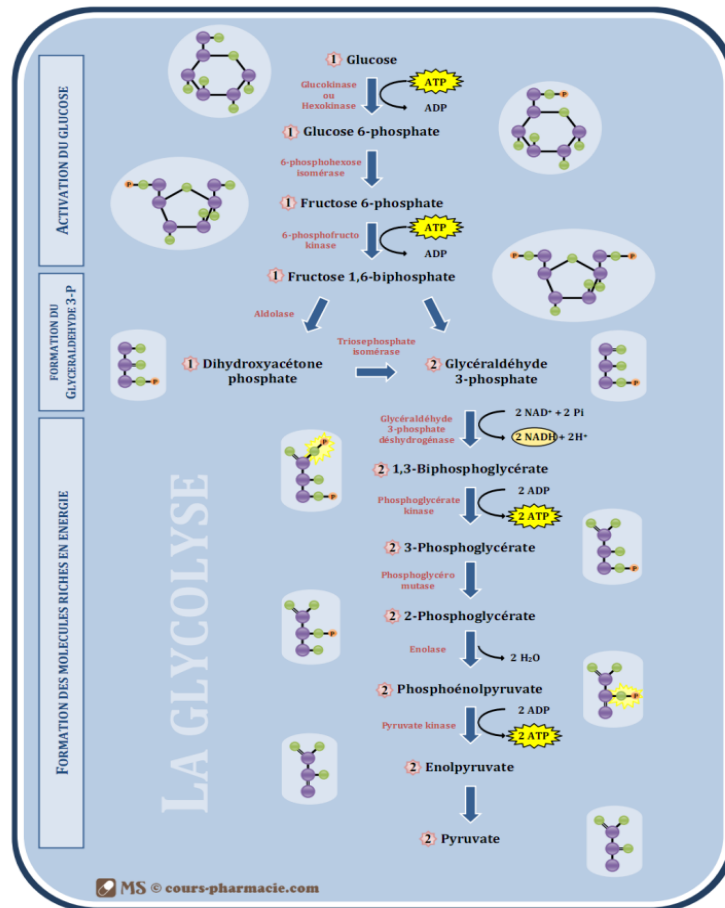
Lorsque l'exercice intense est amené à se prolonger et que les stocks de créatine phosphate ne peuvent pas suffire, un autre substrat énergétique doit être utilisé pour re-synthétiser l'ATP. D'intensité plus faible que le système anaérobie alactique, la glycolyse anaérobie lactique est le système privilégié dans les exercices physiques en résistance comme les courses de 400 mètres par exemple. Elle intervient principalement quand l'apport d'oxygène est insuffisant et dans les premières minutes lors d'exercices intenses lorsque la voie aérobie n'apporte plus assez d'énergie. La durée d'épuisement de cette voie est rapide mais peut durer quelques minutes en fonction de l'intensité de l'effort. La restauration des stocks nécessite plusieurs heures, voire deux à trois jours.

Elle consiste en la dégradation du glucose en acide pyruvique (**Figure 12**). Le glucose peut être également utilisé sous une autre forme, il n'est en effet pas stocké tel quel dans les muscles. Il peut également être utilisé sous sa forme de stockage que l'on nomme glycogène. La dégradation du glycogène appelée glycogénolyse, aboutit à la formation de glucose-1-phosphate (G1P), qui est ensuite transformé en glucose-6-phosphate qui pourra être utilisé en cas de besoin pour alimenter la glycolyse.

Cette filière anaérobie lactique comprenant dix étapes et ne nécessitant pas d'oxygène peut être répartie en deux étapes. Une première phase d'investissement énergétique comprenant cinq étapes qui aboutit à deux molécules de glycéraldéhyde et une deuxième phase de récupération énergétique. On aboutit à la fin à la production de deux molécules d'ATP à partir du glucose (quatre au total mais deux sont utilisées lors de la première phase) ou trois à partir d'une molécule de glycogène étant donné que l'on supprime la première réaction de la glycolyse consommatrice d'ATP. Deux molécules de NADH (Hydruve de Nicotinamide Adénine Dinucléotide) et deux H<sup>+</sup> sont également produites.

Les molécules de NADH dans une situation aérobie peuvent être transportées dans les mitochondries pour fournir elles aussi de l'ATP. En revanche, dans le cas d'un effort plus intense et lorsque la vitesse de glycolyse est augmentée, le NADH va être utilisé via la lactate déshydrogénase (LDH) pour réduire le pyruvate en lactate (fermentation lactique). Ceci constitue l'étape limitante de la glycolyse. La formation d'acide lactique par son accumulation perturbe les processus contractiles. L'acide lactique se dissocie rapidement pour former son sel, le lactate, libérant des hydrons  $H^+$  aboutissant à une acidification du muscle. Ceux-ci vont inhiber la glycogénolyse en modifiant les enzymes de la glycolyse et diminuer la formation des ponts d'unions entre l'actine et la myosine. Enfin la succession de ces dix réactions toutes catalysées par des enzymes spécifiques engendrent deux molécules d'eau.

Comparée à la voie anaérobie alactique, la glycolyse anaérobie permet de fournir une plus grande quantité d'ATP. Elle possède une capacité nettement supérieure à produire des molécules d'ATP par molécules de glucose ou glycogène comparée à celle de la créatine phosphate. Le stock de glucose et glycogène est également plus important que celui de la créatine phosphate. Cette chaîne, bien que peu rentable (19 fois inférieure à celui de la glycolyse aérobie), est d'une importance fondamentale en biologie. Elle est d'une efficacité incroyable en raison de son optimisation la conduisant à produire bien plus d'énergie par unité de temps que toute autre méthode. Outre ce point, elle est le point de départ ou d'arrivée d'autres voies métaboliques comme celle des pentoses phosphates par exemple à l'origine des pentoses des acides nucléiques. [56][57][58]



**Figure 12 :** La glycolyse

Consultable en ligne sur : <https://www.cours-pharmacie.com/biochimie/metabolisme-des-glucides.html>

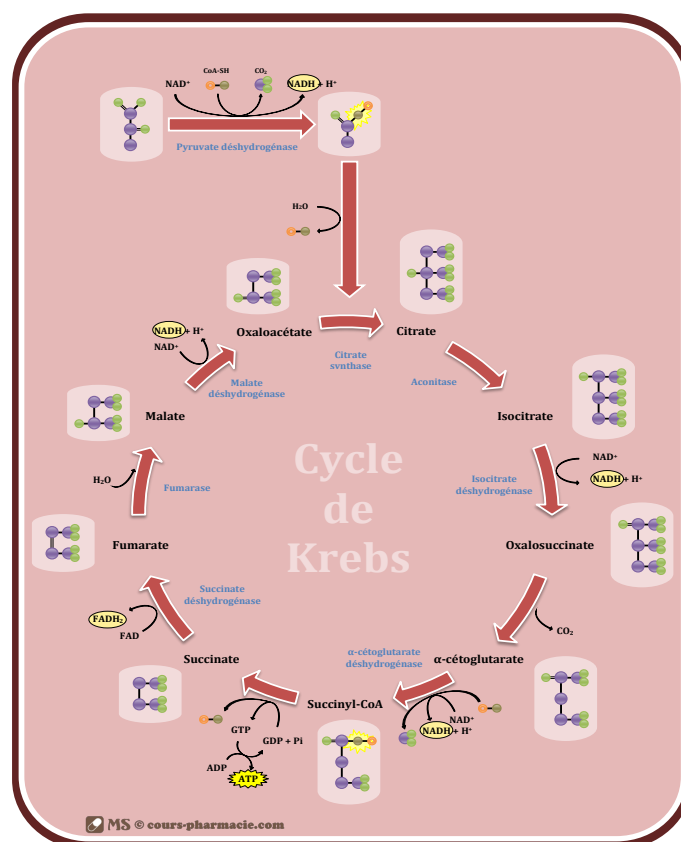
#### I.4.3.2.4. Système aérobie

Système particulièrement complexe et dont le rendement énergétique est élevé, il est privilégié pour les sports d'endurance. Il consiste en la dégradation des substrats glucidiques et lipidiques dans la mitochondrie via la respiration cellulaire en présence d'oxygène.

**La glycolyse aérobie**, à l'inverse de la glycolyse anaérobie, se réalise en présence d'oxygène. A l'instar de la glycolyse anaérobie c'est une voie métabolique permettant l'augmentation des réserves énergétiques grâce à l'oxydation glucidique. La différence majeure réside dans le devenir de l'acide pyruvique. En présence d'oxygène il va s'associer au coenzyme A pour donner de l'acétylcoenzyme A dit acétyl-CoA. Ce dernier se dirige alors vers les mitochondries pour réaliser le cycle de Krebs ou cycle tricarboxylique, voie métabolique qui oxyde l'acide acétique de l'acétyl-CoA en bicarbonate en présence de coenzymes qui transportent les hydrogènes vers la chaîne respiratoire mitochondriale. Ceci aboutit à la

formation de carbone, d'hydrogène et à la synthèse de deux moles d'ATP. La combinaison du carbone et de l'oxygène engendre du dioxyde de carbone, éliminé au niveau des poumons par le phénomène d'expiration. Les hydrogènes formés lors de la glycolyse et du cycle de Krebs seront fixés au niveau de transporteurs : le NAD pour nicotinamide- adénine- Dinucléotide et la FAD pour flavine adénine Dinucléotide. Ils seront ensuite transportés vers la chaîne de transport des électrons. Ce système particulier permet la libération d'énergie nécessaire à la resynthèse d'ATP. Deux électrons transportés permettent d'obtenir trois moles d'ATP.

Douze paires d'électrons seront libérées lors de la dégradation d'une molécule de glucose. La phosphorylation oxydative permet alors la production de trente-six moles d'ATP. Au final, le bilan énergétique total est nettement supérieur dans les conditions aérobies qu'il ne l'est dans les conditions anaérobies. Trente-six moles d'ATP sont produites via la phosphorylation oxydative et deux via la première partie de la glycolyse aérobie, correspondant aux réactions successives permettant de transformer le glucose-6-phosphate en pyruvate. Au total c'est donc trente-neuf moles d'ATP qui sont produites à partir d'une mole de glycogène ou trente-huit à partir du glucose.



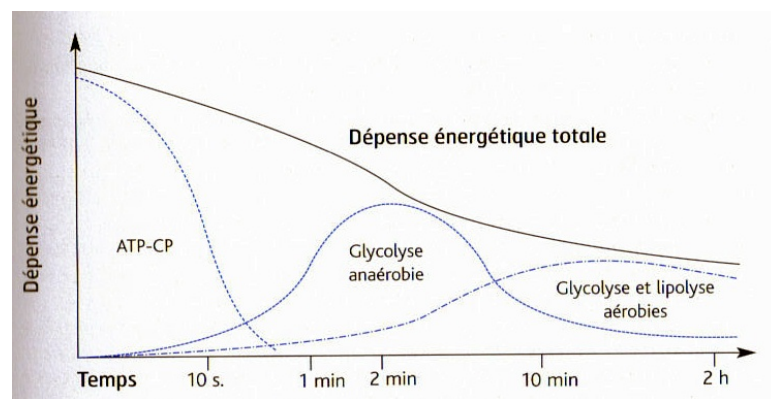
**Figure 13 :** Le cycle de Krebs

Consultable en ligne sur : <https://www.cours-pharmacie.com/images/Cycle-krebs.pdf>

**L'oxydation des lipides** joue également un rôle important. La lipolyse est l'ensemble des voies métaboliques permettant la phosphorylation de l'ADP en ATP grâce à l'oxydation des acides gras. Son initiation consiste en l'hydrolyse des triglycérides principalement retrouvés au niveau du plasma, des tissus adipeux et des tissus musculaires. Lors de la lipolyse, ils seront catabolisés en trois acides gras libres et en glycérol grâce à des enzymes appelées lipases. Le glycérol ainsi obtenu sera retransformé en glucose en passant par une autre voie métabolique, la néoglucogénèse. Ce dernier peut, selon les besoins, emprunter la voie de la glycolyse. Une fois dans les muscles, les acides gras vont être activés par leur fixation sur HSCoA aussi appelé coenzyme A. Cette activation consommatrice d'ATP est catalysée par une enzyme, l'acétyl-CoA synthétase. Les composés ainsi activés peuvent passer au sein des mitochondries pour y subir la  $\beta$  oxydation permettant la formation d'acétyl-CoA. Ce dernier composé peut à son tour entrer dans le cycle de Krebs.

Il est à noter que la durée de dégradation des lipides est nettement supérieure à celle des glucides ; en revanche, le rendement y est nettement supérieur, 129 moles d'ATP par lipide dégradé. Du fait du besoin important en oxygène limité par l'apport sanguin lors de la lipolyse, les glucides constituent le substrat principal lors d'activité d'importante intensité.

L'oxydation des protéines pour une utilisation comme substrat énergétique est normalement très minoritaire chez un sujet sain. En effet, certains acides aminés peuvent servir de substrat à la néoglucogénèse et donc fournir du glucose qui, par les différents systèmes déjà abordés, fournira de l'énergie. Cette consommation d'acides aminés à des fins énergétiques n'a lieu qu'en cas d'ultime nécessité. [57][58][59]



**Figure 14 :** Les différentes sources d'énergie du muscle selon la durée de l'effort (d'après Howald 1974)

Consultable en ligne sur : <https://www.ojcoaching.fr/2014/02/28/les-filières-énergétiques-simplifié-au-maximum/>

#### **I.4.4. Les principaux muscles striés squelettiques**

Les muscles striés squelettiques offrent une grande variabilité tant au niveau morphologique, structurale que fonctionnelle. Les muscles striés squelettiques sont impliqués dans un nombre incalculable de fonctions du corps humain. Compte tenu de l'étendue de leurs rôles et étant les principaux touchés dans la FSHD, il était important de reprendre la classification des principaux muscles striés squelettiques. Ceci est une revue non-exhaustive des principaux muscles striés squelettiques. [6][60]

##### **I.4.4.1. Muscles de la tête**

Ils comprennent tous les muscles du cuir chevelu et de la face. On peut dégager deux grandes fonctions, l'une étant l'expression faciale primordiale dans la communication non verbale et la deuxième étant celle de la mastication et de la réalisation des mouvements de la langue.

Les muscles responsables de l'expression faciale sont situés sous le cuir chevelu et la peau de la face. Ils ne s'insèrent pas sur des os mais plutôt sur la partie profonde de la peau ou sur d'autres muscles. Ces muscles dits peuciers assurent la mobilité du visage et l'expression des sentiments. Citons le muscle occipitofrontal, principal muscle du cuir chevelu. Il tire le cuir chevelu vers l'arrière et permet d'élever les sourcils. Les muscles de la face quant à eux auront diverses fonctions. L'orbiculaire de l'œil ferme les paupières, l'orbiculaire de la bouche puissant muscle circulaire ferme les lèvres. Les muscles zygomatiques vont être responsables avec le muscle risorius du sourire. Le platysma pour sa part tend la peau du cou et participe à l'expression de la tristesse.

Les muscles les plus puissants sont ceux permettant le phénomène de la mastication et du déplacement de la langue. Quatre paires de muscles, tous innervés par la branche mandibulaire du nerf trijumeau (nerf crânien V) servent à broyer et à mordre. Facile à toucher lorsque les dents sont serrées, les masséters sont les agonistes dans la fermeture de la mâchoire. Accompagnés du muscle temporal ils élèvent la mandibule. Concernant la langue, différents muscles sont à prendre en compte : les muscles intrinsèques et extrinsèques de la langue. La langue est composée de fibres musculaires qui la courbent, la pressent et la plient lorsque nous mastiquons ou parlons. Ces muscles intrinsèques, orientés selon plusieurs plans, changent la

forme de la langue mais ne sont pas vraiment responsables de sa mobilité. Citons le longitudinal supérieur ou les muscles amygdaloglosses qui élèvent la base de la langue par exemple. Les muscles extrinsèques quant à eux servent à la fixation et à la mobilité de la langue. Le muscle génioglosse permet de tirer la langue vers l'avant, l'hyoglosse l'abaisse et enfin le styloglosse élève et rétracte la langue contre le voile du palais. Ce dernier permet par exemple de mettre sa langue en U, de la rouler. [6][60]

#### **I.4.4.2. Muscles du cou et de la colonne vertébrale**

Le cou est divisé par le muscle sternocléidomastoïdien en deux triangles, antérieur et postérieur. La partie antérieure se limite entre le muscle sternocléidomastoïdien, le bord inférieur de la mandibule et la ligne médiane du cou. Les principaux muscles de la partie antérieure sont : les trapèzes (partie cervicale), le sternocléidomastoïdien et une partie des muscles supra et infrahyoïdiens comme le digastrique, l'omohyoïdien, le stylohyoïdien, le sternohyoïdien ou encore le thyrohyoïdien. La partie postérieure et profonde se composent par exemple des muscles scalènes, splénius de la tête, élévateur de la scapula, longs du cou et de la tête, droit antérieur et latéral de la tête ou encore certaines parties des muscles infrahyoïdiens. Plusieurs grandes fonctions peuvent être dégagées pour les muscles du cou et de la colonne vertébrale ; la première est la déglutition, la seconde les mouvements de la tête et du tronc.

Certains muscles de la partie antérieure du cou et de la gorge vont assurer la déglutition, phénomène commençant lorsque la langue et les muscles buccinateurs poussent les aliments le long du plafond de la cavité buccale vers le pharynx. Ceci est accompagné d'une succession de rapide mouvements musculaires provenant de la partie postérieure de la bouche et dans le pharynx. Les muscles suprahyoïdiens (digastrique ou stylohyoïdien par exemple) contribuent à former le plancher de la cavité buccale, à fixer la langue et lèvent l'os hyoïde et le larynx pendant la déglutition entraînant ainsi une ouverture du pharynx qui reçoit la nourriture. Les muscles infrahyoïdiens (sternohyoïdien ou encore le sternothyroïdien) vont quant à eux abaisser l'os hyoïde et le larynx pendant la déglutition et la phonation. Parmi ces muscles citons par exemple les muscles constricteurs du pharynx directement impliqués dans le mouvement des aliments vers le pharynx.

Les mouvements de la tête sont coordonnés par des muscles qui prennent leur origine sur le squelette axial. Le principal, le muscle sternocléidomastoïdien contribue en grande partie à

ces mouvements. La contraction du muscle sternocléidomastoïdien est responsable de la flexion et de la rotation de la tête. Sa contracture entraîne une douleur invalidante du cou appelée « torticolis ». Il est également, dans une moindre mesure, assisté par d'autres muscles comme les muscles suprahyoïdiens ou infrahyoïdiens, les trapèzes, les muscles scalènes, le muscle long de la tête et du cou etc....

Les mouvements du tronc sont quant à eux assurés principalement par les muscles profonds du dos, aussi appelés muscles intrinsèques du dos. Ils forment une colonne large et épaisse, qui s'étend du sacrum jusqu'au crâne. Ils contribuent au maintien des courbures normales de la colonne vertébrale et jouent un rôle important dans la posture. En agissant de façon synergique, ils sont responsables de l'extension ou l'hyperextension de la colonne. Leur contraction de ces muscles que d'un seul côté provoquent les mouvements de flexion latérale. Le muscle érecteur du rachis, considéré comme l'un des plus important, est constitué de trois groupes de muscles, l'iliocostal, le longissimus ainsi que l'épineux. En se contractant, ils assurent l'équilibre du tronc lors de la marche et de la station debout. D'autres muscles existent, citons par exemple le carré des lombes, qui provoque en se contractant, une flexion latérale de la colonne vertébrale. Outre ces muscles longs, on retrouve des muscles courts. Ils s'étendent d'une vertèbre à une autre et agissent surtout comme synergiques dans l'extension, la rotation de la colonne et dans sa stabilisation. Tout cet ensemble de muscle va permettre le maintien de la colonne vertébrale dans sa position et participe à sa mobilité. D'autres muscles responsables des mouvements du tronc existent en particulier les muscles abdominaux et sont abordés dans la partie « Muscles du thorax et de l'abdomen ». [6][60]

#### **I.4.4.3. Muscles des membres supérieurs**

Les membres supérieurs sont attachés à la ceinture scapulaire formée de la scapula et de la clavicule. Ils sont capables de mouvements très complexes non seulement au niveau de l'épaule mais également au niveau de la main.

La ceinture scapulaire communément appelée à tort épaule unit les membres supérieurs au thorax. Elle comprend un certain nombre de muscles qui facilitent les mouvements des membres supérieurs et de l'épaule. Ils la maintiennent en place. Les muscles de la région scapulaire peuvent être classés en trois groupes distincts :



- Les extrinsèques superficiels comprenant le trapèze et le grand dorsal,
- Les extrinsèques profonds avec les rhomboïdes qui stabilisent la scapula ainsi que le muscle élévateur de la scapula
- Les muscles intrinsèques profonds ou véritable muscles scapulaires comprennent les muscles deltoïde, supraépineux, infraépineux, subscapulaire, le petit et grand rond.

Outre ces muscles, d'autres composent l'épaule. Citons le muscle petit et grand pectoral, le subclavier ainsi que le dentelé antérieur. L'articulation de l'épaule (entre l'omoplate et l'humérus) est la plus mobile du corps humain. Neuf muscles la croisent pour s'insérer sur l'humérus ce qui lui procure une certaine instabilité. Parmi eux, le grand pectoral, le grand dorsal, le deltoïde qui sont les muscles intervenant dans les mouvements du bras. C'est l'action combinée de plusieurs muscles synergiques qui permet le déplacement de la scapula assurant ainsi le bon positionnement du bras. D'une façon générale, tout muscle qui naît sur la partie antérieure de l'articulation de l'épaule effectue la flexion du bras. Quant aux muscles qui naissent sur la partie postérieure, ils provoquent l'extension du bras.

Le bras s'étend de l'épaule jusqu'au coude. La complexité de l'organisation des muscles et des tendons du bras lui permet d'être engagé non seulement dans la flexion et l'extension de l'articulation du coude mais également dans les mouvements de l'articulation scapulohumérale. Au niveau postérieur nous pouvons retrouver le triceps brachial formé de trois portions et au niveau antérieur le biceps brachial formé de deux portions, le coracobrachial ainsi que le muscle brachial. Ces muscles entourent l'humérus.

Les muscles de l'avant-bras remplissent plusieurs fonctions de base, certains assurent les mouvements du poignet, d'autres agissent sur les doigts et sur le pouce. Certains contribuent à la pronation ou supination de l'avant-bras. Situés en profondeur ou plus en surface, on retrouve notamment les muscles longs des doigts (extenseurs et fléchisseurs) ainsi que les muscles permettant la mobilité du poignet.

Les muscles de la main sont tous situés au niveau de la paume. Plusieurs muscles sont spécialisés dans les mouvements fins du pouce, un nombre non négligeable permet de faire bouger le petit doigt. Les muscles intrinsèques de la main peuvent être divisés en trois groupes :

- Les muscles de l'éminence thénar formant la saillie arrondie à la base du pouce

- Les muscles de l'éminence hypothénar formant la saillie à la base du petit doigt
- Les muscles du milieu de la paume moins charnue et ne formant pas de saillie. Ces muscles lombricaux et interosseux permettent les mouvements de rapprochement et d'écartement des doigts. [6][60]

#### **I.4.4.4. Muscles des membres inférieurs**

L'organisation structurale des membres inférieurs est similaire à celle des membres supérieurs mais a été modifiée pour accepter le poids du corps et pour permettre la marche. Rattaché au tronc par la ceinture pelvienne, on peut segmenter les membres inférieurs en plusieurs régions distinctes : la cuisse, la région glutéale ou de la fesse, la jambe ainsi que celle du pied.

La cuisse est comprise entre la hanche et le genou. Les muscles qui la composent sont enveloppés dans un fascia épais et résistant, le fascia lata. Certains muscles vont agir que sur l'articulation de la hanche ou seulement sur celle du genou, d'autres jouent un rôle au niveau des deux. En majeure partie, les mouvements de la cuisse sont le fait de muscles ayant une insertion sur la ceinture pelvienne. L'articulation de la hanche est complexe, elle permet comme celle de l'épaule des mouvements de flexion, d'extension, d'abduction, de circumduction ainsi que de rotation. Les muscles de la jambe qui assurent ces mouvements font partie des plus puissants du corps humain. Le quadriceps fémoral par exemple composé de quatre chefs est le plus volumineux et puissant des muscles de la jambe. Il permet principalement l'extension de la jambe au niveau du genou et la flexion de la hanche (avec le muscle sartorius notamment). Il a des fonctions secondaires de rotation interne et externe du genou, mais également de stabilisation de la rotule. Il rend possible la station debout et soulève le corps lorsqu'on passe de la position assise à la position debout.

Autre muscle du membre inférieur, l'iliopsoas joue un rôle essentiel. Composé de deux chefs, le grand psoas et le muscle iliaque, il rattache le tronc avec le membre inférieur. C'est un agoniste dans la flexion de la cuisse ou celle du tronc sur la cuisse. Il permet aussi la flexion latérale de la colonne vertébrale et intervient dans le maintien postural. Citons dans la loge postérieure de la cuisse les muscles ischio-jambiers médiaux (semi tendineux et semi membraneux) et latéraux (biceps fémoral). Leurs contractions provoquent l'extension de la

hanche et la flexion du genou. Très sollicités dans la course à pied, ils sont très fragiles et ont tendance à se rétracter. Ils peuvent très facilement se déchirer si des étirements ne sont pas réalisés, c'est le claquage typique du sprinter.

Les muscles glutéaux sont également imposants. Au nombre de trois on peut retrouver le muscle grand glutéal ou grand fessier, le moyen et le petit fessier. Le grand fessier par exemple est l'un des principaux extenseurs de la cuisse. L'ensemble des trois muscles glutéaux vont être de puissants extenseurs et abducteurs de la cuisse au niveau de l'articulation de la hanche. Ils interviennent par exemple pendant la course ou le saut mais pas seulement. Ils ont un rôle essentiel lorsqu'il s'agit de se relever quand on est accroupi ou assis et permettent de garder le bassin horizontal pendant la marche.

Les muscles adducteurs constituent les principaux éléments de la loge interne de la cuisse. Au nombre de cinq ils jouent, outre un rôle d'adducteur, un rôle de rotateur voire de flexion. Ils ont une fonction importante dans les mouvements de bascule du bassin qui se produisent pendant la marche et permettent de rapprocher les genoux. Ils ont également un rôle de fixation de la hanche lorsque l'articulation du genou est fléchie et que le pied est levé.

Les muscles de la jambe et du pied vont permettre les mouvements de la cheville et des orteils. Les muscles de la loge antérieure de la jambe comme le tibial antérieur, le long extenseur des orteils ou le long extenseur de l'hallux sont les principaux responsables de l'extension des orteils ou des mouvements de la cheville dits de dorsiflexion. Bien que peu puissant, la dorsiflexion est essentielle, elle empêche les orteils de traîner pendant la marche. Les muscles longs et courts fibulaires sont responsables de la flexion plantaire, mouvement particulièrement puissant du pied et de la cheville permet de soulever tout le poids du corps. Elle est primordiale pour se tenir debout sur la pointe des pieds et fournit la propulsion dans la marche et la course. Au niveau postérieur, le triceps sural bien visible et responsable de la saillie caractéristique du mollet s'insère sur le tendon le plus gros du corps, le tendon d'Achille. Il est composé d'une paire de muscles, le gastrocnémien et le solaire. C'est un agoniste dans la flexion de la plante du pied et de la cheville. Enfin citons le muscle poplité qui croise l'articulation du genou et qui permet de déverrouiller le genou. [6][60]

#### **I.4.4.5. Muscles du thorax et de l'abdomen**

L'une des principales fonctions des muscles profonds du thorax est d'assurer les mouvements nécessaires à la respiration. Les muscles superficiels auront majoritairement un rôle dans les mouvements de la ceinture scapulaire. Ceux de la paroi abdominale permettent quant à eux les mouvements du tronc et la compression des viscères abdominaux.

La respiration s'effectue en deux phases, l'inspiration et l'expiration avec comme résultat des fluctuations cycliques du volume de la cavité thoracique. La plupart des muscles profonds du thorax sont courts, ce sont les muscles intercostaux et comme leur nom l'indique, ils s'étendent entre les côtes. Les muscles intercostaux externes par exemple, sont considérés comme les muscles de l'inspiration. Ils permettent de soulever la cage thoracique, engendrant une augmentation des dimensions du thorax. A l'inverse, les muscles intercostaux internes forment la couche la plus profonde. Ils facilitent l'expiration forcée, en réduisant la capacité de la cage thoracique.

Le diaphragme est le muscle le plus important de l'inspiration. Véritable cloison entre la cavité thoracique, la cavité abdominale et la cavité pelvienne, sa contraction entraîne son déplacement vers le bas et son aplatissement, augmentant ainsi le volume de la cage thoracique. Il en résulte une entrée de l'air dans les voies du système respiratoire. Ses différents mouvements de contraction et de relâchement facilitent également le retour veineux au cœur du fait de la différence de pression engendrée dans la cavité abdominale. Il permet aussi de pousser vers le bas les viscères abdominaux et d'augmenter volontairement la pression dans la cavité abdominale et pelvienne contribuant ainsi à l'évacuation du contenu des organes pelviens (urines, fèces et fœtus).

La plupart des muscles superficiels du thorax participent de près ou de loin aux mouvements de la scapula. Ils s'étendent des supports osseux (côtes et colonne vertébrale) jusqu'à la ceinture pectorale. Ce sont en majorité des muscles extrinsèques de l'épaule. C'est en effet l'action combinée de plusieurs muscles qui rend possible les mouvements de la scapula. Au niveau antérieur, on retrouve le muscle grand pectoral, le petit pectoral, le dentelé antérieur ainsi que le subclavier. Tous s'insèrent sur la ceinture pectorale à l'exception du muscle grand pectoral qui lui, s'insère au niveau de l'humérus. Dans la partie postérieure, on retrouve les muscles superficiels du dos comme le muscle grand dorsal et le trapèze plus en surface, ainsi

que l'élévateur de la scapula et les muscles rhomboïdes plus en profondeur. Tout comme le muscle grand pectoral au niveau antérieur, le grand dorsal s'insère au niveau de l'humérus. Ce dernier sera donc majoritairement utilisé lors des mouvements des bras comparativement à ceux de l'épaule.

A l'inverse du thorax, aucun soutien osseux n'est présent au niveau de la paroi antérolatérale. L'abdomen est composé de quatre paires de muscles plats, leurs aponévroses d'insertion ainsi que leurs membranes tendineuses. Ils jouent un rôle important dans le soutien et la protection des viscères abdominaux. En cas de variation du tonus comme lors d'une grossesse par exemple, l'abdomen est distendu. Il forme ainsi un « bedon ». Les muscles de l'abdomen contribuent aux mouvements du tronc, en particulier sa flexion antérieure et latérale et également sa rotation. Leur contraction permet la réalisation de différentes activités. Lorsqu'ils sont contractés de façon simultanée, ils permettent une expiration forcée. Miction, défécation, vomissement, crier, se moucher, soulever une charge lourde sont autant d'activités nécessitant la contraction des muscles abdominaux. Dans le cas où leur contraction est trop violente, il peut d'ailleurs en résulter une hernie de la paroi abdominale.

Dans la partie antérolatérale superficielle, on retrouve le muscle droit de l'abdomen pouvant être visible et donnant cette apparence de « tablettes de chocolat ». Ce muscle est d'ailleurs le seul muscle de l'abdomen dont la contraction est observable. Les trois autres types de muscles, disposées en couche superposées constituent la paroi latérale de l'abdomen : l'oblique externe, interne et le plus profond, le transverse. L'unique fonction de ce dernier est un de comprimé les organes abdominaux. [6][60]

## **II. Rappels sur les maladies neuromusculaires (MNM)**

### **II.1. Définition**

Le terme maladie neuromusculaire regroupe un large éventail de pathologies. Rares et très variées aussi bien dans leurs causes que dans leurs expressions cliniques, il existe néanmoins un dénominateur commun, celui d'une atteinte de l'unité motrice pouvant aller du motoneurone jusqu'à la fibre musculaire. Cette atteinte peut alors être, soit primitive (d'origine génétique), soit secondaire (faisant suite à une infection bactérienne, virale, à une maladie endocrinienne, à une exposition à une ou plusieurs substances toxiques voire à un dérèglement auto-immun), isolée ou associée. Selon la topographie de l'atteinte, on pourra dégager une

classification allant de l'amyotrophie spinale lorsque l'anomalie se situe au niveau du motoneurone aux dystrophies musculaires, par exemple, lorsque l'anomalie se retrouve au niveau des fibres musculaires.

Au nombre de plus de 200, elles touchent aussi bien les enfants que les adultes. Leur grande hétérogénéité y compris au sein même des sous-groupes les rendent particulièrement complexes. Leurs sévérités, leurs conséquences évolutives ainsi que leurs prises en charge doivent être individualisées. Asymptomatiques chez certains patients, elles engendrent souvent des handicaps importants pouvant causer un décès prématuré. La qualité de vie des patients atteints de MNM est très fréquemment impactée et souvent détériorée. Bien que la recherche ait fait de grands bonds en avant depuis plusieurs années tant sur le diagnostic que sur la prise en charge, bon nombre d'entre elles n'ont pas de traitement curatif, il reste donc beaucoup à faire pour ces patients.

## **II.2. Epidémiologie**

L'épidémiologie des MNM est difficile à établir avec certitude. Leur complexité, leur variabilité ou encore leur rareté ne permettent pas toujours aux médecins même les plus aguerris d'orienter rapidement les patients. Les techniques de diagnostic peuvent également dans certains cas être inexistantes ou peu efficaces. Ceci combiné peut entraîner des retards dans le diagnostic.

En 1991 on trouve globalement une prévalence de 1 pour 3500 toutes MNM confondues. [61] Cette prévalence était néanmoins bien en deçà des réelles estimations, les techniques génétiques de diagnostic ayant été très largement améliorées depuis. Une étude de 2015 étudiant une trentaine de MNM montre une augmentation des prévalences dans de nombreuses MNM dont la FSHD ; amenant la prévalence autour de 0,05 à 9 pour 100 000 personnes. La plupart des MNM ont une prévalence comprise entre 1 et 10 pour 100 000 personnes à l'exception de la neuropathie motrice multifocale, du syndrome de Lambert-Eaton, de la dystrophie d'Emery-Dreifuss, de la dystrophie musculaire oculopharyngée et des dystrophies musculaires congénitales par exemple ayant une prévalence inférieure à 1 pour 100 000 personnes. En revanche, celle du syndrome post-poliomyélite et de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) ont révélé des prévalences supérieures à 10 pour 100 000 personnes. Ces nombres ne sont pas fixes et évoluent avec les avancées scientifiques. [62]

### **II.3. Diagnostic**

La démarche diagnostique est fondée sur une enquête clinique initiale rigoureuse, orientant le choix des investigations complémentaires. On évoque d'emblée une pathologie musculaire devant une myolyse aiguë (tableau brutal de nécrose musculaire avec une forte élévation des CPK et myoglobinurie, c'est-à-dire la présence de myoglobine dans l'urine) ou devant un déficit moteur progressif s'accompagnant d'une modification du volume musculaire (amyotrophie, parfois hypertrophie) et souvent d'une élévation des CPK. Ceci étant dit, d'autres circonstances moins conventionnelles peuvent être un premier signe de MNN comme une intolérance à l'effort ou encore une hypotonie néonatale. La collecte de tous les éléments cliniques et paracliniques fait partie de la seconde étape pour parvenir au diagnostic étiologique.

Le premier interrogatoire est primordial. Nature des symptômes, profil chronologique, âge de déclaration des premiers symptômes, rapidité d'évolution de la symptomatologie, transmission familiale, contexte iatrogène ou toxique sont autant d'éléments qui guideront le médecin vers le bon diagnostic. Des examens complémentaires peuvent être demandés pour confirmer ou dans le cas où le diagnostic serait toujours incertain. L'équipe soignante dispose de différentes options comme par exemple le dosage des CPK, l'électromyogramme, l'imagerie musculaire (scanner ou IRM), ou encore la biopsie musculaire.

Certaines MNM peuvent être similaires au niveau de leurs signes cliniques. Selon l'âge de consultation, il peut être difficile de différencier certaines maladies les unes des autres. La caractérisation de l'anomalie moléculaire pour les affections musculaires génétiques s'avère efficace pour confirmer définitivement le diagnostic et proposer un conseil génétique. Depuis vingt ans, les progrès des techniques de diagnostic, en particulier celles génétiques, ont été considérables. Le diagnostic peut désormais être posé avec certitude dans de nombreuses pathologies en quelques jours et peut être réalisé à tous les moments de la vie du patient ou de personne désireuse de connaître leur statut ou celui de leur progéniture face à une maladie. Ces tests génétiques permettent très souvent de mettre fin à l'errance diagnostique dans le cas où la complexité de la pathologie ne permet pas de poser clairement le diagnostic. Ces tests ne sont cependant pas toujours réalisables lorsque le gène est inconnu ou les mutations trop nombreuses. [63][64]

## II.4. Les différents types de maladies neuromusculaires

### II.4.1. MNM primitives

#### II.4.1.1. Amyotrophies musculaires spinales

Les amyotrophies spinales ou SMA (« *spinal muscular atrophy* ») comprennent plusieurs types de troubles héréditaires.

Elles sont caractérisées par une raréfaction des muscles squelettiques en rapport avec une dégénérescence progressive des cellules de la corne ventrale de la moelle épinière et des noyaux moteurs du tronc cérébral. Elles font partie des maladies neuromusculaires les plus courantes chez les enfants. Elles résultent habituellement de mutations autosomiques récessives du gène SMN1 (« *survival motor neuron 1* ») et dans une moindre mesure, SMN2 (« *survival motor neuron 2* »), tous les deux situés sur le bras court du chromosome 5 entraînant un déficit en protéine SMN (« *survival motor neuron* »), essentielle aux motoneurones. Bien que les atteintes musculaires se focalisent essentiellement sur les muscles proximaux, leur expression clinique varie selon les individus. Elle peut comprendre une hypotonie, une hyporéflexie, des difficultés à la succion, à avaler et à respirer, des étapes du développement non atteintes et dans les formes les plus graves une mort prématurée. De par leur grande hétérogénéité, les SMA ont fait l'objet de nombreuses classifications se basant sur l'âge de début des premiers symptômes, l'âge de l'enfant au moment du décès, les capacités fonctionnelles, la gravité de la maladie... En plus des traitements habituellement retrouvés dans la prise en charge des MNM, un premier traitement curatif a vu le jour en 2016, le Nusinersen, un oligonucléotide antisens. Aujourd'hui quatre grandes catégories se dégagent [64][65] :

- **Amyotrophie spinale infantile type I ou maladie de Werdnig-Hoffman** (forme sévère)
- **Amyotrophie spinale infantile type II** (sévérité intermédiaire)
- **Amyotrophie spinale infantile type III ou maladie de Kugelberg-Welander** (faible sévérité)
- **Amyotrophie spinale de l'adulte type IV** (forme adulte)



### **II.4.1.2. Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices**

Plus connues sous le nom de maladies de Charcot-Marie-Tooth ou CMT et à ne pas confondre avec la maladie de Charcot seule (aussi appelée sclérose latérale amyotrophique). Ces CMT regroupent différentes pathologies en fonction de la localisation des atteintes.

On parle de CMT1 et CMT4 dans le cas où la gaine de myéline est uniquement touchée, de CMT2 si c'est uniquement l'axone, de CMTX lorsqu'elle est due à des mutations sur le chromosome X ou de DI-CMT (CMT intermédiaire) lorsqu'elle atteint aussi bien l'axone que la gaine de myéline. Des anomalies sur plus de cinquante gènes peuvent en être responsables. Les CMT1 démyélinisantes et transmises de façon autosomique dominante représentent près de 50 % de la totalité de CMT.

Elles se manifestent classiquement par une diminution de la force musculaire, une fonte des muscles au niveau des extrémités des jambes (pieds et mollets) et plus tardivement, des mains et des avant-bras. Des troubles de l'équilibre, une diminution de la sensibilité (au toucher, à la chaleur, au froid...) au niveau des pieds et des mains y sont fréquemment associés. D'autres atteintes sont également retrouvées : douleurs, fatigabilité et atteinte respiratoire

Leur sévérité ainsi que leur évolution sont imprévisibles même au sein d'une même famille mais elles sont généralement de progression lente. Les CMT peuvent conduire à un handicap particulièrement lourd. Il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement curatif, les patients devant uniquement compter sur la prise charge symptomatique (kinésithérapie, appareillage, chirurgie orthopédique, aides technique etc...). Un espoir est néanmoins permis. Des résultats de phase 3 prometteurs pourraient à terme permettre aux patients touchés par la CMT de type 1A d'être traités à l'aide d'un composé du nom de PXT3003 et d'en guérir. [63][64]

### **II.4.1.3. Myasthénies**

#### **II.4.1.3.1. Syndromes myasthéniques congénitaux**

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont des pathologies génétiques débutant habituellement dès la naissance. Ils sont causés par des anomalies des protéines de la jonction neuromusculaire. Il en existe plus de 300 à ce jour qui sont classés en fonction de la localisation du défaut. [66]

**Les présynaptiques** : de transmission autosomique récessive, elles sont causées par anomalie du gène ChAT codant pour la choline acétyltransférase. Elles sont caractérisées par des épisodes d'apnées conditionnant le pronostic. Elles s'améliorent en règle générale durant l'enfance.

**Les Synaptiques** : de transmission autosomique récessive.

- SMC par déficit en acétylcholinestérase, par mutation du gène COLQ codant pour le collagène Q. Ce dernier permettant l'ancrage de l'acétylcholinestérase à la jonction neuromusculaire.
- SMC par déficit en laminine bêta 2 due à la mutation du gène LAMB2.
- SMC par déficit en agrine due à la mutation du gène AGRN.

**Les post synaptiques** : les plus fréquentes, elles sont dues à des mutations du RACH réduisant le nombre ou affectant la fonction du canal ionique du RACH.

#### **II.4.1.3.2. Myasthénie Gravis auto-immune**

La myasthénie acquise est une maladie auto-immune rare de la jonction neuromusculaire. Cette maladie résulte d'une réaction immune à médiation humorale dépendant des cellules T, dirigée contre la plaque motrice de la membrane post synaptique. On observe dans la grande majorité des cas la présence d'anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine (anti RACH) et antikinases musculaires (anti MuSK) de façon moins fréquente. Elle est caractérisée par un défaut de la transmission de l'influx nerveux entraînant une faiblesse musculaire avec fatigabilité, fluctuante mais non douloureuse avec un fort tropisme oculaire. Des anticholinestérasiques et une modulation de la réponse immune par l'administration de corticoïdes, d'azathioprine, de cyclosporine et de mycophénolate mofétil peuvent être proposés. En cas de crises myasthéniques ou de périodes d'exacerbation, une amélioration rapide mais temporaire peut être obtenue par la plasmaphérèse ou l'injection d'immunoglobulines par voie intraveineuse. [67]

#### **II.4.1.3.3. Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton**

Comme pour la myasthénie grave, c'est un trouble auto-immun d'apparition relativement tardif. En revanche, l'atteinte se situe au niveau présynaptique et plus postsynaptique. 90 % des

patients possèdent des anticorps pathogéniques dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants (CCVD) de type P/Q. Le dysfonctionnement et la diminution du nombre de ces canaux inhibent la libération de l'acétylcholine des terminaisons présynaptiques, ce qui conduit à une altération de la transmission neuromusculaire et à une faiblesse musculaire. Elle est caractérisée par une triade clinique de faiblesse des muscles proximaux, perturbation du système nerveux autonome et diminution des réflexes tendineux. Des cancers à petites cellules (CPC) sont régulièrement associés au syndrome de Lambert-Eaton réduisant considérablement l'espérance de vie. Le traitement repose sur une approche symptomatique incluant l'utilisation de 3,4-diaminopyridine phosphate (DAP). Une immunosuppression peut être préconisée dans le cas où le traitement symptomatique n'est pas assez efficace. Durant les crises, une plasmaphérèse et l'administration de fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses (IVIg) peuvent être envisagées mais elles sont de courte durée. [68]

#### **II.4.1.4. Myopathies d'origine génétique**

Les myopathies sont un groupe extrêmement hétérogène de pathologies neuromusculaires dont le principal symptôme est une faiblesse musculaire due à un dysfonctionnement de la fibre musculaire qu'il soit structurel ou métabolique. Les autres symptômes de la myopathie peuvent inclure des crampes musculaires, de la raideur et des spasmes. Les myopathies peuvent être héréditaires ou acquises (*traitées dans la partie b. MMN secondaires*)

##### **II.4.1.4.1. Myopathies métaboliques**

Les myopathies métaboliques sont des troubles génétiques qui altèrent le métabolisme intermédiaire dans les muscles squelettiques. Il peut s'agir d'une altération de la glycolyse/glycogénolyse aussi appelées glycogénoses musculaires, du transport et de l'oxydation des acides gras ou lipidoses musculaires (défauts d'oxydation des acides gras) ou encore une altération de la chaîne respiratoire. Ces maladies diffèrent parfois beaucoup les unes des autres et se manifestent par des atteintes musculaires (fatigue musculaire et myalgies à l'effort, crampes et/ou faiblesse musculaire permanente progressive et atrophie musculaire). D'autres manifestations sont également retrouvées comme des atteintes cérébrales, cardiaques, des nerfs périphériques, du foie, des reins, un risque myoglobinurie ou encore des accès d'hypoglycémie. La prise en charge devra être adaptée en fonction du type de pathologie et du type d'atteinte. Kinésithérapie, conseils diététiques, entraînement physique contrôlé, solution

orthopédique, certains traitements comme les vitamines ou les coenzymes Q par exemple peuvent être proposés.

**Les glycogénoses musculaires**, maladies autosomiques récessives, sont dues à un défaut dans la chaîne de réactions chimiques qui transforme les sucres apportés par l'alimentation en énergie (ATP). Lors de l'exercice physique, le glycogène ne peut être transformé en glucose pour fournir l'énergie nécessaire au bon fonctionnement de la cellule musculaire. Le glycogène non utilisé va s'accumuler de façon excessive dans les cellules de différents organes. Au sein de cette classe, citons la maladie de McArdle ou glycogénose de type V due à un déficit de l'enzyme phosphorylase musculaire ou myophosphorylase (gène localisé sur le chromosome 11) ou encore celle de Cori ou glycogénose de type III due à un défaut d'un ou des deux sites d'activité de l'enzyme débranchante (gène localisé sur le chromosome 1) nécessaire pour dégrader les points de branchement quand le glycogène est catabolisé.

**Les lipidoses musculaires** sont également des maladies génétiques autosomiques récessives. Elles sont dues à un défaut dans la chaîne de réactions chimiques qui transforment les acides gras apportés par l'alimentation en énergie utilisable par l'organisme (bêta-oxydation des acides gras). Ils vont s'accumuler dans les cellules musculaires et ne pourront plus être utilisés. Ces lipidoses se manifestent généralement lors d'un jeûne et / ou lors d'un exercice physique. Il en existe plusieurs selon le déficit : déficit en carnitine, en carnitine-palmitoyl transférase de type II (CPT II) , en acyl CoA déshydrogénase ou encore en VLCAD (« *Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase* »).

**Les myopathies mitochondriales** sont causées par un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire et représentent un ensemble de maladies très hétérogène. Leur transmission est complexe, elle peut se faire selon une transmission dite mendélienne ou mitochondriale. Elles comprennent notamment le syndrome de MELAS (« *Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis Stroke-like* »), le syndrome de MERRF (« *Myoclonic Epilepsy Ragged Red Fibers* »), le syndrome de Kearns-Sayre, l'ophtalmoplégie progressive, la myopathie oculaire... En plus des atteintes musculaires précédemment décrites pour les myopathies métaboliques, une faiblesse permanente des muscles des yeux (ophtalmoplégie) et une chute des paupières (ptosis) sont souvent présentes. [63][64][69]

#### II.4.1.4.2. Dystrophies musculaires

Les dystrophies sont en soit des formes particulières de myopathies. Elles partagent une faiblesse musculaire progressive affectant les muscles squelettiques associée à un phénomène de dégénérescence dystrophique/régénération visible au microscope. Des gènes anormaux interfèrent avec la production de protéines nécessaires à la formation d'un muscle sain. Il existe une variabilité importante dans les caractéristiques génétiques, biochimiques, la distribution de la musculature affectée, le degré de compromission respiratoire ou cardiaque et l'implication d'autres systèmes d'organes tels que les yeux ou encore le système nerveux central. Il existe également une variabilité parmi les patients atteints du même trouble en ce qui concerne l'âge d'apparition, la gravité, la progression, le pronostic et, par conséquent, la prise en charge optimale.

##### II.4.1.4.2.1. Congénitales

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) représentent un groupe hétérogène de myopathies d'origine génétique, majoritairement autosomiques récessives. Plus d'une trentaine de gènes auraient été découverts. Elles ont en commun un début avant l'âge de un an marqué essentiellement par une hypotonie avec faiblesse musculaire, responsable d'un retard et de troubles de l'autonomie motrice. Des manifestations orthopédiques et respiratoires, plus ou moins sévères, précoces et évolutives, sont les principales conséquences de cette pathologie. Différentes classifications ont été proposées reposant sur l'atteinte ou non du système nerveux central par exemple, aujourd'hui la classification repose principalement sur des arguments physio-pathologiques, issus de la biologie moléculaire et de la biochimie. Leurs prises en charge restent symptomatiques. On tend ainsi à distinguer les : [70]

- **DMC par mutation d'une protéine de structure de la membrane basale ou de la matrice extracellulaire des fibres musculaires squelettiques.** Les deux formes les plus fréquentes étant respectivement les DMC par déficit en mérosine ou MDC1A qui, à elles seules, représentent entre 30 et 40 % des patients atteints de DMC et le syndrome d'Ullrich lié à des anomalies du collagène VI (UCMD)
- **Dystroglycanopathies ou DMC par mutation d'une glycosyltransférase de l'alpha-dystroglycane** entraînant des aberrations de glycosylation de cette dernière. Citons par exemple la DMC de Fukuyama reposant sur la mutation du

gène codant pour la fukutine, les DMC de type « muscle-eye-brain » MEB causées par la mutation du gène codant la glycosyltransférase O-mannose bêta-1,2-N-acétylglucosaminyltransférase (POMGnT1), enzyme intervenant dans la glycosylation des dystroglycanes ou encore la DMC de type Walker-Warbur (WWS) l'une des dystroglycanopathies les plus graves (espérance de vie inférieure à trois ans).

- **Autres formes de DMC génétiquement caractérisées** comme les DMC par mutation du gène LMNA (L-CMD) ou les DMC par mutation du gène SEPN1 (RSMD1).
- **DMC inexplicée en quête de gène.** Certaines sont d'ailleurs identiques sur le plan clinique avec d'autres syndromes mais non caractérisées du point de vue moléculaire. Par exemple : DMC de type Ullrich mais sans anomalie du collagène VI, syndrome de la colonne raide sans mutation du gène SEPN1 etc...

#### **II.4.1.4.2.2. Progressives**

Par comparaison aux DMC, les dystrophies musculaires progressives apparaissent plus tardivement dans la vie des individus, certaines au cours de l'enfance ou l'adolescence, d'autres beaucoup plus tard.

**La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (DMED)** est due à un déficit de protéines liées à l'enveloppe du noyau de la cellule musculaire (nesprines 1 et 2), l'émerine ou les lamines A/C ou encore les protéines FHL1 entraînant des perturbations de la lamina nucléaire. Elle se transmet selon les trois modes de l'hérédité mendélienne (la forme liée à une transmission autosomique récessive est extrêmement rare). Les traitements curatifs ne sont pas existants.

**Les dystrophies musculaires des ceintures ou LGMD (« Limb Girdle Muscular »).** Elles constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques, autosomiques dominantes pour certaines (LGMD1) et autosomiques récessives pour d'autres (LGMD2). Leur classification se réalise en fonction du déficit et de leur transmission, le mode autosomique récessif étant le plus représenté au sein des patients atteints de LGMD. La calpaïnopathie liée à la calpaïne 3 (LGMD2A), les sarcoglycanopathies liées aux sarcoglycanes ou dysferlinopathie liée au déficit en dysferline (LGMD2B) sont autant de LGMD récessives. Traitement symptomatique

aujourd'hui, curatif demain. Le développement de thérapie génique et autres traitements pharmacologiques en particulier pour les sarcoglycanopathies et les calpainopathies sont en cours.

**La dystrophie facio-scapulo-humérale de type 1 et 2 ou FSHD 1/2**, notre sujet d'étude, se situe dans les dystrophies dites progressives. Elle fait partie des plus fréquentes. De transmission autosomique dominante elle est due à des anomalies génétiques dans la région D4Z4 perturbant la chromatine et causant l'activation de l'expression toxique de différents gènes en particulier celui DUX4.

**Les dystrophinopathies** couvrent un spectre de maladies musculaires liées au chromosome X. Elles comprennent la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) la plus fréquente, la dystrophie musculaire de Becker, ces deux dernières touchant presque exclusivement les hommes et enfin, la cardiomyopathie dilatée associée à la DMD (DCM). Les femmes transmettrices peuvent néanmoins être symptomatiques. Elles sont causées par une anomalie du gène DMD (Xp21.2) codant pour la dystrophine, protéine du sarcolemme indispensable qui joue un rôle majeur dans la stabilité structurale de la fibre musculaire. Sans cette protéine les muscles sont susceptibles de subir des lésions mécaniques et de subir des cycles répétés de nécrose et de régénération.

**La dystrophie musculaire de Duchenne** débute généralement tôt, autour de deux à trois ans. Elle se traduit par une atrophie, une faiblesse musculaire progressive et entraîne une dégénérescence des muscles squelettiques, lisses et cardiaques pouvant causer un retard du développement moteur et du développement global.

**Les dystrophies myotoniques** sont des maladies génétiques autosomiques dominantes dues à la répétition exagérée d'une séquence d'ADN de 3 ou 4 nucléotides, selon le cas dans le gène DMPK (pour la DM1 ou maladie myotonique de Steinert) ou dans le gène ZNF9 (pour la DM2 également appelée PROMM pour « *proximal myotonic myopathy* »). Elles sont caractérisées par une accumulation dans les noyaux d'ARN messagers mutés qui perturbent l'expression et l'activité de protéines de la cellule en piégeant d'autres ARN messagers et des protéines d'épissage.

**La dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP)** est due à des expansions du domaine polyalanine dans le gène PABPN1, localisé sur le chromosome 14. Ceci conduit à une

surexpression d'une protéine mutante et par conséquent, à l'accumulation d'agrégats nucléaires dans les muscles. Elle touche principalement les muscles des paupières et ceux responsables de la déglutition. [63][64]

#### **II.4.1.4.3. Myopathies distales**

Le terme myopathie distale (MD) est réservé à des myopathies non identifiables par un autre élément spécifique. Il recouvre un groupe hétérogène d'affections musculaires d'origine génétique (transmission autosomique dominante ou récessive). Elles ont en commun un début clinique caractérisé par une faiblesse des muscles distaux des membres supérieurs et/ou inférieurs. La progression de l'atteinte musculaire est ascendante avec une possibilité d'extension du déficit aux muscles proximaux des membres supérieurs et inférieurs. Il en existe plus d'une dizaine, différentes en fonction de l'anomalie. Les traitements ne sont à l'heure actuelle que symptomatiques. Cette liste n'est pas exhaustive : [64]

- **La myopathie de Welanders**, due à une mutation dans le gène TIA1 codant pour la protéine portant son nom.
- **Les myopathies distales liées au déficit en dysferline, en anoctamine 5 ou encore en filamine C**
- **La myopathie tibiale tardive de Udd/Markesbery-Griggs**, due à des mutations d'un gène codant pour une protéine du disque Z.
- **La myopathie distale de type Laing** engendrée par des mutations du gène MYH7 codant pour la chaîne lourde bêta de la myosine cardiaque.

#### **II.4.1.4.4. Myopathies myofibrillaires**

Ces pathologies génétiques sont caractérisées par l'accumulation de matériel protéique dans les myofibrilles, provoquant leur dégradation et des anomalies des filaments intermédiaires (la desmine par exemple), éléments essentiels de l'architecture de la cellule. Elles entraînent des faiblesses musculaires proximales ou bien plus distales. Les atteintes cardiaques sont fréquentes. D'autres atteintes peuvent survenir, respiratoire ou pharyngée. La transmission se fait selon deux modes, autosomiques dominantes ou récessive. Il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement curatif ; une attention toute particulière devra être portée sur les fonctions cardiaque et respiratoire. [64]



- **La desminopathie** causée par une anomalie des filaments de desmine
- **La zaspopathie** liée à l'anomalie d'une protéine du disque Z
- **L'Alpha-B cristallinopathie** est due à la modification d'une protéine chaperonne nécessaire à la stabilisation de la desmine, la protéine alpha-B cristalline.
- D'autres formes sont retrouvées en fonction de la localisation de la mutation génétique, certaines par exemple entraînent une anomalie de la filamine C, protéine du cytosquelette ou encore de protéine anti-apoptotique.

#### **II.4.1.4.5. Myopathies congénitales**

Les myopathies congénitales (MC) sont des maladies musculaires génétiques présentes dès la naissance ou avant. Certaines peuvent néanmoins se manifester que plus tardivement. Plus d'une trentaine de gènes seraient impliqués. Elles sont caractérisées par une anomalie structurelle de la fibre musculaire entraînant des faiblesses musculaires diverses (muscles respiratoires, oculaires, muscles du visage, du tronc etc...), des déformations orthopédiques pouvant entraîner des difficultés motrices. Leur gravité varie d'une forme à une autre et peut engager le pronostic vital lorsque les débuts sont très précoces. Elles peuvent se transmettre selon les trois modes de l'hérédité Mendélienne. Le traitement est, pour l'instant, destiné à prévenir des complications éventuelles et à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de ces maladies. Trois grandes catégories se dégagent : [71]

**Les myopathies avec cores** sont caractérisées par la présence de zones anormales avec désorganisation de structures appelées "cores". La taille, la localisation des cores et le gène impliqué permettent de distinguer les différentes formes. Les cores peuvent être centraux, on parlera alors de myopathies avec central cores ou à l'inverse être disséminés et plus petits, on parlera de myopathie avec multiminicores.

**Les myopathies avec accumulation de protéines et/ou inclusions** sont caractérisées par la présence anormale d'amas. Elles sont soit avec bâtonnets ou myopathie némaline soit avec « cap » (accumulation de structures en forme de capuchon à la périphérie de la fibre). On observera par exemple chez les patients atteints de myopathies némaline des déficits en tropomyosine 2 ou 3, en troponine T1, en nébuline ou encore en alpha actine.

- Dans une cellule musculaire saine les noyaux sont répartis en périphérie. Chez certains patients les noyaux sont centraux, on parlera de **myopathies avec noyaux centraux** réparties en deux groupes, les myopathies myotubulaires et centronucléaires.
- D'autres **myopathies congénitales sont considérées comme très rares**, citons par exemple les myopathies avec accumulation de myosine, avec disproportion des fibres de type 1 par exemple ou encore les myopathies sarcotubulaires.

#### **II.4.1.5. Myopathies inflammatoires primitives ou idiopathiques**

Les myopathies inflammatoires ou myosites recouvrent principalement les dermatomyosites, les polymyosites ainsi que les myosites à inclusions. Leur classification reste néanmoins complexe. Elles sont plurifactorielles, non héréditaires et souvent d'origine auto-immune. Leur prise en charge uniquement symptomatique se fait généralement via des corticoïdes, des antalgiques ou encore des immunosuppresseurs associés à un traitement non médicamenteux (kinésithérapie). [64]

**Les dermatomyosites** sont des microangiopathies c'est-à-dire qu'elles touchent l'endothélium des petits vaisseaux du derme et des muscles. Elles sont caractérisées par des lésions de la peau évocatrices (érythème violacé) et une faiblesse musculaire proximale symétrique. Cette pathologie survient généralement à l'âge adulte.

**Les polymyosites** sont des pathologies touchant préférentiellement les femmes. Elles se déclenchent généralement à l'âge adulte avec un début insidieux. Elles sont caractérisées par une faiblesse symétrique des muscles. On observe des lyses des fibres musculaires par des lymphocytes cytotoxiques auto-réactifs.

**Les myosites à inclusions (IBM)**, peu connues seraient dues à un dépôt de protéines entraînant la dégénérescence musculaire. Le rôle pathogénique de l'anticorps anti-IBM-43 dirigé contre la protéine musculaire cytosolique 5-nucléotidase 1A et détecté chez environ la moitié des patients est également débattu. Elles apparaissent quasi exclusivement après 50 ans. D'évolution lente elles entraînent un déficit moteur plus distal, asymétrique avec au moins une

des atteintes suivantes : tibial antérieur, quadriceps, fléchisseurs du poignet et des doigts, des palmaires. Des troubles de la déglutition sont fréquents.

**Les myopathies nécrosantes auto-immunes** entraînent une nécrose musculaire. Elles sont associées dans environ 60 % des cas à des auto-anticorps spécifiques des myosites (anti-hydroxyméthylglutaryl-CoA-réductase ou anti-SRP (anti-particule de reconnaissance du signal)).

#### **II.4.1.6. Canalopathies musculaires**

##### **II.4.1.6.1. Paralysies périodiques**

Ce sont des maladies génétiques rares respectant une transmission autosomique dominante à l'exception des paralysies périodiques hypokaliémiques thyrotoxiques et des paralysies périodiques secondaires à des variations permanentes des taux de potassium sanguin (perte urinaire ou gastro-intestinale de potassium). Elles sont liées à des anomalies des canaux ioniques membranaires musculaires (sodium, potassium et calcium) modifiant l'excitabilité de la cellule musculaire.

Elles se traduisent par des épisodes graves de faiblesse musculaire réversible et de durée variable allant de quelques minutes à plusieurs jours (accès de paralysie ou myotonie) concomitants à des variations du taux de potassium. Ces épisodes commencent par les extrémités et se généralisent progressivement. Ils sont déclenchés par le repos brusque après un exercice, un repas très salé et/ou riche en sucres, une exposition au froid, une poussée fébrile ou encore un traumatisme physique ou psychique. Les patients ne ressentent en général pas de gêne entre les crises.

On estime leur prévalence à 0,5/100 000 pour des paralysies périodiques hyperkaliémiques et à 1/100 000 celle des paralysies périodiques hypokaliémiques. Ces dernières étant les plus graves et pouvant, selon l'importance de l'hypokaliémie nécessiter une hospitalisation en soins intensifs. Le traitement des crises, associé à une modification des habitudes de vie (adaptation de l'activité physique, éviction du froid), permet de prévenir voire diminuer les accès de paralysie. Quatre grands types de paralysies périodiques sont répertoriés : [72]

- **Adynamie épisodique de Gamstorp (paralysie périodique hyperkaliémique)**
- **Paralysie périodique hypokaliémique de type II**

- **Maladie de Westphal (paralysie périodique hypokaliémique)**
- **Syndrome d'Andersen-Tawil**

#### **II.4.1.6.2. Syndromes myotoniques non dystrophiques**

De transmissions autosomiques dominantes ou récessives, ces syndromes sont causés par des mutations affectant soit les canaux ioniques chlorure, soit les canaux ioniques sodium. Le tableau clinique est dominé par la présence de myotonie et d'autres troubles musculaires mineurs comme une faiblesse épisodique légère ou encore une hypertrophie musculaire. Bien que les progrès en termes de diagnostic moléculaire soient notables, différencier les syndromes myotoniques reste extrêmement difficile, entraînant souvent des retards de diagnostic importants. Adapter son mode de vie, prendre en charge les symptômes musculaires et orthopédiques font partie du traitement des syndromes myotoniques non dystrophiques. Des précautions doivent également être prises lors d'anesthésie. [73]

**Les myotonies congénitales de Becker et de Thomsen** sont toutes les deux causées par une anomalie génétique codant le canal chlore musculaire, seul le mode de transmission varie (dominant dans celle de Thomsen et récessif pour la myotonie de Becker).

**Les myotonies du canal sodium**. Elles regroupent différentes pathologies comme la myotonie fluctuans, la myotonie permanente ainsi que la myotonie sensible à l'acétazolamide.

**La paramyotonie congénitale de Von Eulenburg**. Elle est due à un déficit en sous-unité  $\alpha$  du canal sodium musculaire.

### **II.4.2. MNM secondaires**

#### **II.4.2.1. Myopathies infectieuses**

Certaines affectations virales, bactériennes ou parasitaires peuvent provoquer des myopathies. Une sérologie virale systématique doit être effectuée devant toute suspicion de myosite. VHC, VIH, virus coxsackie ou encore virus influenza doivent être recherchés. La trichinose est l'affection parasitaire la plus fréquente à l'origine de myopathie. Elle survient en

particulier après une ingestion de viande de porc ou de cheval mal cuite. D'autres parasitoses peuvent être responsables d'atteintes musculaires, citons la toxoplasmose, la toxocarose ou encore la cysticercose. Les myopathies infectieuses d'origine bactérienne sont souvent associées à une infection par staphylocoque, streptocoque, mycobactérie ou encore actinomycète. [74]

#### **II.4.2.2. Myopathies toxiques et iatrogènes**

De nombreux agents médicamenteux et/ou toxiques comme l'alcool ou encore le toluène ont un effet néfaste sur les muscles. Les myopathies médicamenteuses sont fréquentes, leur identification est importante en raison de leur morbidité potentielle. L'expression clinique de ces myopathies varie : myalgies, fatigabilité, déficit musculaire aigu ou chronique, amyotrophie, rhabdomyolyse aiguë ou encore syndrome myasthénique. De nombreux traitements sont d'ailleurs formellement contre-indiqués lorsque l'on souffre d'une atteinte musculaire. L'arrêt du médicament en cause entraîne la réversibilité des symptômes musculaires, sauf dans le cas des statines par exemple qui peuvent provoquer une myopathie auto-immune nécrosante aux statines, nécessitant la prescription de médicaments immunosuppresseurs. Limiter la prescription simultanée de plusieurs médicaments susceptibles d'induire des symptômes musculaires et réduire le nombre d'interactions médicamenteuses font partie de la prise en charge. Il est important de noter qu'un terrain particulier peut aggraver les complications liées au traitement. Un âge avancé, une hypothyroïdie, une insuffisance rénale ou hépatique ou encore la prescription de médicaments potentialisant la toxicité des statines (fibrates, ciclosporine, érythromycine, antifongiques azolés et macrolides) sont des facteurs qu'il faudra prendre en compte lors de l'instauration du traitement pour éviter les atteintes musculaires graves comme les rhabdomyolyses. La survenue de signes d'atteinte musculaire doit faire suspecter une myopathie liée à un médicament. [63][75]

**Une corticothérapie** induit un déficit musculaire proximal indolore, avec une atrophie des quadriceps, associé aux autres effets systémiques du traitement que sont la prise de poids, l'hypertension artérielle ou bien le gonflement du visage.

**Les hypocholestérolémiants, fibrates et statines** sont à l'origine de myalgies, d'une fatigabilité musculaire et plus rarement, de faiblesse musculaire.

D'autres traitements peuvent également causer des myopathies (cette liste n'est pas exhaustive) :

- **La chloroquine, la colchicine, l'amiodarone** peuvent induire, en administration chronique, une myopathie déficitaire.
- **La pénicilline et la pénicillamine** peuvent être à l'origine de syndrome myasthénique ou de polymyosite.
- **Le métoprolol** de la famille des bêtabloquants responsable de myalgies ou de syndrome myasthénique indolore.
- **Les antirétroviraux** qui peuvent engendrer des myopathies mitochondriales ou des polymyosites associées plus ou moins avec des neuropathies.

#### **II.4.2.3. Myopathies endocriniennes**

L'atteinte du tissu musculaire squelettique fait partie de la plupart des syndromes endocriniens. Cette atteinte est souvent mise au second plan devant un contexte endocrinien riche mais dans certaines situations elle peut révéler l'endocrinopathie. Le traitement et la correction des troubles endocriniens permettent dans la majorité des situations de supprimer l'atteinte musculaire. [63]

**L'hyperthyroïdie** est la première cause de myopathie endocrinienne. Elle se manifeste par des faiblesses musculaires proximales et indolores, un amaigrissement et une fatigue musculaire.

**L'hypothyroïdie**, plus rare, se manifeste par un enraidissement musculaire douloureux et des crampes avec élévation des CPK (pas automatiquement retrouvée dans le cas des hyperthyroïdies).

**L'hypercorticisme** peut également causer des atteintes musculaires. Elles sont pratiquement constantes chez les patients atteints du syndrome de Cushing. Les déficits musculaires seront identiques à ceux observés dans le cas de myopathie iatrogène induite par les corticoïdes.

**Un dérèglement du métabolisme calcique et de la vitamine D** peut entraîner des atteintes musculaires en particulier au niveau pelvien. Devant une faiblesse musculaire pelvienne et des manifestations osseuses de type douleurs, fractures ou encore déminéralisation, un bilan phosphocalcique doit être réalisé. L'hyperparathyroïdie primaire due à un adénome ou secondaire à une insuffisance rénale et l'ostéomalacie due à une carence ou une anomalie du métabolisme de la vitamine D sont autant d'anomalies pouvant causer une myopathie.

**Les pathologies hypophysaires** comme l'acromégalie ou encore l'insuffisance hypophysaire peuvent représenter un risque.

**Le diabète** est responsable de complications neuromusculaires pouvant être à l'origine de diverses atteintes musculaires.

# La Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD) ou maladie de Landouzy-Dejerine

## **I. Généralités**

### **I.1. Définition**

La Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale également appelée dystrophie FSH (FSHD) ou dystrophie de Landouzy-Dejerine est une maladie musculaire rare. Son nom provient de la localisation des muscles atteints, en particulier ceux du visage (de la paupière, les muscles orbitaires ou des lèvres), ceux de la ceinture scapulaire qui permettent de fixer les omoplates au squelette, ceux des bras mais en laissant relativement intact les muscles des avant-bras. C'est l'une des maladies neuromusculaires les plus fréquentes chez l'adulte touchant aussi bien les hommes que les femmes et dont les premières manifestations apparaissent en général entre 10 et 20 ans. Malgré une grande variabilité dans la sévérité clinique de la maladie, la dystrophie FSH est principalement caractérisée par une faiblesse et/ou une atrophie des muscles précédemment cités ainsi que ceux de l'extension du pied et du genou. En progressant, elle peut également toucher d'autres muscles comme ceux de l'abdomen ou les membres inférieurs par exemple et peut s'accompagner d'atteintes extra musculaires (oculaire et auditive). Parfois asymptomatique, la FSHD a une évolution lente. Elle est caractérisée dans 95 % des cas par une anomalie située sur le chromosome 4, une diminution du nombre de répétitions D4Z4 entraînant une perturbation de la structure de la chromatine (relaxation de la chromatine) et une hypométhylation de l'ADN. On parlera de FSHD de type 1. Cette désorganisation active l'expression toxique de gènes à proximité en particulier DUX4 mais d'autres gènes pourraient également être impliqués comme FRG1, FRG2 ou ANT1.

Les 5 % restants sont des patients atteints de FSHD de type 2. Les deux types ne diffèrent que d'un point de vue génétique. Ces patients ne présentent pas de réduction du nombre de répétitions D4Z4, il n'y a pas de contraction D4Z4 mais ils présentent eux aussi une relaxation de la chromatine et une hypométhylation de l'ADN associée dans la grande majorité à des mutations du gène SMCHD1 ou du gène DNMT3B. [76][77][78][79]



## **I.2. Histoire de la FSHD**

La deuxième moitié du XIX<sup>ième</sup> constitue un véritable coup de départ dans l'intensification des recherches sur de nombreuses maladies musculaires. De grands noms comme Duchenne ou Charcot commencent à se pencher sur certaines atteintes du tissu musculaire.

Dès janvier 1884 lors d'une séance à l'Académie des sciences de Paris, deux spécialistes français, Théophile Joseph Louis Landouzy et Joseph Jules Dejerine listent les différentes atteintes liées à cette maladie musculaire primitive dégénérative d'évolution progressive dans « De la myopathie atrophique progressive (myopathie héréditaire, débutant dans l'enfance par la face, sans altération du système nerveux) ». Citons également les travaux de Wilhelm Erb qui, par ses contributions, permirent également de décrire certaines caractéristiques de cette atteinte musculaire. En 1885, Landouzy et Dejerine continuent leurs observations sur « la myopathie atrophique progressive ; myopathie héréditaire, sans neuropathie, débutant d'ordinaire dans l'enfance par la face » en publiant dans la revue de médecine de Paris ». De nouvelles descriptions sont ensuite apportées en 1886 dans « Contribution à l'étude de la myopathie atrophique progressive (myopathie atrophique progressive, à type scapulo-huméral) ». Entre 1884 et 1886, Dejerine et Landouzy reporteront vingt-quatre cas, ce qui leur permettra d'ajuster leurs connaissances sur la pathologie. Très vite, on parlera de syndrome Erb-Landouzy-Dejerine qui va progressivement se changer en syndrome de Landouzy-Dejerine. La pathologie sera finalement enregistrée sous le nom officiel de Maladie ou dystrophie de Landouzy-Dejerine. Tentant d'établir une meilleure définition de la pathologie d'autres médecins continuèrent de décrire, indépendamment, les enfants atteints. Entre temps modifiée pour FSHD pour (« Facio-Scapulo-Humeral Dystrophy »), il faudra attendre 1950 pour avoir un premier travail d'envergure pluri-générationnelle sur plusieurs familles atteintes de FSHD dont certains enfants étaient issus de relations polygamiques. [80][81]

## **II. Epidémiologie**

La FSHD fait partie des maladies neuromusculaires les plus fréquentes à l'âge adulte. La prévalence varie en fonction des sources utilisées mais selon Orphanet, la prévalence admise de cette maladie à transmission autosomique dominante est de 5 pour 100 000 personnes. [82] Selon l'Observatoire National des patients atteints de FSHD, 3250 personnes seraient

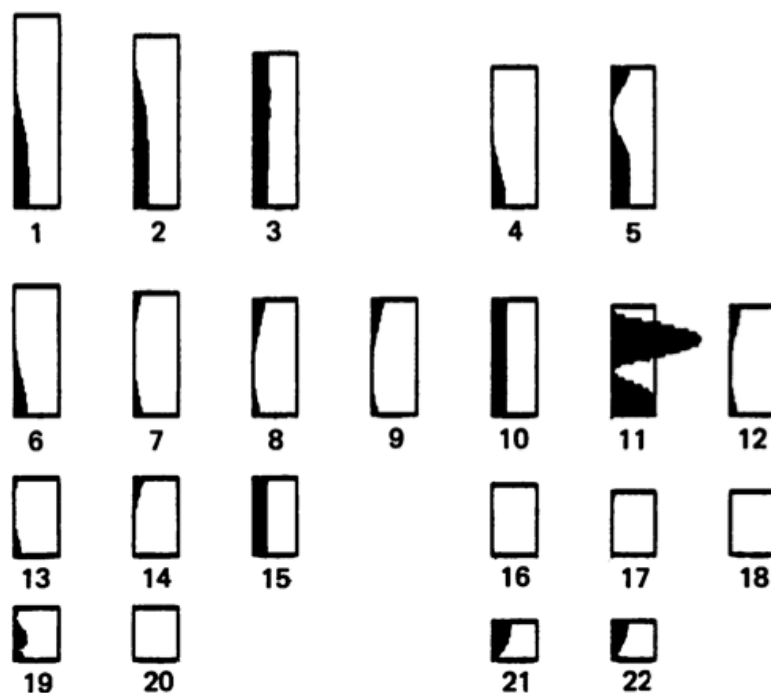
touchées en France mais, compte tenu de la difficulté de poser le bon diagnostic, ce nombre est très probablement sous-estimé. [83] Selon une récente étude la prévalence est revue à la hausse, 12 pour 100 000 personnes, faisant de cette dystrophie la plus fréquente des maladies neuromusculaires. [84] L'importance de la prévalence reste toutefois relative, elle dépasse très largement le seuil de prévalence des maladies rares, fixé à 1 sur 2000 personnes ou 50 sur 100 000 personnes.

### **III. Etiologie**

#### **III.1. Aspects génomiques**

##### **III.1.1. Le motif D4Z4 impliqué**

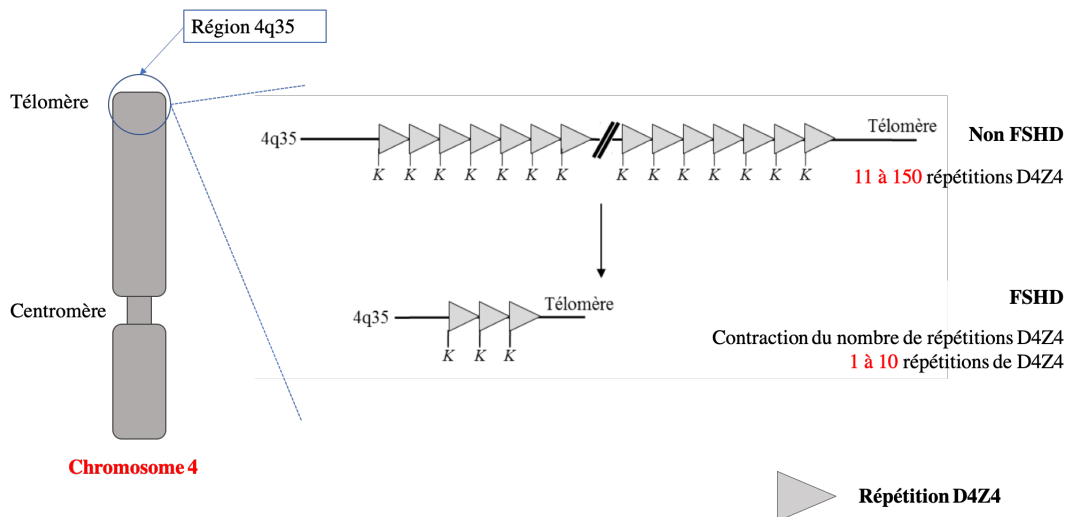
C'est dans les années 90 que l'on en arrive à postuler qu'un seul locus pouvait être responsable de la FSHD. En 1989, 455 patients issus de 25 familles différentes furent étudiés permettant par la suite la constitution d'une première carte d'exclusion pour le locus (défini par le Larousse comme un « emplacement précis d'un gène sur le chromosome qui le porte ») responsable de la FSHD (*Figure 15*). [85] Bien qu'après l'élaboration de cette carte d'exclusion les scientifiques ne retiennent que les chromosomes 3, 5, 10, 11, 15 et 19, il semblait également que le chromosome numéro 4 pouvait également porter le locus recherché. [86] Continuant les recherches, en 1990 on excluait 23 % du génome humain. [87]



**Figure 15** : Carte d'exclusion pour le locus de la FSDH

Adapté d'après Mansoor Sarfarazi, Meena Upadhyaya, George Padberg et al. (1989) *An exclusion map for facioscapulohumeral (Landouzy-Dejerine) disease. Journal of Medical Genetics 1989 ; 26 : p 481-484.*

Le locus morbide de cette maladie est localisé pour la première fois en 1990 puis sa position est affinée par la suite. Il est situé sur le bras long du chromosome 4 en position 4q35 à proximité de la région dite télomérique, l'extrémité des chromosomes. Par la suite une sonde spécifique de ce locus est mise au point, la sonde p13E-11 qui permet de mettre en évidence une zone plus petite contenant plusieurs séquences répétitives en tandem de 3,3 kb appelée D4Z4 dans laquelle vont être détectés des réarrangements de l'ADN. [88][89][90] Chez les individus sains, le nombre de répétitions D4Z4 est compris entre 11 et 150 alors qu'il est toujours inférieur à 11 chez les patients atteints de FSHD de type 1, on parle de contraction D4Z4 en 4q35 . Le nombre de répétitions de D4Z4 est un déterminant critique de l'âge d'apparition et de la gravité clinique de la FSHD. La sévérité de la maladie est inversement proportionnelle au nombre de répétitions D4Z4. De manière générale, les formes sont plus sévères lorsque l'on retrouve entre 1 et 3 répétitions, mineures lorsque l'on en retrouve plus de 8 avec une pénétrance incertaine. Les formes les plus couramment retrouvées se situent entre 4 et 8 répétitions. [90][91][92][93]



**Figure 16** : Répétitions des motifs D4Z4 chez les individus sains et atteints de FSHD  
Chaque unité D4Z4 est bornée par des sites de restrictions KpnI (K)

Bien que cette région soit à première vue dépourvue de gène, il semble que la délétion partielle de cette région soit associée à une modification de l'organisation de la chromatine devenant ainsi moins compacte. Ce phénomène entraîne une expression inappropriée d'un ou plusieurs gènes dans le tissu musculaire. [94] Fait important, la présence d'au moins une répétition semble indispensable au développement de la pathologie. En effet, le fait de ne posséder aucun motif D4Z4 (délétion totale) sur le chromosome 4 en 4q35 n'entraîne aucun signe de la pathologie. [95] Il est également intéressant de prendre en compte que les porteurs asymptomatiques qui ne développent aucun signe clinique de la FSHD, sont des individus possédant généralement entre cinq et dix répétitions. La FSHD peut ne pas se déclarer même avec un nombre de répétitions d'unités D4Z4 inférieur à la normale. D'autres mécanismes sont donc à l'œuvre et doivent être associés. [96][97][98][99]

### III.1.2. Complexité de la FSHD

Les mécanismes exacts à l'origine de cette dystrophie commencent à être mieux connus mais ils n'en sont pas moins complexes. L'existence de deux formes identiques sur le plan clinique mais génétiquement différentes, l'homologie entre les régions des chromosomes en 4q et 10q ainsi que la nécessité de posséder au moins une répétition D4Z4 pour déclencher la pathologie ont complexifié la compréhension de la FSHD.

### III.1.2.1. Homologie entre les chromosomes 4 et 10

Les recherches liées au motif D4Z4 ont mené les chercheurs vers une autre découverte. Ces répétitions D4Z4 sont très largement présentes dans le génome et, si elles sont retrouvées sur le chromosome 4 en 4q35, le même phénomène se retrouve également au niveau du chromosome 10 en position 10q26. Ceci laissait à penser qu'un deuxième locus pouvait également être responsable de la pathologie. Malgré une très forte homologie, environ 98 %, il fut établi l'existence du rôle de la mitose pour réaliser une interaction transchromosomale entre les chromosomes 4 et 10 au cours de l'évolution humaine. Bien que la FSHD ne soit pas directement liée au chromosome 10, l'homologie entre les deux chromosomes 4 et 10 rend difficile le diagnostic et l'interprétation des analyses génétiques en particulier lors de Southern Blot. [100][101][102][103][104]

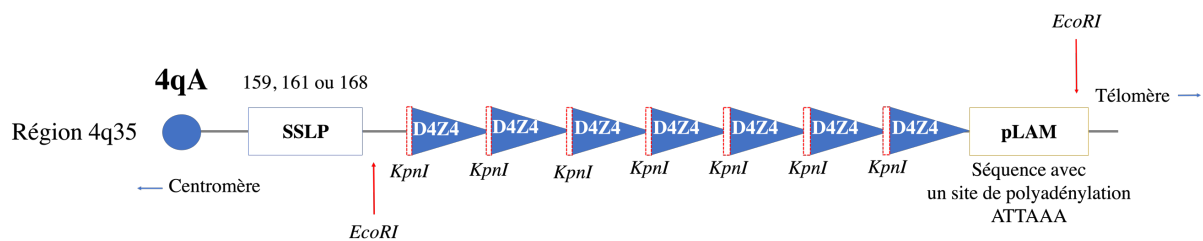
### III.1.2.2. Les segments polymorphes 4qA et 4qB

La contraction seule des répétitions D4Z4 en 4q35 n'est pas suffisante pour déclencher la maladie. Deux allèles différents existent pour le chromosome 4, l'allèle 4qA et le 4qB, homologues à 92 %. [105] Ces deux allèles existent dans des proportions similaires au sein de la population. Une différence importante entre ces allèles est que seule la variante 4qA est à l'origine de la pathologie. En effet, une dérégulation de cet haplotype 4qA contenant une séquence particulière de polyadénylation de l'ARN messager DUX4 sera responsable de l'expression toxique de la protéine DUX4 dans les muscles squelettiques. Ce gène DUX4 revêt une importance capitale dans la FSHD. Il sera abordé par la suite dans la partie « 3. Principaux gènes dérégulés – III.3.1. DUX4 – III.3.1.3. Expression toxique et FSHD ».

Concernant la constitution de l'allèle 4qA, on retrouve en aval du dernier fragment D4Z4 (vers le télomère) une région qui se nomme pLAM. Cette région de 2,9 kb contient un signal de polyadénylation (PAS). [106] Suite au séquençage des régions D4Z4, des segments polymorphes stables dits SSLP pour « *simple sequence length polymorphism* » au niveau proximal des répétitions D4Z4 ont été retrouvés. Ils ont un rôle primordial dans la maladie car seuls certains haplotypes retrouvés au sein des populations malades. Il existe plus d'une dizaine. [97][99][102][106][107]

Pour résumer, la FSHD 1 apparait lorsque l'on peut observer une réduction du nombre de répétitions des unités D4Z4 inférieur à 11 sur le chromosome 4 d'haplotype 4qA avec l'un des SSLP suivants : le A159, le A161 ou le A168. L'haplotype 4qA166, précédemment considéré

comme non permissif était fréquemment retrouvé au sein des patients atteints de FSHD. [99] Aujourd'hui, on considère que c'est l'haplotype hybride 4qA166 nommé 4qA166H qui est responsable de la FSHD. [102][79] L'haplotype 4A161 représente la très grande majorité des patients atteints de FSHD oscillant entre 65 et 86 % selon les sources. [97][99][102][107] Nous venons d'introduire la notion de chromosome permissif. Tous les haplotypes 4qB ne sont pas permissifs. Attention, la seule contraction des répétitions D4Z4 n'est pas obligatoirement synonyme de FSHD. Certains patients atteints de FSHD présentent un nombre de répétitions normales. Ils sont soit atteints de FSHD de type 2, soit asymptomatiques. En revanche, même s'ils ne présentent pas de contraction des unités D4Z4, ils doivent posséder un chromosome permissif 4qA associé avec les SSLP précédemment décrits. [102][106][107][108]



**Figure 17** : Organisation du chromosome A en région subtélomérique

Adapté de I. Scionti, F. Greco, G. Ricci et al. (2012). Large-scale population analysis challenges the current criteria for the molecular diagnosis of fascioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 90 : p 628– 635.

### III.1.2.3. Patients mosaïques

Le mosaïcisme cellulaire se définit par la présence dans un même organisme de deux ou plusieurs cellules génétiquement différentes issues de la même cellule œuf. Ce phénomène s'explique par la survenue de mutations durant certains stades de développement. La proportion serait d'autant plus importante que la mutation apparaîtrait tôt dans le développement embryonnaire. Lorsque la mutation survient au début de l'embryogénèse, on parlera de mosaïcisme somatique. Si elle touche les cellules de reproduction, on parlera de mosaïcisme germinale.

Dans la FSHD, l'homologie entre les chromosomes 4 et 10 mais également la localisation des répétitions D4Z4 pourraient entraîner une importante instabilité durant la mitose. Il existe des échanges entre les chromosomes 4q et 10q chez 20 % de la population. Cette instabilité serait à l'origine d'un réarrangement mitotique aux répétitions D4Z4 par conversion génique inter chromatinienne. [109][110][111] Parmi les cas de patients atteints de FSHD, certains sont dits de novo (c'est-à-dire, des enfants atteints de parents qui ne le sont pas). Ils représentent

entre 10 et 30 % des patients selon les sources. [112][113][114] Parmi ces derniers, presque la moitié est due à ce réarrangement mitotique, s'exprimant principalement par un mosaïsme somatique. Il est intéressant d'étudier les patients mosaïques atteints de FSHD, puisque qu'ils présentent des cellules dont le patrimoine génétique est identique sauf au niveau de la mutation. Pour faire simple, on observe au sein d'un même tissu, des cellules différentes qu'au niveau des répétitions D4Z4. D'une part, un groupe de cellules normales et de l'autre, un groupe de cellules portant une contraction D4Z4 pouvant mener à la FSHD. On sait également aujourd'hui que la présence de ce mosaïcisme somatique pour un réarrangement de D4Z4 est constatée chez pas moins de 3 % de la population générale. Ceci explique la grande variabilité entre les tailles des répétitions D4Z4 au sein de la population. [111]

Chez nos patients, une mosaïque de l'allèle FSHD est présente dans les cellules germinales, les fibroblastes ou bien les lymphocytes du sang périphérique. Ceci amène à penser que les réarrangements mitotiques de D4Z4 surviennent probablement tôt au cours de l'embryogénèse, lors des premières divisions cellulaires. D'autres patients peuvent présenter un réarrangement mitotique de D4Z4 plus tardif, retrouvé d'ailleurs chez les patients portant l'anomalie liée à la FSHD mais asymptomatiques. En effet, ce réarrangement mène en général à un faible mosaïcisme, moins de 25 % des cellules. [104] Il existe donc un lien entre l'apparition de la FSHD, le moment où l'anomalie intervient et le degré de mosaïcisme.

#### **III.1.2.4. FSHD de type 2, maladie digénique**

Chez 5 % des patients atteints de FSHD, les causes génétiques ne sont pas celles décrites précédemment, on parle alors de FSHD de type 2. Bien que les manifestations cliniques soient identiques entre les deux formes, la FSHD de type 2 est unique d'un point de vue génétique et plus difficile à comprendre. Comme pour les patients atteints de FSHD de type 1, ils doivent présenter un chromosome 4 permissif mais le nombre de répétitions D4Z4 est normal (supérieur à 10), aucune diminution caractéristique des répétitions D4Z4 n'est observée. En d'autres termes, il n'y a pas de contraction D4Z4. En moyenne, ces patients présentent un allèle 4qA avec entre douze et seize répétitions. Des cas de FSHD 2 apparaissent entre 11 et 20 répétitions D4Z4. Bien que l'anomalie caractéristique liée à la FSHD 1 ne soit pas présente, il en résulte pourtant les mêmes symptômes. Mais alors qu'elle est la différence fondamentale entre la FSHD de type 1 et de type 2 ?

Deux anomalies génétiques sont responsables de la FSHD de type 2, d'où le caractère digénique. Parmi ces patients, 80 % présentent une anomalie du gène SMCHD1 sur le

chromosome 18 en position 18p11.32. Ces mutations réduisent la quantité de protéine SMCHD1 disponible pour faire taire la région D4Z4. En effet, ce gène code pour la protéine SMCHD1 qui régule l'état de méthylation de la chromatine, en particulier celui des répétitions D4Z4. Outre son lien avec la FSHD 2, une mutation de ce gène est également associée chez les patients atteints de type 1 avec un phénotype plus sévère. Plus rarement, un autre gène peut également être responsable de la FSHD de type 2, le gène DNMT3B présent sur le chromosome 20. Ce gène code pour l'ADN méthyltransférase 3 $\beta$ , une protéine connue pour agir sur la méthylation des répétitions D4Z4. Il est notamment connu pour être impliqué dans le syndrome ICF (immuno-déficiences combinées, instabilité de l'hétérochromatine paracentromérique et dysmorphie faciale). Des mutations sur les deux gènes, SMCHD1 et DNMT3B sont également retrouvées chez certains patients, ces derniers présentant une FSHD de type 2 plus sévère. Ce n'est donc pas une contraction D4Z4 seule qui est à l'origine de la FSHD mais bien la mutation de gènes présents sur d'autres chromosomes. Dans tous les cas, elles provoquent des modifications de la structure de la chromatine au niveau des répétitions D4Z4, entraînant l'expression toxique de certains gènes. [115][116][117][118][119]

### **III.1.2.5. Pénétrance incomplète**

La complexité de cette pathologie n'est plus à démontrer. La combinaison de tous les facteurs précédemment décrits n'est pas suffisante pour développer la pathologie, la pénétrance de la FSHD étant incomplète. En effet, certains patients sont effectivement porteurs des anomalies génétiques mais ne semblent pas exprimer cliniquement la FSHD ou très peu. Il est d'ailleurs admis que la fréquence de la contraction pathogène du réseau D4Z4 majoritairement retrouvée (entre 4 et 8 répétitions) chez les patients malades sur un haplotype 4qA permissif est de 3 % dans la population des individus sains. Les conditions génétiques pour déclarer la pathologie sont réunies mais les individus restent asymptomatiques. [99][107] D'autres chercheurs avancent que 20 % des cas génétiquement confirmés restent asymptomatiques ou sont faiblement affectés. [96] Il existe donc des éléments qui modifient non seulement la pénétrance de la FSHD mais également sa progression.

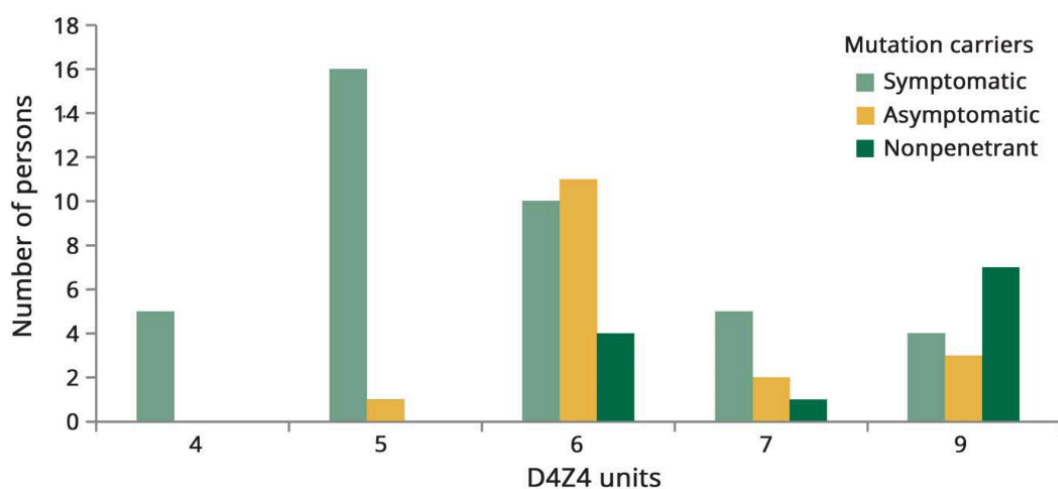
Très tôt, il est montré que la pénétrance augmente avec l'âge. Relativement faible chez le jeune enfant, elle peut monter jusqu'à 95 % pour les patients âgés de plus de 20 ans. Selon les sources, on l'estime entre 80 et 95 % pour des patients âgés entre 20 et 30 ans, la non-pénétrance n'étant elle, que de 2 à 5 % à l'âge de 60 ans. La FSHD était donc considérée comme quasi complète après 20 ans. [120][121] Cependant, certains chercheurs ont continué à étudier la



pénétrance de la FSHD démontrant qu'elle pouvait être bien moins importante que les résultats déjà publiés. Certaines études ont mis en lumière des pénétrances relativement faibles, encore plus réduites chez les patients ayant un nombre de répétitions D4Z4 parmi les plus hauts (compris entre 6 et 10). C'est donc naturellement que des chercheurs ont corrélé le degré de contraction D4Z4 avec la pénétrance de la FSHD. 59 % étaient trouvés chez des familles japonaises ou encore 50 % dans une étude grecque lorsque l'on analysait des patients à risque, avec un fragment D4Z4 inférieur à 38 kb (environ inférieur à 11 répétitions). [122][123] En 2015, une étude incluant l'une des plus larges cohortes de patients atteints de FSHD 1 ou à risque, mit en avant une pénétrance d'environ 60 % chez ces patients à risque. L'âge moyen de déclaration était également différent, autour de 30 ans, bien supérieur à ceux trouvés dans les précédentes études, situé autour des 20 ans. [113][124] Plus récemment, il est montré que la non pénétrance est encore plus faible, compte tenu de certains biais de calcul dans certaines études. En effet, aucune distinction n'était faite entre les patients FSHD 1 non pénétrants et les porteurs asymptomatiques. Les deux types de patients présentent la mutation génétique responsable de la pathologie mais chez les non pénétrants on n'observe, ni symptômes musculaires, ni signes de FSHD alors que les signes de FSHD sont visibles chez les patients asymptomatiques. La non pénétrance est observée chez 17 % des patients de FSHD de type 1 avec un nombre de répétitions compris entre 4 et 9. [125] La pénétrance et la sévérité sont intimement liées à la taille de contraction D4Z4 mais aussi au degré de méthylation des répétitions D4Z4. Plus la méthylation et la longueur des fragments sont faibles, plus la pénétrance et la sévérité sont importantes. D'autres modificateurs de la pénétrance sont également avancés : des mutations des gènes SMCHD2 et DNMT3B chez les patients souffrant de FSHD 1, le type d'haplotype présent, la présence d'un signal de polyadénylation DUX-PAS et d'une séquence pLAM stable sur le chromosome permissif 4q, la taille des télomères et leurs réductions au cours du temps etc. [107][119][125][126] [127][128][129][130] C'est donc une pathologie difficile, mêlant à la fonction des désordres génétiques et épigénétiques.

Femme et homme, même combat ? Plusieurs études viennent appuyer les inégalités des hommes par rapport aux femmes face à la FSHD. La pénétrance ainsi que la sévérité sont, en effet, plus importantes chez les hommes que chez les femmes. Dès les années 80, on établit que les hommes sont plus touchés par la FSHD et plus sévèrement. Les femmes asymptomatiques représentaient 44 % contre 22 % pour les hommes. [120] 72 % des patients porteurs des modifications responsables de la FSHD mais asymptomatiques sont des femmes. [124] Le risque de déclarer des symptômes est presque cinq fois plus élevé chez les hommes, suggérant

un rôle possible du sexe dans la pathologie. Les cas de FSHD non pénétrante sont également plus nombreux chez les femmes que chez les hommes. *Ricci et al.* [129] montre par exemple que six patients sur sept ayant une FSHD non pénétrante étaient des femmes. En revanche, les nouvelles mutations sont plus fréquemment retrouvées chez les femmes. [131] Bien que les hommes soient plus sévèrement touchés par la FSHD, il n'existe aucune différence de méthylation entre les deux sexes. [96][124][129][131] Une explication pourrait se trouver dans le fait que les œstrogènes amélioreraient les propriétés de différenciation des myoblastes, en réduisant l'activité de DUX4. [132]



**Figure 18** : Pénétrance de la FSHD 1 en fonction de la contraction D4Z4

*Adapté de : M. Wohlgemuth, R.J. Lemmers, M. Jonker et al. (2018) A family-based study into penetrance in facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1. Neurology. 2018 Jul 31 ; 91 (5) : p 444-454.*

*Nombre total de porteurs d'allèles de la FSHD de type 1 regroupés par taille de répétition en unités et triés par état clinique (porteurs de mutation symptomatiques, asymptomatiques et non pénétrants).*

Porteur de la mutation génétique (contraction des répétitions D4Z4)  
responsable de la FSHD 1

« Symptomatic » (Symptomatique) : Porteur de la mutation présentant des symptômes musculaires retrouvés également à l'examen.

« Asymptomatic » (Asymptomatique) : Porteur de la mutation sans symptôme musculaire mais présentant des signes musculaires de FSHD.

Nonpenetrant (Non pénétrant) : Porteur de la mutation sans symptôme musculaire et sans signe de FSHD à l'examen.

## **III.2. Modifications épigénétiques**

### **III.2.1. Défaut de méthylation des régions D4Z4**

La méthylation de l'ADN est une modification épigénétique fondamentale dans de nombreux processus physiologiques dont le développement embryonnaire. La méthylation de la chromatine est un mécanisme réversible consistant en un greffage d'un groupement méthyl sur la base Cytosine de l'ADN. Les enzymes effectuant cette opération s'appellent des méthyltransférases. Certaines variations lors de ce processus peuvent engendrer des pathologies dont la FSHD.

On retrouve au sein des patients atteints de la FSHD de type 1 et 2 une hypométhylation des répétitions D4Z4, visible en particulier au niveau du degré de méthylation des dinucléotides CpG extrêmement présents dans cette région. Cette anomalie serait l'évènement clé dans la cascade d'évènements épigénétiques responsables de la pathologie au niveau musculaire. Cet état est aussi observé au sein de différentes populations de cellules comme les cellules somatiques, les fibroblastes ainsi que les lymphocytes du sang périphérique. On sait aujourd'hui que l'hyperméthylation des répétitions D4Z4 rend le gène DUX4 silencieux, l'empêchant d'exprimer sa toxicité au travers de la protéine DUX4. En revanche, une hypométhylation de ces régions entraîne une relaxation de la chromatine exposant certains gènes à une activation transcriptionnelle. Dans une situation non pathologique, les répétitions D4Z4 sont contenues dans une conformation chromatiniennne fermée (hétérochromatine) suggérant l'absence de transcription à l'intérieur de ces répétitions.

Chez les patients FSHD de type 1, la contraction de D4Z4 au niveau d'un chromosome 4 permissif est à l'origine d'une hypométhylation. Ceci entraîne la relaxation de la chromatine et la possibilité d'une activation transcriptionnelle de certains gènes à proximité, en particulier le gène DUX4. Chez les patients FSHD de type 2 et dans la majorité des cas (plus de 80 % [116]), c'est une mutation du gène SMCHD1 localisé sur le chromosome 18 codant pour la protéine portant le même nom. Cette dernière joue un rôle majeur dans l'hyperméthylation des zones D4Z4, son défaut est à l'origine de dérèglements épigénétiques causant la relaxation de la chromatine. Chez ces derniers, le niveau de méthylation est d'ailleurs corrélé avec la nature de la mutation du gène SMCHD1.

Dans le cas de la FSHD de type 1, l'hypométhylation est retrouvée uniquement au niveau du chromosome 4 permissif portant la contraction D4Z4 alors qu'elle se retrouve indépendamment de celle-ci chez les patients atteints de FSHD de type 2. Chez ces derniers,

cette hypométhylation se retrouve aussi bien sur les chromosomes 4q que 10q. On parle d'hypométhylation à contraction indépendante. [106] Chez les patients atteints de FSHD de type 1, l'hypométhylation est donc à contraction dépendante. Le lien entre méthylation et le nombre de répétitions n'est pas encore clairement établi. En effet, certains patients asymptomatiques présentant une contraction D4Z4 sur un chromosome 4 permissif avaient des niveaux de méthylation comparables aux patients contrôles.

L'hypométhylation des répétitions D4Z4 est donc essentielle mais pas suffisante pour déclencher la FSHD. En effet, compte tenu d'une pénétrance incomplète retrouvée dans les deux types de FSHD, certains patients présentent des mutations dont des défauts de méthylation mais restent asymptomatiques. Le degré de méthylation pourrait donc expliquer en partie la variabilité d'apparition, la sévérité des symptômes ainsi que la pénétrance incomplète de la FSHD. [116][128][133][135]

### **III.2.2. L'effet de position lié aux télomères**

Les télomères sont des séquences d'ADN non codantes. Particulièrement conservées, elles sont répétées en tandem TTAGGG chez l'Homme et sont situées à l'extrémité de la chromatine. Ils maintiennent l'intégrité de la cellule, ils voient leur longueur diminuer au cours des cycles cellulaires successifs et donc au cours de la vie. Ces télomères pourraient réguler certaines pathologies humaines (le cancer par exemple) en fonction de deux paramètres. Premièrement, lorsque les télomères atteignent une taille critique, la cellule entre dans un état de quiescence ou en sénescence. Ceci limite le nombre de divisions prévenant les cellules pré-malignes de continuer à accumuler les changements. [136] Deuxièmement, ils seraient à l'origine d'une régulation de l'expression des gènes avoisinants en les « piégeant » dans l'hétérochromatine, phénomène connu sous le nom d'effet de position ou TPE (« *Telomere position effect* »). [137] Plus les gènes sont loin de la zone télomérique, moins les risques de modification de l'expression génique sont importants. On comprend bien ici toute la problématique liée à la FSHD, les zones D4Z4 ainsi que les gènes impliqués se trouvant rapprochés des télomères.

Au niveau des chromosomes 4q, la recherche a montré que le gène menant à une protéine est exprimé chez les myoblastes de patients atteints de FSHD avec des télomères courts. Son expression est presque indétectable chez les myoblastes sains ou avec des télomères longs. Il a également été constaté que l'expression de DUX4 est inversement proportionnelle à la taille des télomères. Malgré le fait qu'il ne soit pas clairement démontré qu'une différence entre la

longueur des télomères chez les patients FSHD et les individus contrôles existe, la réduction des télomères est accélérée dans certaines dystrophies musculaires. La forte division des cellules satellites au cours des processus de régénération, pourrait en partie expliquer la taille des télomères. [138]

Dans la FSHD, une possibilité intéressante est que la prolifération des myoblastes entraîne un raccourcissement des télomères. Ce phénomène augmente l'expression de DUX4 et sa toxicité, contribuant ainsi à la progression de la maladie. Les possibles différences de tailles des télomères retrouvées entre les patients atteints de FSHD pourraient expliquer la pénétrance ainsi que les variabilités interindividuelles. Les patients avec des télomères courts auraient plus de risque de développer la pathologie précocement et potentiellement plus sévèrement. [130][139]

### **III.2.3. Modification post-traductionnelle de la queue des histones**

La chromatine est un assemblage d'ADN, de protéines d'histones et d'autres protéines chromosomiques. Une fonction majeure de la chromatine est d'accueillir l'emballage de l'ADN dans le noyau. La plus petite unité structurelle de l'emballage est le nucléosome consistant en de l'ADN enroulé autour de 8 protéines d'histones centrales. Différentes modifications peuvent être faites aux protéines d'histones, citons par exemple, l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation ou encore l'ubiquitination. [140]

Bien que toutes les fonctions des modifications des histones ne soient pas encore connues, il est clair que ces modifications jouent des rôles fondamentaux dans la plupart des processus biologiques impliquant la manipulation et l'expression de l'ADN. Les modifications des histones peuvent affecter directement la structure de la chromatine en empêchant la liaison des facteurs de transcription, en modifiant les interactions entre les nucléosomes ou en changeant les interactions des queues des histones avec l'ADN dans le nucléosome. D'autre part, les modifications des histones peuvent servir de site de recrutement pour les protéines associées à la chromatine qui reconnaissent un code d'histone spécifique. En conséquence, des événements en aval, générant un état particulier de la chromatine, peuvent se produire, associés à une activation ou une répression transcriptionnelle. [141]

Les régions des répétitions D4Z4 contiennent à la fois de l'euchromatine et de l'hétérochromatine associées à différentes modifications épigénétiques.

- Une diméthylation de H3K4 (Histone 3 Lysine 4 me<sub>2</sub>) et l'acétylation de H3K9 (Histone 3 Lysine 9 Ac) pour l'euchromatine
- Une triméthylation de H3K9 (Histone 3 Lysine 9 me<sub>3</sub>) et triméthylation de H3K27 (Histone 3 Lysine 27 me<sub>3</sub>) pour l'hétérochromatine.

Chez les patients atteints de FSHD, la relaxation de la chromatine provoque, en plus d'une hypométhylation, une perte des marques d'hétérochromatine répressives H3K9me<sub>3</sub> au niveau des motifs D4Z4. Ce dysfonctionnement est retrouvé aussi bien sur les chromosomes 4q et 10q. Ceci entraîne par conséquent, une diminution du recrutement de HP1 $\gamma$  (Hétérochromatine protéine 1 gamma) et des cohésines. H3K27me<sub>3</sub> n'est en revanche pas perdue.

La protéine de liaison à l'hétérochromatine HP1 (HP1  $\alpha$ , HP1 $\beta$  et HP1 $\gamma$ ) est recrutée dans les régions hétérochromatiques par liaison directe au résidu méthylé H3K9 celui-ci jouant un rôle important dans le silence transcriptionnel. Au niveau des répétitions D4Z4, seul HP1 $\gamma$  joue un rôle, ce dernier pouvant recruter des cohésines par la suite. Le mécanisme classique de la formation d'hétérochromatine par HP1 est le suivant : H3K9me<sub>3</sub> recrute HP1 qui recrute ensuite la méthyltransférase H3K9 SUV39H1 (*Histone-lysine N-methyltransferase Suppressor of Variegation 3-9 Homolog 1*) qui permet la triméthylation de H3K9. Elle est d'ailleurs non mutée et opérationnelle chez nos patients. Cette succession de mécanismes permet de créer une boucle de rétroaction positive qui se propage le long du chromosome. Les propagations de la marque H3K9me et de HP1 servent alors à lier des protéines supplémentaires entraînant la formation d'hétérochromatine et l'extinction de gènes. Un dysfonctionnement d'un des mécanismes provoque donc des défauts épigénétiques, défauts retrouvés chez les patients souffrant de FSHD. [142][143][144][145]

### **III.3. Principaux gènes dérégulés**

La recherche s'est portée sur les gènes dérégulés pouvant entraîner le phénotype de la FSHD. Bien qu'il existe un certain nombre de gènes dans la région subtélomérique en 4q35, seuls quelques gènes ont été proposés comme possible déclencheur de la maladie.

### III.3.1. DUX4

#### III.3.1.1. Généralités

Ce gène fait partie de la famille des gènes DUX pour « double homeobox ». Il permet la transcription de la protéine du même nom. Il est localisé dans la région D4Z4 en 4q35. Chacune des répétitions en contient une copie, celle la plus proche de l'extrémité du chromosome 4 est appelée DUX4 tandis que les autres sont appelées DUX4L pour Double Homeobox 4 Like 1 (pseudogène). ARNm DUX4 stable n'est transcrit qu'à partir de cette partie distale de la séquence D4Z4 où l'on trouve une région 3'UTR avec un signal de polyadénylation DUX4 (DUX4-PAS). Le gène DUX4 est situé à côté d'une région régulatrice de l'ADN appelée séquence pLAM nécessaire à la production de la protéine DUX4. Certaines copies du chromosome 4 ont une séquence pLAM fonctionnelle, alors que d'autres n'en ont pas. Les copies du chromosome 4 ayant une séquence pLAM fonctionnelle sont décrites comme 4qA ou " permissives ". Celles qui n'ont pas de séquence pLAM fonctionnelle sont décrites comme 4qB ou "non permissives". Sans séquence pLAM fonctionnelle, aucune protéine DUX4 n'est produite. Cette séquence possède un domaine ORF (*Open Reading Frame*) présent sur chaque unité D4Z4 et constituant le cadre ouvert de lecture. Il sera essentiel à la transcription de transcrits DUX4. Deux transcrits peuvent être retrouvés, un ARNm appelé DUX4 fl (« *full length* » : longueur normale) donnant naissance à la protéine DUX4 entière et fonctionnelle et un plus court DUX4 s (« *short* » : court) donnant naissance à une protéine tronquée.

Toutes les fonctions de DUX4 ne sont aujourd'hui pas encore toutes connues. Il est admis que c'est un facteur de transcription existant sous deux isoformes, s'exprimant sélectivement et transitoirement, activant les programmes de transcription dans les embryons au stade de clivage. Son expression est également retrouvée au niveau des cellules germinales dans les testicules. [146] Une autre étude montre également la présence de DUX4 dans les kératinocytes suggérant peut-être un rôle en dehors de celui lié à la lignée germinale ou celui du développement précoce. [147]

DUX4 se lie aux éléments d'ADN double brin avec la séquence consensus 5'-TAATCTAATCA-3', se lie à la chromatine contenant l'histone H3 acétylée au niveau de la lysine 27 (H3K27ac) et favorise sa désacétylation. En parallèle, ce facteur de transcription se lie à la chromatine qui n'est pas acétylée par H3K27ac et recrute EP300 et CREBBP pour promouvoir l'acétylation de l'histone H3 au niveau de 'Lys-27' sur de nouveaux sites. Outre ses fonctions, DUX4 est également impliqué dans la régulation transcriptionnelle de nombreux

gènes, principalement en tant qu'activateur transcriptionnel, mais intervient également dans la répression y compris de gènes essentiels dans l'embryogénèse précoce et le développement (ZSCAN4 (*Zinc Finger And SCAN Domain Containing 4*) ou KDM4E (gène codant pour la Lysine Demethylase 4E par exemple). L'étude de *Hendrickson et al.* [148] montre que DUX4 peut également être le médiateur de la transcription des rétrotransposons HERVL (*human endogenous retrovirus subfamily H*). [126][149][150][151][152][153][154]

### III.3.1.2. Dérégulations génétiques liées à l'expression DUX4

Le gène DUX4 est impliqué dans la régulation de nombreux gènes. Sa surexpression active ou inhibe plusieurs centaines de gènes, tous n'étant pas forcément en cause dans la FSHD. Chez nos patients, un certain nombre de dysfonctionnements génétiques sont liés au dérèglement de DUX4.

Le gène DUX4, normalement peu, voire pas actif à l'âge adulte, entraîne l'expression de certains gènes germinaux ou ceux du développement précoce, des rétrotransposons endogènes et des suppresseurs de différenciation dans les muscles squelettiques.

PITX1 (*paired-like homeodomain transcription factor 1*) fait partie des gènes régulés à la hausse par DUX4 dans les biopsies de patients atteints de FSHD. D'abord reconnu pour son rôle critique dans le développement et la fonction postnatale de l'hypophyse, on sait aujourd'hui que son rôle est beaucoup plus large. Il code pour un facteur de transcription qui, en se liant aux promoteurs de gènes, active leur transcription. Il joue un rôle dans le développement des structures antérieures, en particulier le cerveau et le faciès, dans la spécification de l'identité ou de la structure des membres postérieurs, la modulation immunitaire ainsi que la suppression des tumeurs. [150][155][156] D'autres gènes sont également surexprimés et sont couramment utilisés comme marqueurs de la FSHD lorsque l'on réalise des biopsies musculaires : MBD3L2 (*methyl-CpG Binding protein-like*), TRIM43 (*tripartite motif-containing protein 43*) agissant dans le remodelage musculaire ou encore ZSCAN4 (*zinc Finger And SCAN Domain Containing 4*). Ce dernier code pour un facteur de transcription spécifique aux cellules souches embryonnaires et leur assure la pluripotence. Il se lie aux télomères et joue un rôle clé dans la stabilité génomique de ces cellules en régulant l'élongation des télomères. DUX4 dérégule, en les activant, d'autres gènes codant pour certaines protéines agissant sur la voie du calcium avec RYR1 (*ryanodine receptor 1*) ou encore la différenciation musculaire avec MRF4 (*myogenic factor 6*) et MyoD. La régulation à la hausse d'un grand nombre de facteurs liés à la transcription et au traitement de l'ARN suggère que DUX4-fl pourrait être un élément clé et central d'un



réseau de régulation de gènes. Son lien avec la lignée germinale peut suggérer un rôle possible dans la biologie de la reproduction.

D'autres gènes impliqués dans l'immunité et la défense innée sont inhibés par l'expression de DUX4-fl : DEFB103 (*Defensin beta 103*) qui joue un rôle majeur dans l'immunité innée. D'autres gènes impliqués dans la réponse au stress oxydatif ou encore à l'oxydoréduction étaient également régulés à la baisse. D'autres gènes pourraient être impliqués mais tous les mécanismes liés à la FSHD ne sont pas clairement établis. [146][157][158]

### **III.3.1.3. Expression toxique et FSHD**

Exprimé en particulier au moment du développement précoce, il est normalement silencieux dans les tissus somatiques incluant les muscles or son expression est retrouvée dans les myoblastes en prolifération chez les patients atteints de FSHD 1 et 2 à l'âge adulte. Comme abordé précédemment, une relaxation de la structure de la chromatine D4Z4 engendre une transcription stable de l'ARNm de DUX4 à partir de la copie la plus distale de DUX4 lorsqu'elle est épissée au signal de polyadénylation, entraînant ainsi une expression toxique de la protéine DUX4 dans les myonuclei. Néanmoins, il reste en proportion très faible, DUX4 est exprimé chez nos patients dans seulement 1/1000 myoblastes et 1/200 noyaux de myotube. Malgré sa rareté, DUX4 joue un rôle fondamental dans la pathologie. [159][160]

De par sa place potentiellement centrale dans la régulation de différents gènes, de nombreux dysfonctionnements ont été associés avec une expression inappropriée de DUX4. On sait aujourd'hui que seul DUX4-fl est toxique pour la cellule. A l'inverse la protéine plus courte DUX4-s n'a pas montré de toxicité. [161][162]

L'expression de DUX4-fl se fait très tôt durant le développement fœtal, en majorité dans les tissus musculaires. Des dérégulations pendant cette période pourraient donc être à l'origine du phénotype de la FSHD. Le déclenchement de la maladie se faisant dans la majorité des cas pendant l'âge adulte, il existe donc encore aujourd'hui des zones d'ombre quant aux mécanismes exacts liés à la FSHD. Différents éléments ont été associés à l'expression toxique de DUX4. Une autre explication pourrait porter sur la vulnérabilité particulière à DUX4 des muscles et du système nerveux en développement pendant l'enfance et la puberté.

Lors d'études in vitro, une surexpression de DUX4-fl serait à l'origine de phénomènes d'apoptose et de cytotoxicités. Ces dérégulations semblent néanmoins peu probables chez nos

patients au vu de la faible expression de DUX4 retrouvée dans les cellules. En revanche, une expression même faible et non toxique serait à l'origine de dérégulations de l'expression de certains gènes clés dans la myogenèse (MyoD, desmine, myogénine ou encore Myf5) entraînant des difficultés pour les myoblastes à se différencier en myotubes. De par la forte similitude entre les homéodomaines de DUX4 et ceux de Pax 3 et 7, une hypothèse a donc été proposée. Les facteurs de transcription issus de DUX4 et de Pax 3 et 7 pourrait entrer en compétition lors de la modulation de l'expression de gènes cibles communs. Ainsi, DUX4 pourrait venir interférer avec Pax 7 dans la fonction de maintien des cellules satellites, encore altérer l'expression de certains gènes cibles de Pax 3 et 7 et coder pour des protéines pro apoptiques. [163][164][165][166][167]

Le suppresseur de tumeur p53 est un puissant inducteur de la mort des cellules apoptotiques et de l'autophagie dépendante de p53. Il serait impliqué dans la modulation de la croissance des muscles squelettiques. Plusieurs études ont tenté de faire le lien entre surexpression DUX4 et activation de la voie p53 sans pour autant en comprendre toutes les causes. Il est néanmoins montré *in vivo* sur des souris et des poissons zèbre qu'une surexpression de DUX4 provoque des myopathies p53 dépendantes. [168][169][170]

Une réponse pourrait être néanmoins possible, celle de l'action de PITX1 couramment retrouvée surexprimée spécifiquement dans les biopsies de patients atteints de FSHD. Il est montré qu'une surexpression de PITX1 chez les souris peut entraîner des dystrophies musculaires et entraîner une apoptose en activant la voie p53 dépendante. [150][155] Une autre étude plus récente utilisant un modèle de souris n'a pas réussi à montrer un lien significatif entre la voie p53 et la pathogénicité liée à l'expression de DUX4. [171] La recherche devra donc se poursuivre pour comprendre et établir avec certitude le potentiel lien existant entre DUX4 et la voie p53.

Plus récemment, plusieurs voies qui seraient impliquées dans la modulation de la toxicité de DUX4 : la voie de l'apoptose médiée par MYC et la voie antivirale de l'ARN double brins. Il est montré sur un modèle de cellules FSHD que l'expression de DUX4 entraîne une augmentation de l'ARNm MYC, une accumulation des ARN double brins de la voie immunitaire innée (voie antivirale) incluant EIF2AK2 (*eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 2*) et RNASEL (*ribonucléase L*) pro-apoptique. Ce dernier pouvant s'associer avec EIF4A3 (*eukaryotic initiation factor 4A-III*) et former des agrégats nucléaires de EIF4A3. EIF4A3 fait partie des protéines du complexe de jonction des exons (EJC). Il joue un rôle dans l'export des ARNm et dans la régulation des ARNm aberrants via la machine de décomposition des ARNm non-sens via le système NMD (*nonsense-mediated decay*). Ce système est un

véritable contrôle qualité des ARNm qui les dégradera dans le cas où ils sont aberrants. Un dérèglement de ce système peut entraîner des difficultés de traitement des ARNm aberrants. Les agrégats d'ARN double brins pourraient donc en théorie expliquer l'inhibition du système NMD. On sait également que MYC cause des phénomènes d'apoptose dans certains cas. [172] Des dysfonctionnements au niveau mitochondrial sont également retrouvés, possiblement liés à l'activation des gènes cibles de MYC, EGR1 (*early growth response protein 1*) ou encore l'isoforme gamma de BCL2L11 (*Bcl-2 pour B-cell lymphoma 2 -like protein 11*). [173][174] Tous ces éléments pris ensemble pourraient être responsables des mécanismes d'apoptose et contribuer à la physiopathologie de la FSHD. D'autres mécanismes toxiques en lien avec les précédents ont également été mis en lumière. L'UPF1 (*Up-Frameshift Suppressor 1*) est un composant central du système NMD. Une étude de 2015, montre que lorsque DUX4 est surexprimé il entraîne une dégradation de l'UPF 1. Ceci a pour conséquence de déréguler le système NMD entraînant une accumulation d'ARNm aberrants potentiellement toxiques pour la cellule. Une hypothèse de boucle de retro contrôle positif entraînant une augmentation et une stabilisation de l'expression de l'ARNm DUX4 est avancée. Cette dernière, pouvant justifier le phénomène d'apoptose lié à DUX4 mais à ce jour tous les mécanismes ne sont pas encore compris. [175]

Le stress oxydant, causant des dommages de l'ADN, a également été retrouvé lors d'études in vitro réalisées sur des myoblastes de patients atteints de la FSHD. Ces dommages entraîneraient des phénotypes aberrants de myotubes. En plus d'être essentiel dans la myogenèse, le facteur de transcription MyoD régule certains gènes permettant la réponse à un stress oxydant. Une diminution de MyoD entraîne une diminution des protéines impliquées dans la réponse à un stress oxydant. Plusieurs études ont montré une diminution chez les patients atteints de FSHD du facteur de transcription MyoD et/ou des protéines de réponse au stress oxydant. Les cellules exprimant DUX4 seraient donc plus sensibles au stress oxydant. [164][176][177][178]

Son action sur le gène DEFB103 aurait comme conséquence une diminution de la réponse immunitaire innée. [146]

Dans une récente étude réalisée à l'aide d'un modèle d'expression DUX4 mimant le profil transcriptionnel des cellules FSHD, de nouvelles données montre le possible rôle de l'acide hyaluronique dans la FSHD. En effet, l'expression de DUX4 induit une accumulation aberrante d'acide hyaluronique, peut-être due à une augmentation de l'expression du gène producteur de

l'acide hyaluronique HAS3 (*Hyaluronan Synthase 3*). Bien que son rôle ne soit pas encore établi dans la pathogénicité de la FSHD, il est évident que l'acide hyaluronique y participe et qu'il existe un lien étroit entre expression DUX4, toxicité liée à DUX4 et acide hyaluronique. Une possibilité intéressante serait que l'acide hyaluronique activerait des voies de signalisations inappropriées pouvant être toxiques pour les cellules myogéniques. Prévenir la surproduction d'acide hyaluronique pourrait donc en théorie réduire la toxicité liée à l'expression de DUX4. Ce ne sont qu'à l'heure actuelle que des supputations, la découverte étant particulièrement récente. [179]

Il est important de noter qu'il reste beaucoup de questions et que tout n'est pas encore clarifié, en particulier concernant les mécanismes moléculaires responsables des différentes toxicités liées à l'expression de DUX4. Certaines études ne montrant pas, par exemple, de lien entre surexpression de DUX4 et altération de différenciation et/ou fusion des myoblastes. [180][181]

### **III.3.2. Autres gènes potentiellement impliqués en 4q35**

#### **III.3.2.1. FRG1**

Un premier gène fut identifié assez tôt en 1996, proche de 120 kb des répétitions D4Z4, le gène FRG1 (*FSHD Region Gene 1 protein*). [182] Bien qu'il soit aujourd'hui difficile d'établir avec certitude toutes les fonctions de cette protéine, voici les plus probables. Elle serait critique pour le développement musculaire et son maintien par la suite, en régulant le niveau d'expression de nombreux facteurs de transcription de la croissance musculaire, la formation des filaments de F-actine et en aidant au transport de petites biomolécules par les filaments d'actine. Elle pourrait avoir un rôle potentiel dans l'angiogenèse et la vasculogenèse par le biais de l'agrégation de l'actine F. Ceci pouvant être confirmé au vu des vasculopathies observées. Compte tenu de tous les éléments découverts, il semblerait que FRG1 soit une protéine multifonctionnelle participant à de nombreuses voies à différents stades de développement. [183] Son implication dans la FSHD reste encore difficile à établir, de nombreuses études ne montrant pas de dérégulation du gène FRG1. [176][178][184][185] A l'heure actuelle toute la lumière n'a pas encore été faite concernant cette protéine, d'autres investigations devront être menées.

### III.3.2.2. FRG2

Un autre gène, encore plus proche que FRG1, baptisé FRG2 (*FSHD Region gène 2*) et localisé en 4q35.2, fut par la suite découvert mais son rôle dans le développement de la pathologie reste controversé. Il encode une protéine nucléaire dont le rôle n'est pas encore très déterminé et serait impliqué dans la régénération musculaire. On retrouve son expression dans les muscles des patients atteints de FSHD ainsi que dans les myoblastes pendant la différenciation. Différentes études ont montré que son expression était inversement proportionnelle avec le nombre de répétitions D4Z4 amenant à penser que les répétitions joueraient un rôle de répresseur sur la transcription de la protéine FRG2. Le gène est progressivement exprimé lors de la différenciation des myoblastes FSHD alors que celle-ci n'est pas visible chez les myoblastes sains. [186][187] Cette information est toutefois à prendre avec beaucoup de précaution. Premièrement, parce que des copies quasi identiques ont été retrouvées sur de nombreux chromosomes, en particulier sur le chromosome 10q. Seulement 4 acides aminés séparent les deux gènes, il est donc compliqué de savoir lequel est impliqué. Deuxièmement, parce qu'autres études n'ont pas réussi à mettre en évidence cette dérégulation du gène FRG2 dans les biopsies ou dans les myoblastes des patients souffrant de FSHD. [180][185][184] Enfin, deux familles ont été décrites avec une importante délétion chromosomique 4q35, y compris du gène FRG2. Ils développaient au même titre que les autres, un phénotype de FSHD ce qui challenge le rôle que possède FRG2 dans l'initiation de la pathologie. [188]

### III.3.2.3. ANT1

Le gène de la protéine ANT1 (adenine nucleotide translocase type 1) est principalement retrouvé dans le cœur et les muscles squelettiques. Aussi connu sous le nom de translocateur mitochondrial ADP/ATP, c'est la protéine la plus abondante dans la membrane mitochondriale interne. Il a un rôle essentiel dans le transport de l'ATP hors des mitochondries et du transport de l'ADP à l'intérieur. Existant sous plusieurs isoformes, un dysfonctionnement de l'un d'entre eux peut être responsable de pathologies. L'ANT1 (gène SLC25A4) est par exemple retrouvée uniquement dans le cerveau, le cœur et les tissus musculaires, l'ANT2 (SLC25A5) dans les cellules en prolifération, l'ANT3 (SLC25A6) qui se retrouve dans la plupart des tissus. L'ANT4, indispensable à la spermatogénèse est retrouvé dans les cellules germinales. [189] L'ophtalmoplégie externe progressive autosomique dominante (adPEO) ainsi que le syndrome

de Senger sont associés à un dysfonctionnement de l'isoforme 1 ANT1. D'importantes déplétions sont d'ailleurs retrouvées dans le syndrome de Senger, ceci pouvant entraîner des erreurs dans le processus de transcription et traduction. [190] Localisé à une plus grande distance des répétitions D4Z4 que les précédents gènes mais toujours en 4q35 (précisément position 35.1), il a néanmoins été proposé comme possible acteur dans la FSHD. En effet, les taux de protéine ANT1 étant plus élevés chez les muscles des patients atteints de FSHD comparés à ceux de patients sains. [186][191] Il est en revanche difficile pour le moment d'établir avec certitude l'implication du gène ANT1 dans le processus dystrophique de la FSHD, certaines études n'ayant pas montré une surexpression du gène chez nos patients. [185][184][192]

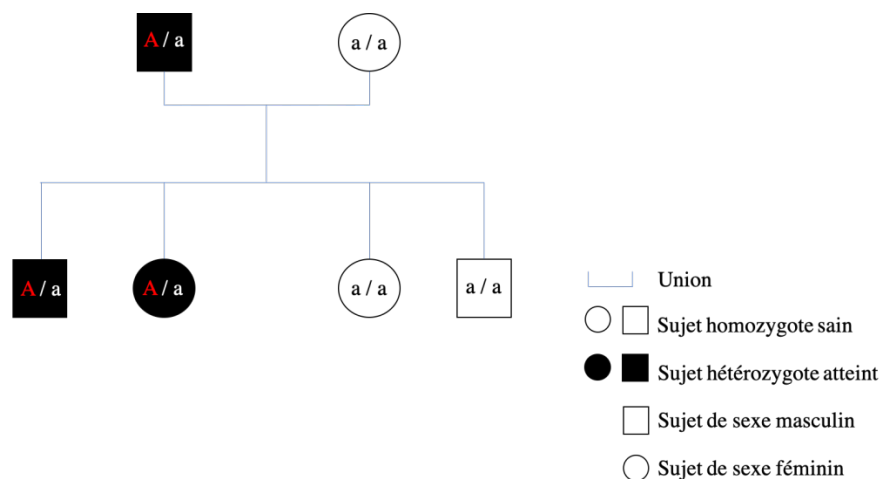
#### **III.3.2.4. FAT1**

C'est en 1995 que fut découverte la protéine FAT1 (*FAT Atypical cadherin 1*) appartenant à la superfamille des cadhérines. Localisé en 4q35 position 2, le gène FAT1 se situe à 3,5 Mb de la première répétition D4Z4. Des mutations de FAT1 sont liées à différentes pathologies incluant la schizophrénie, les troubles bipolaires ou encore les cancers. La protéine FAT1 se retrouve principalement au cours du développement dans les muscles et dans d'autres organes ou tissus. Elle est également retrouvée par la suite dans les muscles différenciés. [193] FAT1 code pour une protéine transmembranaire de type cadhérine et régule le contact cellule-cellule, la polarisation, la migration et la croissance cellulaire. [194][195][196][197] Différentes études ont montré un lien entre dysfonctionnement du gène FAT1 et FSHD, même si le mécanisme pathogénique reste encore incertain. Le début de la FSHD serait d'ailleurs d'autant plus précoce que l'expression de FAT1 serait faible. [198] L'expression de FAT1 serait divisée par cinq dans les muscles deltoïdes de certains patients souffrant de FSHD. [193] Une étude a également démontré une atteinte prédominante des muscles faciaux, scapulaires, huméraux et une progression de la maladie vers les membres inférieurs (signes caractéristiques de la FSHD) chez les patients présentant des mutations du FAT1. Il est également observé des anomalies des protéines FAT1 chez des patients atteints de FSHD mais ne présentant pas de contraction D4Z4. [199] D'autres investigations devront être menées pour comprendre avec précision le rôle que joue le gène FAT1 dans la FSHD.

## IV. Transmission

### IV.1. Mode de transmission autosomique dominant

Ce mode de transmission est le plus fréquent, entre 70 et 90 %. [79][113] La FSHD se transmet de façon autosomique dominante. C'est dès les années 50 que cette hypothèse fut émise. [80] Un seul exemplaire du chromosome anormal entraîne la pathologie, on dit que le porteur est hétérozygote pour la région D4Z4. Il suffit donc qu'un seul parent soit porteur de l'anomalie pour qu'il ou elle la transmette à sa descendance. Cette dystrophie peut se transmettre de génération en génération aussi bien par la mère que le père sans prédilection. Les deux sexes peuvent être touchés avec une différence dans l'âge de début. Ceci pourrait être lié à la différence d'âge de puberté. [200] Des sauts générationnels peuvent également être observés. Lors d'une grossesse, il existe donc 50 % de risque d'être atteint de la pathologie lorsqu'au moins un parent est atteint. [79][201]



**Figure 19** : Illustration de la transmission autosomique dominante

Adapté de : J. Urtizberea, I. Penisson-Besnier et N. Lévy. (2011). *La dystrophie facio-scapulo-humérale*. Consultable en <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/DystrophieFSH-FRfrPub62v01.pdf>. Dernière consultation le : 12 janvier 2020.

### IV.2. Néomutation ou mutation « de novo »

Le deuxième mode de transmission est la néomutation ou mutation de novo. Elle correspond à l'apparition de la mutation associée à la FSHD sans qu'aucun des parents ne la possède dans son patrimoine génétique. Cette anomalie survient chez 10 à 30 % des cas de FSHD 1 sans raison apparente. Environ la moitié d'entre eux résulte d'une mutation post-

zygotique conduisant à un mosaïcisme. [104][112][113][114][202] Les tests génétiques chez les parents seront donc négatifs. Ce phénomène se retrouve plus facilement chez les patients ayant une plus grande contraction D4Z4 et donc pourrait être associé à une sévérité plus importante. Selon une étude, il touche plus de 70 % des patients atteints d'une forme infantile à contraction D4Z4 comprise entre 1 et 3. [99][203]

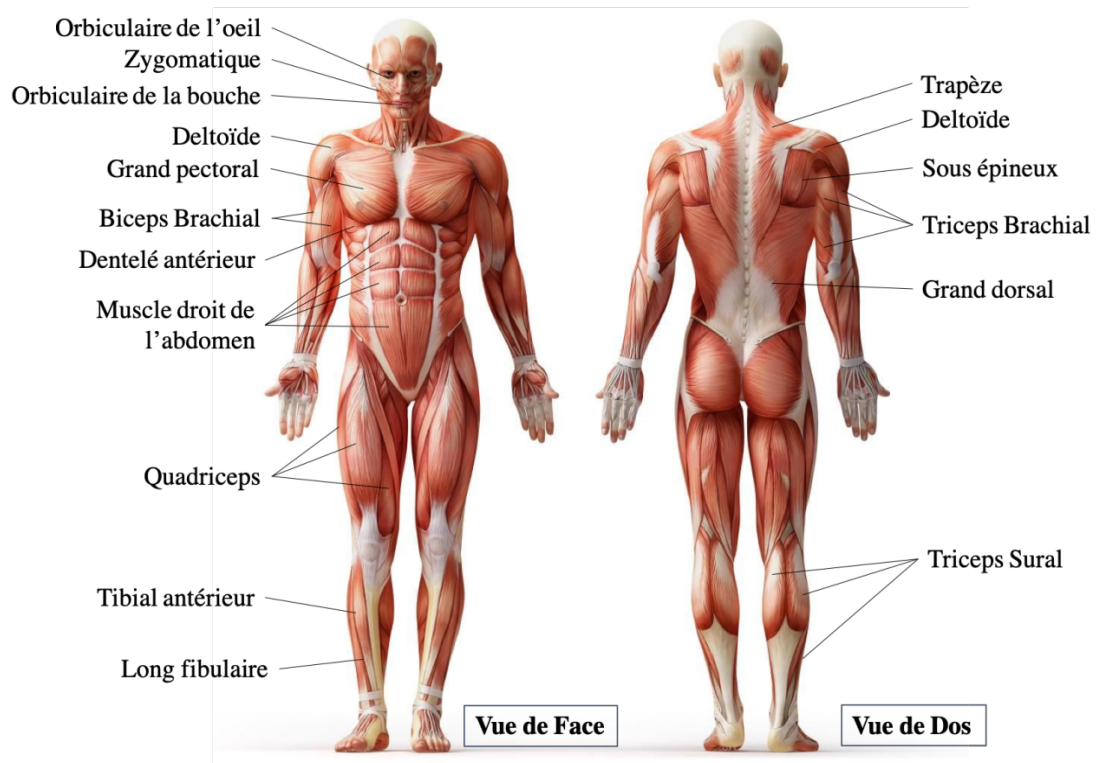
### **IV.3. Mosaïcisme germinale**

Le mosaïcisme germinale est un phénomène possible dans la FSHD. Il est caractérisé par une anomalie génétique dans certaines cellules de la reproduction chez l'un des parents, spermatozoïde ou ovule. Il existe donc un risque de transmission de la FSHD lors des futures grossesses. C'est dans les années 90 que les premiers cas ont été reportés, avec des patients jeunes sévèrement atteints de parents non atteints. Ils avaient hérité de l'allèle portant l'anomalie génétique de la FSHD. Aujourd'hui, le mosaïcisme est très largement admis, qu'il soit somatique ou germinale. Celui touchant les cellules de la lignée germinale constitue donc un risque de transmission, faisant planer un doute sur le risque de récurrence de la maladie lors de grossesses ultérieures. Il est en effet difficile d'en estimer la pénétrance ainsi que la sévérité qui pourrait en découler. [104][113][204]

## **V. Description clinique et symptômes de la FSHD**

Le degré de sévérité, l'évolution des atteintes ainsi que leurs localisations sont extrêmement variables d'un patient à un autre. Certains patients ne présentent pas les symptômes caractéristiques de la FSHD et sont asymptomatiques. Ces atteintes peuvent aller d'un handicap majeur à une simple faiblesse de la ceinture scapulaire. Des variations chez des patients d'une même famille peuvent également être observées. Son évolution est en générale lente, de longues périodes de stabilité sont suivies de périodes de dégradations musculaires. C'est une pathologie progressive caractérisée par une fonte asymétrique des muscles (amyotrophie) du visage, des épaules et des bras induisant une faiblesse musculaire et donc la difficulté de réaliser certains mouvements. Plus tardivement, la FSHD peut entraîner d'autres atteintes musculaires. [120] L'âge moyen d'apparition des symptômes est de 30 ans. [124]





**Figure 20** : Principaux muscles touchés chez les patients atteints de FSHD

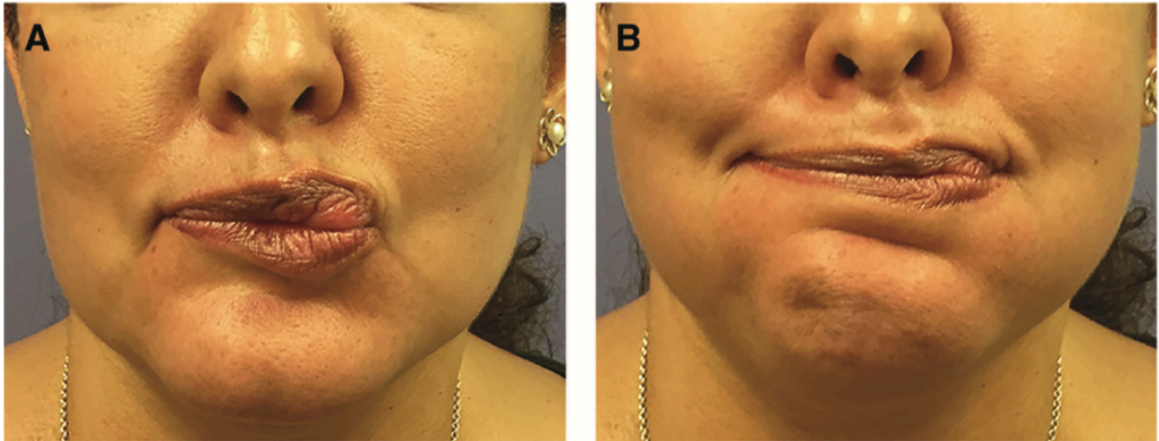
## V.1. Les atteintes musculaires

### V.1.1. Le visage

Peu évolutive, l'atteinte des muscles du visage est sélective et asymétrique. Bien que très discrète voire absente, elle n'en est pas moins caractéristique de la FSHD et constitue l'un des critères du diagnostic. Dans le cas où les atteintes seraient prononcées, le visage du patient peut sembler triste alors qu'il n'en est rien. Les principaux muscles du visage touchés sont le muscle orbiculaire de l'œil ainsi que le muscle orbiculaire de la bouche. Moins fréquent, les muscles zygomatiques peuvent également être touchés. Ces atteintes peuvent rendre difficile les mouvements des paupières ou des lèvres et modifier l'expression du visage pouvant donner l'impression d'un visage fixé.

L'atteinte du muscle orbiculaire de l'œil provoque une disparition des plis et des rides au niveau du front et autour des yeux. Il est également difficile pour le patient atteint de FSHD à un stade avancé de fermer les yeux en particulier la nuit ce qui peut entraîner certaines complications comme des irritations de la cornée ou des inflammations de l'œil (Kératites ou conjonctivites) mais les yeux bougent normalement.

Les atteintes des muscles grand et petit zygomatique ainsi que celles du muscle orbiculaire de la bouche peuvent provoquer un sourire plus ou moins asymétrique. Les joues peuvent sembler creusées et amaigries. Siffler, gonfler les joues, boire avec une paille ou jouer d'un instrument à vent peut être difficile, voire impossible. [76][120][205]



**Figure 21 :** Représentation des atteintes musculaires du visage chez une patiente atteinte de FSHD

A : Asymétrie de la bouche lors de la tentative de froncement. B : Incapacité à gonfler les joues.

*Adapté de KR. Wagner. (2019) Facioscapulohumeral Muscular Dystrophies. Continuum (Minneapolis) ; Muscle and neuromuscular junction disorders : p 1662 – 1691.*

### V.1.2. Les bras et les épaules

Les atteintes des bras et des épaules sont souvent la première manifestation de la maladie et la plus visible. 82 % des patients remarquent une faiblesse de la ceinture scapulaire comme premier symptôme de la FSHD. [120] Au niveau de l'articulation de l'épaule ce sont les muscles fixateurs de l'omoplate comme le trapèze, le rhomboïde, le grand dorsal ou le muscle dentelé antérieur qui sont les premiers touchés. Leurs atteintes rendent difficile la levée horizontale du bras au-dessus de l'épaule. Des mouvements simples de la vie quotidienne comme se coiffer ou attraper des objets en hauteur peuvent être gênés. Le muscle deltoïde est quant à lui touché plus tard dans l'évolution de la maladie. Caractéristique de la FSHD, les patients présentent une saillie de l'une ou des deux omoplates, particulièrement visible lors de flexion active ou d'abduction de l'épaule (**Figure 22**). Du fait de ce décollement scapulaire, les épaules ont tendance à tomber vers l'avant. Ceci peut entraîner des douleurs ainsi qu'un sentiment de honte. L'atrophie du muscle grand pectoral, en particulier au niveau de la tête du sternum et l'atteinte

de la partie claviculaire du muscle sternocléidomastoïdien sont des caractéristiques précoces de la maladie.

Les muscles des bras comme le biceps ou triceps brachiaux sont eux aussi fréquemment touchés donnant un aspect dit « en bras de Popeye ». A l'inverse, ceux des avant-bras et des mains comme les muscles du poignet ou les muscles extenseurs des doigts le sont moins. [76][120][205]



**Figure 22** : Photos d'un patient atteint de FSHD de face (à gauche) et de dos (à droite) montrant le décolllement des scapulas

Consultable en ligne sur : <https://www.mda.org/disease/facioscapulohumeral-muscular-dystrophy/signs-and-symptoms>

### V.1.3. Les autres muscles atteints

Lors de la progression de la maladie, d'autres muscles sont également touchés mais leurs atteintes apparaissent dans un deuxième temps.

L'atrophie de certains muscles va également entraîner des modifications et des déséquilibres au niveau du squelette entraînant ainsi des hyperlordoses, des scoliozes, l'association des deux ou encore une cyphose.

L'atteinte des muscles abdominaux en particulier le grand droit de l'abdomen conduit à une protubérance de l'abdomen et à une accentuation de l'hyperlordose. La grande majorité des patients présente un signe de Beever positif c'est-à-dire, une déviation vers le haut de l'ombilic lorsque le patient en position allongée fléchit le cou. [206] La perte des muscles fessiers ou ceux de la ceinture pelvienne peuvent gêner la réalisation de certains mouvements comme la marche, monter les escaliers ou se redresser. En position debout, on observe une bascule du bassin vers l'avant, en partie compensée par le rejet des épaules vers l'arrière. Ce phénomène accroît ainsi l'hyperlordose. (**Figure 23**)

L'atteinte des muscles inférieurs (le triceps sural, le quadriceps, le tibial antérieur ou le long fibulaire) concerne la moitié des patients atteints de la FSHD. Les muscles releveurs du pied sont fréquemment touchés (environ 70 %), entraînant le phénomène de « steppage ». [120] Il correspond à l'action de lever très haut les genoux pendant la marche pour éviter que le pied en tombant, n'accroche le sol entraînant la chute. Cette dernière étant particulièrement fréquente chez nos patients. [76][120][205]



**Figure 23** : Photo d'un patient atteint de FSHD de profil (gauche) montrant une hyperlordose et une protubérance de l'abdomen

Consultable en ligne sur : <http://www.amisfsh.fr/home-3/lafshd/lessentiel/>

## **V.2. Les autres manifestations**

### **V.2.1. Douleur et fatigue**

La douleur est très souvent inhérente aux atteintes musculaires et aux myopathies. Les patients atteints de FSHD n'en échappent pas. Localisées au niveau des articulations ou plus diffuses, elles sont fréquentes, souvent négligées et s'aggravant dans le temps. De nombreux travaux ont suggéré que la douleur en particulier la douleur chronique, était un problème significatif chez beaucoup de patients atteints de FSHD et qu'elle pouvait affecter significativement la qualité de vie. Ceci est particulièrement vrai chez les femmes et chez les sujets avec une contraction D4Z4 importante (tableau clinique plus détérioré). [207][208] [209][210]

En 1997, lors d'une enquête française réalisée sur 270 patients atteints de FSHD, seulement 5,5 % d'entre eux ne se plaignaient pas de douleurs, 50 % souffraient de douleurs plusieurs jours par semaine et 32 % déclaraient que la douleur était un problème quotidien. [211] Plus tard, une autre étude rétrospective américaine réalisée à l'aide de questionnaires sur les douleurs ressenties a été menée chez nos patients mais également chez ceux atteints de dystrophie myotonique de type 1. La fréquence des phénomènes douloureux était de l'ordre de 82 % chez les premiers et de 67 % pour la deuxième catégorie de patients, montrant l'importance que représente la douleur chez les patients atteints de FSHD comparativement à d'autres patients. La durée moyenne des douleurs ressenties était comprise entre 11 à 13 ans. [212] La fréquence est d'ailleurs à la hausse dans une étude encore plus récente, utilisant deux scores différents validés : le questionnaire individualisé sur la qualité de vie neuromusculaire (INQoL) et la version abrégée du questionnaire de l'Université de McGill (SF-MPQ). On l'estimait à environ 90 % dans les deux cas. [209]

Concernant leurs localisations, elles sont principalement situées au niveau des membres inférieurs ou du bas du dos. Elles sont également présentes au niveau du cou et des épaules. Celles au niveau des épaules, étant un fréquent motif de consultation. On voit bien que cet aspect de la pathologie ne doit pas être négligé.

La fatigue, liée en partie à la douleur, est un symptôme de nombreuses pathologies musculaires. C'est un problème à la fois clinique et social très présent chez les patients atteints de FSHD. Elle est caractérisée par un sentiment intense d'épuisement associé à une perte d'énergie, souvent caractérisée comme une expérience accablante et imprévisible. Elle est en constante évolution poussant les patients à constamment modifier leurs stratégies. Pouvant être associée à la faiblesse musculaire, à une sur ou sous réalisation physique ou au stress, ces causes restent néanmoins inconnues. Ceci la rendant difficile à traiter.

Dans une étude néerlandaise de 2005, 61 % des patients atteints de FSHD souffraient d'une fatigue importante. [213] Associée aux diverses autres atteintes, la fatigue influe négativement la participation à diverses activités, impacte les contacts sociaux et altère très nettement la qualité de vie chez ces patients

Enfin, en 2019, une autre étude rapporte des cas rares de myasthénie gravis\* et de diplopie\*\*. [214] Dans la même année, l'analyse d'une patiente atteinte de myasthénie associée à la présence d'anticorps anti-récepteur Ach soulève la question d'un possible mécanisme immunitaire dans la FSHD. La dégénérescence musculaire agit comme un déclencheur de la production de ces anticorps et déclencher une myasthénie gravis. [215]

Il est donc important pour les médecins de prendre conscience de la possibilité d'avoir ces symptômes. Ils doivent être recherchés avec soin car un diagnostic précoce peut aider à modifier le traitement et le plan de soins. [76][77][79]

### **V.2.2. Atteinte respiratoire**

Une dysfonction respiratoire (insuffisance ou réduction de la fonction pulmonaire), une toux peuvent être observées chez les patients atteints de FSHD. Une étude prospective et transversale de patients atteints de FSHD a révélé des signes de maladie pulmonaire restrictive lors de tests de la fonction pulmonaire chez environ 10 % des patients. [216] Une autre étude montre qu'une assistance ventilatoire était nécessaire chez 1 % des patients. [217] Ces estimations sont donc à prendre avec précaution, il est en effet relativement difficile d'établir avec certitude la fréquence et la gravité des atteintes respiratoires chez nos patients.

Cette atteinte respiratoire serait principalement due à la faiblesse de certains muscles, au stade ainsi qu'à la sévérité de la pathologie. La déformation de la colonne vertébrale pourrait également entraîner une gêne de la fonction respiratoire (cyphose-scoliose évoluée par exemple). Bien que le diaphragme ne fasse pas partie des muscles les plus touchés par le processus dystrophique, la FSHD pourrait causer sa faiblesse voire même sa paralysie dans certaines situations ce qui pourrait impacter les fonctions respiratoires. [218][219][220][221] Près d'un tiers des patients sévèrement atteints présentait un risque d'insuffisance respiratoire. [220] Il est montré que ces faiblesses respiratoires pourraient impliquer non seulement le diaphragme mais également les muscles abdominaux expiratoires. [222] De mauvais

---

\* : *Myasthénie gravis* : une maladie neuromusculaire chronique liée à un défaut de transmission entre le nerf et le muscle. Elle se caractérise par une fatigue fluctuante des muscles, fatigue aggravée par l'utilisation des muscles et améliorée, en partie au moins, par le repos de ces mêmes muscles.

\*\* : *Diplopie* : caractérisée par le fait de voir double, elle peut être bi ou mono oculaire. Elle peut être liée à une simple fatigue ou à une atteinte neurologique plus grave.

dégagements des voies respiratoires ainsi que des insuffisances respiratoires aiguës ont également été reportés. Une étude portant sur le dysfonctionnement respiratoire a mis en évidence que 38 % de patients atteints de FSHD présentaient un schéma restrictif, c'est-à-dire un CVF (capacité vitale forcée) inférieure à 50 %. Ceci étant probablement due à une faiblesse expiratoire [221] On retrouve régulièrement chez nos patients des syndromes d'apnée du sommeil. [218][220][221][222][223] Ces derniers peuvent être responsables d'hypercapnie chronique. En effet, la dyspnée n'est pas obligatoirement manifeste en cas d'insuffisance respiratoire, elle peut commencer durant le sommeil entraînant une somnolence diurne excessive ou un sommeil non réparateur.

Une récente étude parue en 2016 s'est intéressée au risque d'atteintes respiratoires chez des patients atteints de FSHD à un stade modéré voire sévère. En étudiant les paramètres spirométriques de 12 patients dont les symptômes débutés avant 18 ans, les chercheurs ont pu établir un lien entre sévérité de la maladie et atteinte respiratoire. Elle est d'autant plus importante lorsque la pathologie a un début précoce. [224]

Dans toutes les situations, et même si les atteintes ne sont pas particulièrement fréquentes, la détection précoce de la faiblesse musculaire respiratoire est nécessaire. Elle est d'autant plus cruciale dans les formes sévères, précoces ou à contraction D4Z4 importante (entre 1 et 3 répétitions). Il est utile de déterminer s'il est nécessaire de procéder à d'autres examens plus approfondis de la fonction respiratoire (y compris des études sur le sommeil et la capnométrie) ou à mise en place d'un suivi plus régulier avec comme objectif de révéler la nécessité d'un soutien ventilatoire en particulier nocturne. [76][77][79]

### **V.2.3. Atteinte cardiaque**

Des troubles cardiaques peuvent également être retrouvés. Rares et encore débattues, ces atteintes n'en sont pas moins préoccupantes.

Elles concernent surtout des troubles du rythme de gravité très variable avec une prédilection pour les arythmies atriales comme les tachycardies atriales. Ces troubles apparaissent chez environ 5 % des patients sans facteur de risque cardiovasculaire. Elles n'affectent pas la longévité des patients atteints de FSHD. [225]

C'est dans les années 90 que des recherches ont fait un premier lien entre la FSHD et une augmentation de la prévalence de complications cardiaques. [226] Il fut par la suite confirmé

que les patients souffrant de FSHD pouvaient manifester des anomalies à l'ECG et des épaissements du myocarde au niveau du ventricule gauche. [227] Des altérations arythmiques (palpitations secondaires à une arythmie supraventriculaire ou encore des épisodes de tachycardies paroxystiques supraventriculaires) semblaient également être détectées plus fréquemment que prévu chez les patients atteints de FSHD (environ 12 %) [228] Parmi les troubles arythmiques des syndromes de pré-excitation sont également retrouvés. [229]

En 2010, des modifications du système nerveux autonome caractérisées par une légère augmentation de l'activité sympathique et une diminution progressive de la production parasympathique ont été notées. Elles deviennent plus évidentes avec la progression de la pathologie. Bien qu'aucun événement arythmique ou cardiovasculaire n'ait été rapporté dans cette série, ce dysfonctionnement pourrait en théorie jouer un rôle dans l'apparition d'anomalies cardiaques ou augmenter le risque d'événements cardiovasculaires soudains. [230] Plus récemment, environ 35 % des patients atteints de FSHD présentaient un bloc de branche incomplet du faisceau droit, mais après huit ans de suivi, aucune progression significative des modifications de l'ECG n'a été constatée. [231]

Malgré ces données, les symptômes cardiaques sont rarement expérimentés. Les scientifiques peinent encore à faire le lien entre atteintes cardiaques et FSHD. [76][77][79]

## **V.2.4. Atteintes sensorielles**

### **V.2.4.1. Atteinte de la vue**

C'est également une des fonctions touchées. Comme abordé précédemment, l'atteinte des muscles orbiculaires des yeux peut empêcher leurs fermetures complètes. Elle peut altérer l'écoulement normal des larmes, responsables de l'humidification de la cornée. Il est donc fréquent de voir des ulcérations cornéennes ou des conjonctivites.

Bien que certaines études aient montré que certaines anomalies visuelles étaient plus représentées chez les patients ayant une importante contraction D4Z4, la relation entre atteinte de la vascularisation rétinienne, âge et sévérité n'est pas encore évidente. Il est néanmoins montré que ces atteintes sont préférentiellement retrouvées chez les patients dont la taille des répétitions D4Z4 est inférieure à 15 kb, c'est-à-dire inférieure à environ 4 unités. [232] Ces vasculopathies rétiniennes sont en majorité des télangiectasie (dilatation permanente d'un petit



vaisseau, artériole, capillaire sanguin et veinule) de la rétine et de micro-anévrismes. [113][233][234] Entre 40 et 60 % des patients pourraient en être affectés. [79]

Depuis un certain nombre d'années, des atteintes plus sévères des vaisseaux réiniens, similaires à la maladie de Coats ont également été rapportées. Contrairement aux patients atteints de maladie de Coats non associés à la FSHD, ces atteintes sont bilatérales et peuvent, dans de rares cas, provoquer des décollements de la rétine voire des glaucomes néovasculaires. Ces phénomènes peuvent aboutir à des pertes de la vision. [234][235] Ces dernières atteintes restent néanmoins très rares (autour de 1 %) et principalement retrouvées dans les formes sévères. [113][232]

#### **V.2.4.2. Atteinte de l'audition**

On constate des augmentations des déficits auditifs chez certains patients atteints de FSHD. Principalement retrouvées dans les formes infantiles, elles peuvent néanmoins être retrouvées chez les patients à un âge plus avancé mais ce dernier point est encore débattu à l'heure actuelle. [236] Il existe en effet des disparités entre les résultats obtenus dans les années 90 et ceux obtenus plus tard. Ces derniers ne mettent pas en évidence une augmentation de la prévalence des pertes auditives chez les patients atteints de FSHD typique, c'est-à-dire avec des premiers symptômes apparaissant entre l'âge de 10 et 20 ans. [113][237][238]

Dans le cas où le déficit serait présent et lié à la FSHD, il serait causé par une atteinte de la cochlée. Le premier signe étant une surdité des fréquences élevées (les sons aigus compris en 4000 et 6000 hertz) progressant selon la sévérité de la FSHD vers une surdité plus profonde. [239] Bien que la prévalence ne soit pas totalement claire, environ 60 % des patients ont un audiogramme anormal avec une perte auditive neurosensorielle concernant les sons aigus. [113][240] Lorsque cette atteinte n'est pas détectée de façon précoce, elle peut gêner le développement normal de l'enfant entraînant des retards cognitifs. Une corrélation a été mise en lumière entre la contraction D4Z4 et la perte auditive. Cette perte auditive est d'autant plus importante que la contraction est grande (< 20 kb). [241][242]

### **V.3. Evolution & sévérité**

La FSHD est caractérisée par une importante variabilité clinique, non seulement intra mais également inter familiale. La localisation des atteintes, leurs intensités, l'évolution ainsi que la sévérité évoluent d'un patient à un autre. Il est donc difficile de prévoir l'évolution ainsi

que la sévérité des atteintes. Les premiers signes apparaissent généralement entre 10 et 20 ans mais certains patients ont des débuts beaucoup plus tardifs (autour de 45 ans) ou alors leurs premières atteintes sont quasiment invisibles. Dans la grande majorité, les premiers symptômes se déclarent avant 30 ans. En 2015, on estimait l'âge moyen de déclaration de la FSHD autour de 30 ans avec un diagnostic réalisé autour de 45 ans. [124] Une autre étude, cette fois ci publiée en 2019, montrait l'âge moyen d'apparition des premiers symptômes autour de 20 ans avec un diagnostic posé à 32 ans. [243]

Dans la grande majorité des cas, l'évolution est lente avec des stabilisations de durées variables. L'expression clinique est extrêmement variable d'un patient à un autre, compliquant ainsi la pose du diagnostic. Certains patients décrivent des poussées évolutives pendant lesquelles le déficit musculaire s'installe dans un territoire musculaire. Pour d'autres, il s'agit d'une progression continue de la pathologie dans les territoires déjà atteints.

Pour simplifier, l'apparition des atteintes se fait globalement de haut en bas. La FSHD évolue discrètement, débutant en général avec l'atteinte des muscles du visage (en particulier les muscles orbiculaires des yeux et de la bouche). Cette atteinte évoluera peu au fil du temps contrairement aux autres atteintes. Un nombre certain de patients n'y prêtent d'ailleurs même pas attention. Etant le premier signe clinique de la pathologie mais pas celui de première consultation, le diagnostic sera souvent retardé de plusieurs années. L'âge de début est donc difficile à déterminer pour beaucoup de patients. Il correspond souvent à l'âge où les sujets se sont rendus compte qu'ils étaient atteints de la FSHD, âge pouvant différer de l'âge de début réel. Il s'écoule en général quinze ans pour les patients atteints de FSHD entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic. De nombreux patients ignorent donc être atteints de cette pathologie or, on sait que plus la prise en charge se fait tôt, pendant que les lésions musculaires sont débutantes, meilleures seront les chances d'efficacité. L'évolution peut parfois être liée à des variations hormonales (adolescence, grossesse, ménopause), l'âge de ces variations pouvant varier d'une personne à une autre. L'analyse systématique et précoce d'un nombre important de patients et des membres de leur famille qui est faite depuis plusieurs années permettra de mieux caractériser la FSHD.

<b>Premiers symptômes.</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Difficultés pour lever les bras</i>	185	68,3
<i>Décollement des omoplates</i>	179	66,1
<i>Impossibilité de siffler</i>	148	54,6
<i>Difficultés à la marche</i>	130	48,0
<i>Yeux entrouverts pendant le sommeil</i>	107	39,5
<i>Mauvais en sport à l'école</i>	100	36,9
<i>Impossibilité de gonfler les joues</i>	93	34,3
<i>Chutes</i>	17	6,3
<i>Difficultés pour courir</i>	11	4,1
<i>Difficultés à se relever</i>	8	3,0
<i>Difficultés sportives</i>	7	2,6
<i>Fatigue</i>	7	2,6

**Figure 24** : Enquête AFM (Association française contre les myopathies) : Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Enquête AFM. Premiers symptômes. Effectifs (n) et pourcentages (%) sur 270 personnes. Répondants : 269 / Réponses : 992 (plusieurs réponses possibles)

*Adaptée de Diaz, C. (1998). Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. Evry : éditions myoline.*

Viennent ensuite les atteintes des muscles de la ceinture scapulaire. Ils sont précocement touchés à des degrés variables et poussent en général les patients à consulter. A un stade plus avancé, la pathologie touche les muscles des bras, puis ceux des membres inférieurs. Les muscles de la ceinture pelvienne sont fréquemment touchés. Cette atteinte constitue un critère de sévérité de la pathologie étant donné les difficultés qu'ils peuvent entraîner lors de la marche. Leurs atteintes nécessitent souvent l'utilisation d'aides à la marche voire même l'utilisation d'un fauteuil roulant. 20 % des patients atteints de FSHD auront recours à un fauteuil roulant après l'âge de 50 ans. [113][244] Une équipe américaine a établi le risque à 6 ans d'une utilisation d'un fauteuil roulant à 24 %, avec un pic dans la deuxième décennie suivant le diagnostic chez les patients récemment diagnostiqués. Ce pic était particulièrement présent chez les patients avec une contraction D4Z4 importante. [244] Dans les formes les plus sévères, certains patients peuvent également avoir recours à une assistance ventilatoire. [217] D'autres, présenteront des atteintes cardiaques ou d'autres atteintes extra musculaires comme abordé précédemment.

Le temps passé entre l'atteinte de la partie supérieure et celle de la partie inférieure du corps est variable, certaines sources font état d'un délai d'environ 20 à 30 ans. [245] Les atteintes extra-musculaires, leurs sévérités sont très variables d'un sujet à un autre et peuvent chez certains patients être absentes.

Des formes à exacerbation tardive peuvent également être retrouvées. Certains ne présentent que des manifestations au niveau des muscles du visage durant la première moitié de leur vie. Une détérioration rapide de l'état du patient en deux ou trois ans apparaît entraînant des atteintes au niveau des muscles de la ceinture pelvienne et scapulaire provoquant ainsi d'importantes difficultés. Les biopsies musculaires de ces patients sont souvent de type inflammatoire mais les traitements par corticostéroïdes ne sont malheureusement pas efficaces. [245]

Enfin, bien que l'espérance de vie des patients atteints de FSHD soit en générale identique à celle de la population générale, elle peut néanmoins être raccourcie en cas d'atteinte respiratoire ou cardiaque, retrouvées principalement dans les formes infantiles et sévères. [76][77][79][120][205]

Concernant la sévérité, l'âge d'apparition des symptômes ainsi que la pénétrance, elles sont intimement liées à différents facteurs, ces derniers évoluant constamment au grès des découvertes scientifiques.

### **Facteurs épigénétiques**

- Le nombre d'unités D4Z4 : En effet, plus il est faible, plus les facteurs de gravité liés à la FSHD sont importants. On retrouve presque toujours chez les patients ayant une forme grave, précoce ou infantile une contraction D4Z4 de l'ordre de 10 – 20 kb correspondant à 1 à 3 répétitions de l'unité D4Z4. Une grande délétion de D4Z4 doit alerter le clinicien du risque plus grand pour le patient de développer une incapacité plus importante, des atteintes extra-musculaires et à un âge d'apparition plus précoce. [77][125] Le nombre d'unités répétées D4Z4 influencerait à hauteur de 30% la sévérité de l'atteinte des muscles du visage, mais de 3% seulement celle des muscles des membres inférieurs. Il existe donc une variabilité entre les muscles touchés. [246] Bien qu'il soit relativement facile de prévoir la sévérité de la FSHD chez les patients ayant un nombre de répétitions D4Z4 compris entre 1 et 3, il est en revanche très difficile de le faire chez les patients lorsque le nombre est compris entre 4 et 8. Il existe en effet une très grande variabilité dans le phénotype-génotype de ces patients. D'autres paramètres devront être pris en considération durant le conseil génétique. [97]

- Le degré de méthylation des répétitions D4Z4 : La méthylation participe à la variabilité de la FSHD. Plus le degré de méthylation est faible, plus la sévérité de la dystrophie risque d'être importante ainsi que sa pénétrance. [125][246]
- Mutation du gène SMCHD1 ou DNMT3B : Des anomalies sur ces deux gènes causent la FSHD 2. Chez les patients présentant une contraction D4Z4 (FSHD de type 1), une anomalie sur l'un de ces gènes peut aggraver la pathologie et en modifier sa pénétrance. [115][117]

**Le degré de mosaïcisme** : Chez les patients mosaïques, le degré de mosaïcisme reflète la sévérité de la FSHD. La combinaison entre la contraction D4Z4 et une fraction plus importante de lymphocytes du sang périphérique portant l'allèle FSHD aggrave l'expression clinique de la pathologie. [104][110]

**L'âge** : L'âge d'apparition est intimement lié aux caractéristiques génétiques et épigénétiques du patient. La sévérité est d'autant plus grande que l'apparition des premiers signes de FSHD se fait tôt. Cette dystrophie est donc particulièrement sévère dans les cas de FSHD infantiles. [97][125][236]

**Le sexe** : Lorsque l'on considère par exemple l'atteinte de la ceinture pelvienne comme marqueur de sévérité de la FSHD, on remarque que 80% des hommes contre seulement 23% de femmes étaient sévèrement touchés. La FSHD affecte plus sévèrement et plus fréquemment les hommes que les femmes. [97][125][131][245]

**La parenté avec la personne atteinte de FSHD** : Le degré de parenté constitue également un facteur à prendre en compte. En effet, 47% des membres de la famille du deuxième au cinquième degré n'étaient pas affectés, alors qu'il n'était que de seulement 28% chez les membres de la famille du premier degré. [97]

**L'haplotype** : Certains haplotypes sont plus fréquemment retrouvés chez nos patients et dans les formes les plus sévères. Citons par exemple l'haplotype 4A166 ainsi que 4A161 qui à eux deux représentent plus de 90% des haplotypes de patients touchés par la FSHD. Bien que l'haplotype 4A166 soit moins représenté comparativement au 4A161, il mène à une sévérité plus importante. [97][99][107]

Certains paramètres peuvent directement être corrélés avec la sévérité clinique de la FSHD. Ceci pourra être utilisé pour améliorer la compréhension de la pathologie mais également lors de la constitution des cohortes de patients pour les études cliniques.

- **Les variations structurelles du muscle** : comme l'infiltration graisseuse, les fibroses ou les œdèmes. Dans une étude menée en 2018, les changements des muscles détectés par IRM et scanner étaient corrélés avec la sévérité clinique de la FSHD. La fraction graisseuse retrouvée dans les muscles par exemple peut être significativement plus élevée chez les patients atteints de FSHD, 38 % contre 20 % dans les muscles paraspinaux, 36 % contre 11 % dans les muscles de la cuisse et 37 % contre 11 % dans les mollets. Une corrélation existe entre la taille des répétitions D4Z4 et la fraction graisseuse de certains muscles. [247][248]
- **Le taux de créatine kinase** : Des liens ont également été établis entre l'atteinte musculaire, le niveau de créatine kinase et les scores de sévérité cliniques de la FSHD. [249]
- **Tortuosité des artères rétinienne** : D'après une étude de corrélation chez sept patients, la tortuosité des artères pourrait être utilisée comme biomarqueur de la sévérité de la pathologie clinique musculaire de la FSHD. L'utilisation d'un score prenant en considération la tortuosité des artères pourraient en théorie renseigner le médecin sur la sévérité clinique du patient. [250]

Il est encore aujourd'hui difficile d'évaluer la gravité de la FSHD compte tenu de l'importante variabilité des signes cliniques. Depuis les années 2000, on tente néanmoins d'évaluer la sévérité de la FSHD par différentes méthodes, prenant en considération tous les paramètres liés aux patients mais également ceux de leurs familles. Ces scores ont pour but de faciliter le diagnostic, le conseil génétique, la prise en charge des patients par le médecin et aider la sélection des patients dans le cadre d'essais cliniques.

En 2010, les équipes de *Lamperti et al.* [251] ont suggéré l'utilisation d'un score, le « *FSHD Clinical Form* » tenant compte, à la fois de l'étendue de la faiblesse musculaire dans les diverses régions du corps et de la propagation descendante des symptômes. Cette propagation se faisant des muscles du visage, aux épaules, aux muscles pelviens pour finir aux muscles des membres inférieurs. Chaque section décrit la force et la fonctionnalité des six grands groupes de muscles atteints que sont les muscles du visage (notée de 0 à 2 points), les muscles de la ceinture scapulaire (notée de 0 à 3 points), ceux des membres supérieurs (notée de 0 à 2 points), ceux des membres inférieurs (notée de 0 à 2 points), ceux de la ceinture pelvienne (notée de 0 à 5 points) et enfin les muscles de la ceinture abdominale

(notée de 0 à 1). Les scores les plus élevés sont attribués aux patients présentant des atteintes sévères et en particulier ceux ayant une atteinte des muscles pelviens et proximaux des membres inférieurs. Ces dernières étant considérées comme un marqueur important de sévérité. Le score ira de 0 à 15 points, 0 étant considéré comme sans FSHD. Ce questionnaire simple, fiable, facile à utiliser permet de définir l'expression clinique de la FSHD. [251] Ce score fut par la suite mis à jour par les équipes de *Ricci et al.* et publié sous le nom de « *Comprehensive Clinical Evaluation Form* » : Formulaire complet d'évaluation clinique (CCEF). [252]

En 2018, une autre équipe de chercheurs a également travaillé à la réalisation d'un nouveau score de sévérité très rapide à réaliser, le FSH-COM (« *FSH composite outcome measure* »). Plus détaillé et fourni que le précédent, il est composé de 18 items cotés de 0 à 4 (0 non affecté ou performance normale) dont une majorité est centrée sur la fonction des jambes (24 points) et des épaules (28 points) pour un score total de 72 points. L'échelle s'est avérée performante et fiable (procédure « *test-retest* ») avec une excellente corrélation avec la sévérité de l'atteinte clinique, la durée de la maladie ou la force musculaire. [253]

Le test des 6 minutes de marche par exemple, correspondant à la distance maximale de marche que le patient peut réaliser en 6 minutes, permet de mesurer la force et l'endurance du patient. Il est couramment utilisé dans d'autres études sur les maladies neuromusculaires.

TUG pour « *Timed up and go* » permet de mesurer la balance et la mobilité du patient. On demande aux participants de se lever d'une chaise, de marcher 3 mètres, de tourner de 180 degrés et de retourner à une position assise dans la chaise.

La faculté à se lever du lit et de s'asseoir sur le bord correspond à l'une des pertes fonctionnelles les plus fréquentes ainsi que la faculté à récupérer une pièce de monnaie sur le sol font partie des tests pratiques qui vont permettre d'évaluer le fonctionnement du tronc du patient.

Région du corps	Item	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
<b>Fonctionnement des membres inférieurs</b>	Position assise à debout en s	≤ 1	1,1 - 2	2,1 - 3	> 3	Inapte
	Test des 6 min de marche en m	≥ 650	649 - 518	517 - 386	385 - 254	≤ 253
	Allure auto-sélectionnée (en cm/s)	≥ 139	138,9 - 123	122,9 - 107	106,9 - 89	< 88,9
	Faire 30 feet (environ 9 m) en s	≤ 4	4,1 - 8	8,1 - 12	> 12	Inapte
	Monter et descendre les escaliers	≤ 2	2,1 - 4	4,1 - 6	> 6	Inapte
<b>Fonctionnement des bras et des épaules</b>	Abduction des épaules en degrés	Poids de 2 kg au dessus de la tête	Antigravité	≥ 90	< 90	< 45
	Flexion des épaules vers l'avant en degrés	Poids de 2 kg au dessus de la tête	Antigravité	≥ 90	< 90	< 45
	Flexion des coudes en degrés	Poids de 3 kg	Antigravité	≥ 90	< 90	< 10
	Temps pour mettre et enlever un manteau en s	≤ 10	10,1 - 15	15,1 - 20	> 20	Inapte
<b>Fonctionnement du tronc</b>	Temps pour prendre une pièce du sol en s	≤ 2	2,1 - 4	4,1 - 6	> 6	Inapte
	S'asseoir les pieds en l'air	Habilité à le faire pleinement	Habilité à les soulever de 45 °	Habilité à dégager les épaules	Habilité à ne retirer que le tête	Inapte
	S'asseoir en partant d'une position allongée	≤ 3	3,1 - 6	6,1 - 9	> 9	Inapte
<b>Fonctionnement des mains</b>	Force de préhension (homme) en kg	≥ 35 pour les deux mains	1 main < 35	1 main < 25 ou les deux < 35	1 main < 20 ou les deux < 25	1 Main < 15 ou les deux < 20
	Force de préhension (femme) en kg	≥ 35 pour les deux mains	1 main < 23	1 main < 17 ou les deux < 23	1 main < 14 ou les deux < 17	1 main < 11 ou les deux < 14
<b>Balance</b>	TUG en s	< 6	6 - 8	8,1 - 10	10,1 - 12	< 12

**Figure 25** : Score de gravité de la FSHD

*Adapté de K. Eichinger, C. Heatwole, S. Iyadurai et al. (2018) Facioscapulohumeral muscular dystrophy functional composite outcome measure. Muscle Nerve. 2018 Jan 30. [Online ahead of print.*

#### **V.4. La FSDH infantile**

La FSHD peut se manifester de manière très précoce, parfois même à la naissance. Elle se caractérise par une évolution plus rapide et plus handicapante pour le patient. Ces patients présentent classiquement une contraction D4Z4 importante (entre une à quatre répétitions) lorsque l'on considère les patients atteints de FSHD de type un. Comme dans la forme adulte, il existe une importante variabilité entre l'évolution des atteintes musculaires ainsi qu'extra musculaires. La sévérité reste néanmoins beaucoup plus importante dans les formes infantiles. Une grande partie des complications graves liées à la FSHD ont été décrites chez les patients ayant cette forme de FSHD. [203][236][254][255][256][257][258][259] On considère que la forme est infantile, lorsque l'atteinte des muscles du visage se manifeste avant l'âge de 5 ans, avant 10 ans pour ceux des épaules et du bassin. [255] La prévalence de cette forme infantile est de l'ordre de 1 pour 100 000. [236] Elle toucherait entre 5 et 21% du total des patients atteints de FSHD selon les sources. [255][257][259]

On retrouve, comme dans la forme adulte, des douleurs, des fatigues ainsi qu'une atrophie d'un bon nombre de muscles. Les premières manifestations comme par exemple l'atrophie des muscles faciaux surviennent en général pendant les premières années de la vie. On retrouve parfois une paralysie du visage (diplégie faciale). Le visage est inexpressif, les yeux comme



pour la forme classique ne peuvent pas se fermer et les lèvres sont très souvent retournées vers l'extérieur. Les autres signes de faiblesse musculaire apparaissent plus tardivement. De part un développement précoce pendant une période charnière de la croissance, ces patients seront plus confrontés aux risques de déformations de la colonne vertébrale. L'hyperlordose y est particulièrement visible. [236][256][259] En moyenne, la perte de la marche et le besoin d'un fauteuil roulant arrive relativement tôt pour ces patients comparés aux formes classiques. Leur dépendance est encore plus prononcée lorsque la FSHD se déclare avant 8 ans. [236] Cette dépendance arrive classiquement à la fin de la première décennie. [255] Une autre étude établie le risque à 30% en avant l'âge de 20 ans. [257] Comme pour les formes classiques, ceci n'est toutefois pas systématique et est sujet à une grande variabilité interindividuelle d'où la difficulté d'établir avec certitude la fréquence de ce risque.

Des atteintes sensorielles sont très fréquemment retrouvées dans les formes infantiles. Elles sont particulièrement préoccupantes chez ces patients. La perte auditive ainsi que les atteintes oculaires de type rétinopathies par exemple ont été particulièrement décrites dans les FSHD infantiles. Chez certains enfants, on retrouve des exsudats rétiniens qui, sur le long terme, peuvent entraîner une cécité. [236][242][254][255][257][260] Le développement cognitif peut en être impacté, entraînant des retards mentaux en raison d'atteintes de l'audition et de la vue. Ces retards sont généralement modérés, sans que l'on sache vraiment ce qui revient à la maladie elle-même et ce qui revient aux conséquences de stimulations sensorielles altérées et/ou à celles des difficultés liées à l'inexpressivité du visage. Associé à ces retards mentaux, des crises d'épilepsie peuvent être parfois présentes. [257][261]

### **V.5. Facteurs aggravants**

Bien qu'elle évolue lentement dans la majorité des cas, des facteurs aggravants sont à prendre en compte. L'immobilisation, notamment plâtrée provoque une aggravation de l'atrophie musculaire. Les traumatismes, en particulier ceux de la ceinture scapulaire peuvent également accentuer la pathologie. Ils peuvent entraîner l'algoneurodystrophie aussi appelé syndrome douloureux régional complexe chez certains patients. Ces syndromes peuvent entraîner des douleurs continues, des troubles vasomoteurs ou encore des enraidissements progressifs. [245]

## **VI. Le diagnostic**

Bien que cette pathologie soit silencieuse et de progression lente, il n'en est pas moins primordial de poser le bon diagnostic dans les meilleurs délais. La future prise en charge en sera très largement améliorée.

### **VI.1. Examens pour confirmer ou infirmer le diagnostic de FSHD**

#### **VI.1.1. Examen clinique**

Il est essentiel. Dans une grande majorité des cas, les personnes concernées consultent pour des difficultés en rapport avec leur déficit musculaire, une gêne pour lever le bras, des omoplates qui ressortent (saillie des omoplates) ou des difficultés à marcher. Il est exceptionnel que les patients consultent dès les premières atteintes des muscles du visage.

C'est grâce à cet examen clinique minutieux que le médecin pourra suspecter assez facilement la FSHD. L'équipe médicale pourra dans un second temps et après la confirmation du diagnostic de FSHD faite par test génétique, utiliser un des scores de sévérité de la FSHD précédemment décrits, afin d'évaluer le stade de la pathologie et supposer de son évolution. Il est également important de documenter de la façon la plus exhaustive possible l'histoire familiale du patient compte tenu de la possibilité de transmission de la maladie. [76][77][79]

#### **VI.1.2. Exploration génétique**

Le diagnostic de la FSHD reposait principalement sur l'examen clinique mais depuis les années 90, un test génétique peut également être demandé. Il permet de confirmer le diagnostic en particulier lorsqu'il s'agit de forme sporadique (famille non touchée par la maladie ou s'il existe des sauts générationnels) ou dans le cas où l'examen clinique ne permet pas de l'établir avec certitude. Il se réalise principalement à partir d'une prise de sang et se base sur la détermination du nombre de répétitions du motif D4Z4 de 3,3 kb sur le chromosome 4. Il est également conseillé pour tenter d'établir la sévérité et/ou la prédictibilité de la pathologie. Pour rappel il existe une corrélation entre le nombre de répétitions D4Z4, l'âge de début ainsi que la sévérité. Elle est nette lorsque l'on retrouve un nombre de répétitions D4Z4 inférieur à 4. Cette technique n'est adaptée que dans le cas de patients atteints ou potentiellement atteints de FSHD de type 1. D'autres paramètres génétiques et épigénétiques peuvent être explorés : le degré de

méthylation des répétitions D4Z4, l'analyse de l'haplotype pour déterminer de sa permissivité ou encore l'analyse séquentielle de gène comme SMCHD1 ou DNMT3B. [77][79]

#### **VI.1.2.1. Southern Blot, technique la plus utilisée**

La méthode la plus utilisée est la technique dite de Southern Blot. Elle est sensible et spécifique, son résultat est relativement fiable. Il s'agit de détecter l'ADN grâce à des sondes spécifiques. L'ADN génomique va être digéré par une enzyme de restriction EcoRI (ou le couple d'enzymes de restriction EcoRI et HindIII) permettant de couper de part et d'autre la région formée de répétitions D4Z4. Ces fragments d'ADN ainsi coupés vont être séparés par électrophorèse sur gel ou par électrophorèse en champ pulsé. Le nombre de répétitions D4Z4 est déterminé après transfert sur une membrane de nylon et hybridation avec la sonde p13-11. Cette même sonde reconnaît une région de 0,1 kb immédiatement en amont de la première répétition. Cette sonde va détecter un fragment polymorphe EcoRI inférieur à 38 kb (d'une taille normalement comprise entre 38 et 350 kb chez les sujets non atteints) et consiste en de multiples copies de l'unité de 3,3 kb (unité D4Z4). [79][94][262][263]

La détermination du nombre de répétitions D4Z4 n'est pas aussi simple du fait de l'homologie entre les chromosomes 4q et 10q. Il conviendra de faire une digestion enzymatique supplémentaire à l'aide du couple d'enzymes de restriction EcoRI et BlnI pour séparer les fragments D4Z4 des deux chromosomes. Cette digestion fragmente les répétitions D4Z4 du chromosome 10q mais laisse intactes celles du chromosome 4q. Une double digestion avec EcoRI et XapI fragmente les répétitions D4Z4 du chromosome 4q et ne touche pas à celles du chromosome 10q. L'obtention de la taille des fragments selon les digestions enzymatiques réalisées permettra de connaître le nombre de répétitions D4Z4. [263][264]

Toutefois, cette technique ne permet pas toujours de poser le diagnostic de la FSHD, soit en raison des limitations techniques, soit en raison de l'existence de variants complexes. Bien que d'autres sondes puissent être utilisées pour pallier à ce problème, l'interprétation du Southern Blot reste compliquée. Translocations entre les chromosomes 4q et 10q, complexité d'identification des mosaïsmes somatiques, délétions dans la région en amont des répétitions D4Z4 sont autant d'éléments qui peuvent fausser l'interprétation des résultats entraînant des faux négatifs (2 à 5% des cas). [79][201][262][265][266][267]

### VI.1.2.2. Apports du peignage moléculaire

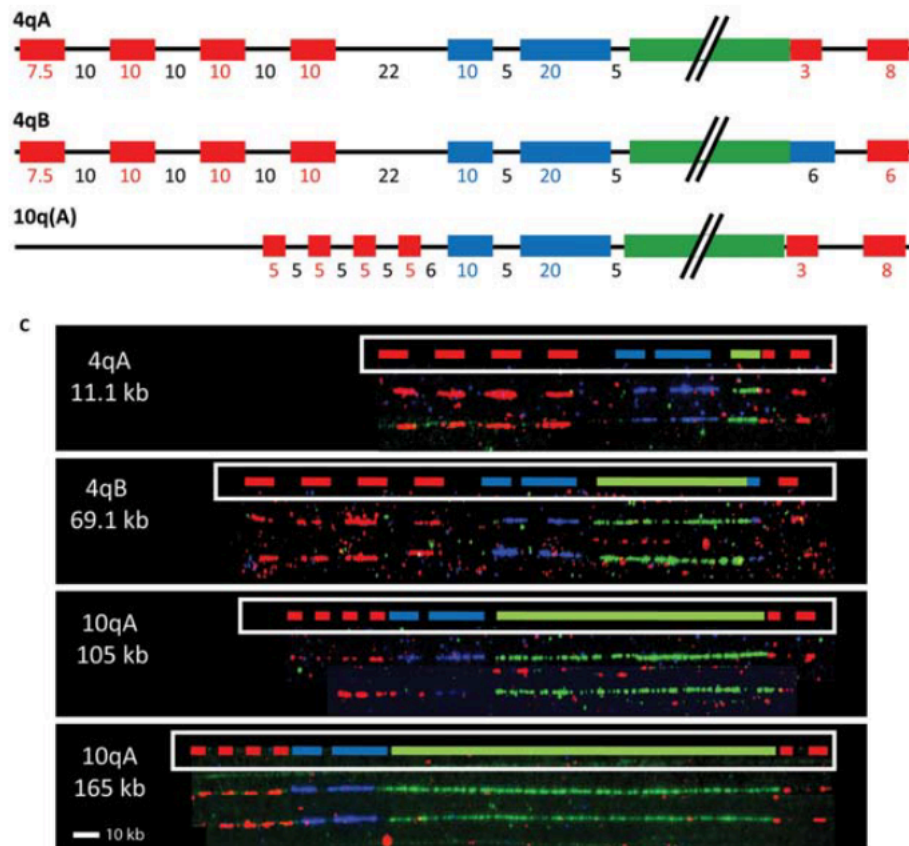
Afin de contourner les difficultés des techniques traditionnelles comme le Southern Blot par exemple, une nouvelle technique a récemment vu le jour. Elle pourrait se substituer aux méthodes traditionnelles particulièrement longues et difficiles à interpréter dans le cas de la FSHD.

Le peignage moléculaire (« *Molecular combing-based* ») permet de visualiser directement l'organisation génomique d'une molécule d'ADN. Elle se réalise avec l'utilisation de sondes fluorescentes. Elle permet des cartographies d'une grande précision et fiabilité, avec une résolution de 1 kb. Plusieurs sondes vont être utilisées permettant de visualiser simultanément les différents allèles du chromosome 10q (10qA et B) et 4q (4qA et B) et en particulier d'explorer l'organisation génomique des locus 4q35 et 10q26.

Cette technique innovante permet de visualiser les différents haplotypes en une seule fois alors qu'une procédure plus lourde est nécessaire lorsque l'on doit faire le test par la technique du Southern Blot. En effet, plusieurs enzymes de restrictions et sondes doivent être utilisées pour atteindre le même résultat que celui obtenu par peignage moléculaire. Elle permet aussi de détecter des cas complexes de réarrangements hétérozygote impliquant la matrice D4Z4. Un nombre certain de cas de novo (40%) sont des patients dits « mosaïques ». [104] Leur complexité ne permet pas une détection optimale à l'aide des techniques conventionnelles. En comparant deux techniques d'électrophorèse, ce mosaïcisme n'est pas détecté lorsque l'on utilise l'électrophorèse linéaire sur gel chez 88% des patients mosaïques atteints de FSHD et dans près d'un quart des cas de novo. [266] Il passe donc largement inaperçu avec les techniques conventionnelles or, on sait que la progéniture d'un patient légèrement atteint de la FSHD mosaïque peut développer un phénotype plus sévère que son parent.

Même si l'analyse par Southern Blot offre une meilleure résolution que les techniques d'électrophorèse décrites plus haut, le peignage moléculaire fournit un nouvel outil pour détecter la mosaïcité, les délétions p13E-11 et les réarrangements complexes en une seule étape. Cette technique offre d'ailleurs une bien meilleure résolution lorsqu'elle est comparée avec une analyse faite par Southern Blot [268][269][270][271] Malgré l'application récente de cette nouvelle technique dans le diagnostic moléculaire de la FSHD, la grande majorité des tests est toujours réalisée à l'aide des techniques conventionnelles (Southern Blot, électrophorèse linéaire ou encore électrophorèse sur gel en champ pulsé). Étant donné la complexité de la

FSHD, il n'est pas surprenant que seuls quelques laboratoires offrent une caractérisation complète de la FSHD. Il est donc nécessaire de fournir une éducation aux professionnels de santé avec comme objectif d'optimiser le diagnostic moléculaire, combinant les techniques traditionnelles avec les nouvelles techniques de séquençage. [79][272]



**Figure 26** : Schéma des profils obtenus en peignage moléculaire pour les régions subtélomériques des chromosomes 4q A et B et 10q A et B

Chaque chromosome va être différencié par différentes sondes. Certaines sondes vont par exemple être spécifiques de l'haplotype 10 et 4q B et d'autres de l'haplotype 10q et 4q B. Les combinaisons des couleurs vont permettre de différencier les différents haplotypes. La partie en vert représente les répétitions D4Z4. Des sondes rouges marquent les télomères.

*Adapté de K. Nguyen, P. Walrafen, R. Bernard et al. (2011). Molecular combing reveals allelic combinations in facioscapulohumeral dystrophy. Ann. Neurol. 70 : p 627–633.*

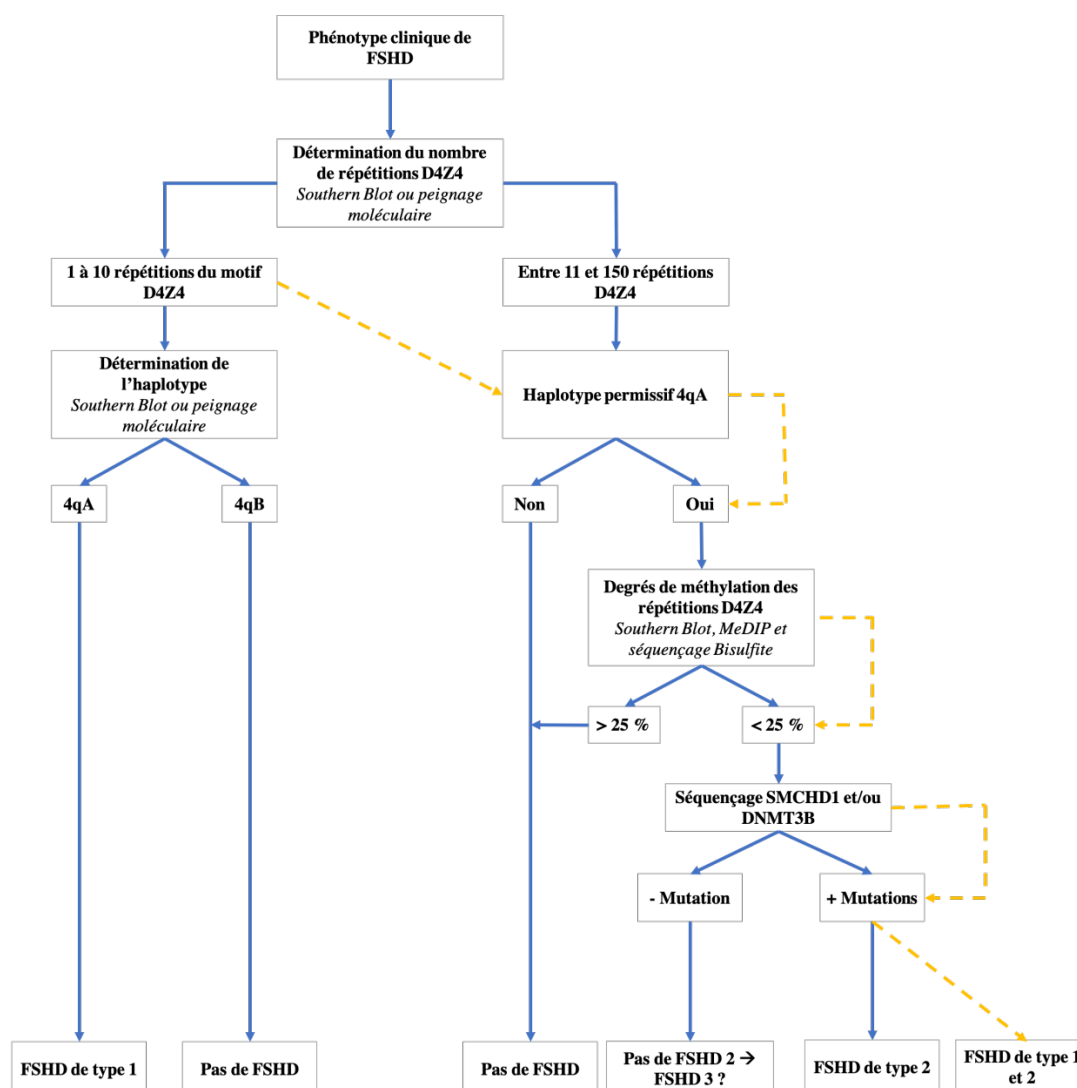
### VI.1.2.3. Le challenge lié à la FSHD de type 2

Dans 5% des cas, la réduction du nombre de répétitions D4Z4 ne s'observe pas. Les tests génétiques classiques ne sont malheureusement pas adaptés. Malgré des signes cliniques identiques entre les patients atteints de FSHD de type 1 et 2, il est à l'heure actuelle compliqué

de confirmer par un test génétique fiable et rapide le diagnostic de FSHD de type 2. On sait aujourd'hui que la FSHD 2 est liée à plusieurs anomalies, un allèle permissif 4qA, un défaut de méthylation des régions portant les répétitions D4Z4 associés à une anomalie du gène SMCHD1 présent sur le chromosome 18 dans 80% des cas ou plus rarement du gène DNMT3B. Ce dernier est présent sur le chromosome 20.

Une première technique peut se porter sur le degré de méthylation des îlots CpG des répétitions D4Z4. On considère que le patient présente une FSHD dans le cas où la méthylation des répétitions D4Z4 est inférieure à 25%. [273] Cette méthylation est également déterminée par la taille des répétitions D4Z4 sur les chromosomes 4 et 10. La méthylation y sera inférieure lorsque la taille des répétitions D4Z4 y est faible. Les niveaux de méthylation de D4Z4 doivent donc toujours être évalués en fonction de la taille des répétitions. Ceci pouvant être réalisé via le séquençage après traitement bisulfite, la technique dite MeDIP pour « *Methylated DNA Immunoprecipitation* » ou bien par Southern Blot avec des enzymes de restriction sensibles à la méthylation. [274][275][276] La stabilité de la répression épigénétique en amont de l'expression de DUX4 peut également être explorée. Des explorations des gènes SMCHD1 et DNMT3B peuvent être entreprises par séquençage en vue de détecter une possible anomalie. Bien que ces anomalies soient retrouvées chez les patients FSHD 2, des mutations sur ces gènes peuvent modifier la pénétrance ainsi que la sévérité de la pathologie chez les patients FSHD 1. Des explorations peuvent donc être également proposées chez des patients ayant une contraction D4Z4. [79][115][117][263]

### VI.1.2.4. Récapitulatif des étapes du diagnostic



**Figure 27** : Les différentes étapes du diagnostic de la FSHD

Adapté de M. Larsen, S. Rost, N. El Hajj et al. (2015). Diagnostic approach for FSHD revisited: SMCHD1 mutations cause FSHD2 and act as modifiers of disease severity in FSHD1. *Eur. J. Hum. Genet.* EJHG 23 : p 808– 816.

### VI.1.3. Tests de diagnostic non indispensables

Les recommandations actuelles pour le diagnostic de la FSHD ne requièrent pas la réalisation des examens suivants pour poser avec certitude le diagnostic. Pour un patient présentant des signes cliniques caractéristiques avec des résultats à l'examen menant au diagnostic de la FSHD, l'étape suivante est le test génétique. Ces examens non indispensables peuvent néanmoins être proposés dans certaines situations où la confirmation du diagnostic de

la FSHD n'est pas limpide même avec un test génétique. Ils peuvent également permettre d'orienter le diagnostic vers une autre pathologie et renseigner les cliniciens.

### **VI.1.3.1. Test sanguin ou recherche de bio marqueurs**

#### **VI.1.3.1.1. Rappels sur la créatine kinase (CK)**

La créatine kinase est une enzyme à la fois cytosolique et mitochondriale localisée principalement dans le muscle squelettique, le myocarde ainsi que le cerveau. Selon sa localisation, elle apparaît sous la forme de 3 isoenzymes. La CK-MM, majoritaire (95% de la CK totale) est retrouvée principalement dans les muscles squelettiques. La CK-MB est retrouvée en grande proportion dans le muscle cardiaque (< 5 % de la CK totale) et enfin la CK-BB, presque indétectable, est retrouvée dans le cerveau, le tractus gastro-intestinal ou encore la vessie. Les muscles squelettiques ne contiennent que l'isoenzyme CK-MM. La CK intervient dans la contraction musculaire en permettant les échanges phosphates dans les tissus. Elle catalyse la réaction de phosphorylation de la créatine par l'ATP en créatine phosphate. Dans le sang, on considère que la concentration en créatine kinase est normale lorsque qu'elle est comprise entre 0 et 195 UI/l chez les hommes, 0 – 170 UI/l chez les femmes.

L'augmentation du taux sérique de créatine kinase aussi appelée hyperCKémie constitue une cause fréquente de consultation neuromusculaire. Une élévation inférieure à trois fois la valeur normale (400 à 600 UI/l selon les laboratoires) est considérée comme une augmentation modérée. Elle n'est pas forcément pathologique mais peut-être physiologique. Les taux de CK varient par exemple avec l'âge, la masse musculaire ou le degré d'activité physique. On retrouve en effet plus facilement une hyperCKémie modérée chez les sujets noirs, chez les sujets musclés ou les personnes actives. En revanche, une élévation supérieure à trois fois la valeur normale doit être vérifiée à plusieurs reprises en vue d'évaluer son évolution. Elle peut être le signe de rhabdomyolyse aiguë pouvant évoquer une pathologie neuromusculaire.

#### **VI.1.3.1.2. Lien avec la FSHD**

Depuis le début des recherches sur la FSHD, certaines études ont mis en lumière des taux anormalement élevés de créatine kinase circulante. Ces taux, normaux chez certains patients, peuvent aller jusqu'à cinq fois la valeur normale. [277][278] En effet, chez les patients atteints de FSHD, on observe une dégradation musculaire entraînant une libération du contenu



cellulaire dans la circulation sanguine. En 2012, un lien fut également montré entre taille du fragment D4Z4, taux de créatine kinase et sévérité. Plus la sévérité était importante, plus les taux de créatine kinase pouvaient être importants. [249]

Il peut être donc intéressant de rechercher la quantité de cette enzyme musculaire dans le sang. Dans le cas où le taux serait supérieur à 1500 UI/L, autour de dix fois la valeur normale, un autre diagnostic devra être envisagé. [76][77][79]

### **VI.1.3.2. Electromyographie ou EMG**

#### **VI.1.3.2.1. Définition**

L'électromyographie ou EMG est un examen courant de diagnostic. Il permet d'enregistrer, de mesurer les activités électriques des nerfs et des muscles. Il se décompose en deux grands types d'études : l'étude de la conduction de l'influx nerveux, qu'il soit moteur ou sensitif et l'étude l'électromyographie à proprement parlé qui évalue l'activité du muscle. C'est un examen relativement simple qui ne nécessite pas de recommandation particulière et qui est pour un praticien expérimenté sans réel risque potentiel.

Pour l'examen de stimulodétection, des électrodes cutanées de détection sont fixées par adhésifs en différents endroits du corps. De petits chocs électriques sont délivrés en deux points d'un nerf sensitif ou moteur par des électrodes de stimulation avec comme objectif de déterminer la vitesse de conduction motrice et sensitive. Cet examen permet la mesure des latences d'apparition des potentiels d'action après stimulation électrique d'un nerf.

Pour l'examen électromyographique, des fines aiguilles sont introduites dans les muscles à explorer. L'étude de l'activité électrique se porte d'abord sur un muscle au repos, en dehors de toute activité musculaire. Elle est normalement nulle chez un sujet sain. Le patient est ensuite invité à contracter de plus en plus fort différents muscles. L'activité électrique des muscles en question lors d'une contraction volontaire pourra donc être visualisée sur un moniteur ou écoutée.

Cet examen permet de distinguer les maladies musculaires (myopathies), les maladies du nerf ou de la cellule nerveuse de la moelle et peut être pratiqué chez les patients auxquels on suspecte une FSHD. [279]

### **VI.1.3.2.2. Utilité chez les patients atteints de FSHD**

L'EMG fait partie des examens complémentaires qui peuvent être réalisés en cas de suspicion de FSHD lorsque se pose la question d'une atteinte musculaire et de son origine musculaire ou neurologique. Chez un patient potentiellement atteint de FSHD, il convient de prendre quelques précautions en particulier concernant les muscles qui vont être choisis. Le choix se porte d'habitude sur les muscles de la ceinture scapulaire ou ceux du visage. Dans le cas d'un processus pathogène myogène, conditionné par l'altération des fibres musculaires, on obtient à l'examen un tracé dit « myopathique » avec une diminution de l'amplitude des potentiels d'action. Bien que cet examen puisse servir en cas de doute, il n'est pas indispensable aujourd'hui chez les patients atteints de FSHD, les changements myopathiques étant relativement légers. [76][77][79]

### **VI.1.3.3. Biopsie du muscle**

Face à une atteinte musculaire dont l'origine n'apparaît pas clairement, il peut être utile d'observer un petit fragment de muscle. Ce prélèvement se réalise le plus souvent sous anesthésie locale nécessitant une hospitalisation de quelques heures. Il sera ensuite analysé en laboratoire. Le but de cet examen est de retrouver des anomalies caractéristiques d'une myopathie au niveau des cellules musculaires prélevées.

Chez les patients atteints de FSHD, la biopsie montre le plus souvent des changements myopathiques chroniques non spécifiques. On peut y retrouver des fibres atrophiques de tailles différentes et non ordonnées par exemple. Des infiltrats cellulaires importants peuvent également y être observés. Dans 40% des cas on peut observer une réaction inflammatoire. Ce test n'est plus indispensable. La biopsie musculaire n'est pratiquée que chez les patients dont la FSHD est suspectée mais non confirmée par les tests génétiques. [76][77][79]

### **VI.1.3.4. Imagerie musculaire**

Encore une fois, c'est un examen non indispensable compte tenu des progrès des autres méthodes de diagnostic dans le FSHD mais elle peut, dans certaines situations, être proposée en particulier pour établir le degré de gravité de la FSHD. L'imagerie musculaire peut être réalisée selon plusieurs techniques, celle du scanner, de l'imagerie par résonance magnétique

ou encore de l'imagerie. Ce sont des examens indolores ne nécessitant aucune injection contrairement à la biopsie musculaire. Ils sont sensibles et permettent d'évaluer l'atteinte de certains muscles dans différentes myopathies. Bien que les mesures des résultats cliniques fournissent des mesures directes du fonctionnement ou de la capacité du patient, elles peuvent se révéler peu sensibles pour révéler certains changements. Ceci est particulièrement vrai lorsque l'évolution est très lente comme dans le cas de la FSHD posant un réel inconvénient dans la réalisation d'essais cliniques. Il est donc important de trouver des biomarqueurs fiables palliant à ce problème. Ces derniers pourront ainsi réduire la taille de l'échantillon, raccourcir la période de suivi et effectuer un dépistage plus efficace des traitements potentiels, comparativement à ce qui est réalisé à l'heure actuelle.

Le scanner va permettre de visualiser le volume ainsi que la densité des muscles et d'apprécier l'asymétrie des atteintes musculaires. L'IRM quant à elle suscite un certain engouement depuis plusieurs années, elle a montré d'excellents résultats dans l'évaluation de la qualité musculaire. Des infiltrations graisseuses, accompagnées d'inflammation ou d'œdème dans les muscles, sont souvent retrouvées chez les patients atteints de FSHD. [280][281] La fraction graisseuse dans certains muscles est significativement plus élevée chez les patients atteints de FSHD, 38 % contre 20 % dans les muscles paraspinaux, 36 % contre 11% dans les muscles de la cuisse et 37 % contre 11 % dans les mollets. Cette fraction graisseuse retrouvée dans les muscles para-spinaux est également corrélée avec la taille des répétitions D4Z4, la force musculaire et donc la sévérité de la FSHD. [247] En 2017, il est prouvé que l'IRM musculaire est plus sensible que l'examen clinique et qu'elle peut détecter la pathologie musculaire avant l'atteinte clinique des muscles des jambes. Ceci indique que l'IRM quantitative des muscles des jambes pourrait être un biomarqueur prometteur qui saisit la gravité de la FSHD et son fonctionnement moteur. L'IRM combinée avec l'échographie apparaît donc comme prometteur pour différencier les différents degrés de changements musculaires structurels chez les patients souffrant de FSHD. [248][282]

## **VI.2. Confusion avec d'autres pathologies**

La grande variété de dystrophies musculaires peut être source de confusion et de mauvais diagnostic. De nombreuses maladies peuvent avoir durant certaines périodes de leur évolution une ressemblance avec la FSHD. La variabilité de la FSHD elle-même peut engendrer des retards dans le diagnostic et des confusions. Le diagnostic différentiel constitue une étape clé

du raisonnement clinique. Connaître les pathologies potentiellement similaires à notre dystrophie tant au niveau clinique qu'au niveau du mode de transmission est essentiel. Certaines peuvent être distinguées facilement par leur histopathologie musculaire distincte, d'autres devront faire l'objet de tests plus approfondis comme dans le cas des dystrophies dites des ceintures ou les syndromes de dystrophie musculaire scapulopérinéale comprenant la dystrophie myotonique 1 et 2. L'examen des membres de la famille permet également de réduire le nombre d'options.

Voici la liste des principales pathologies pouvant porter à confusion au moment du diagnostic de la FSHD. [79]

- La dystrophie musculaire des ceintures
- La dystrophie myotonique de type 1 et 2
- Les myopathies congénitales
- Les myopathies myofibrillaires
- Les myosites à inclusion IBM
- Les polymyosites
- Les myopathies mitochondriales
- La déficience en maltase acide ou maladie de la pompe ou glycogénose de type II

**La dystrophie musculaire des ceintures.** Elle se caractérise par une faiblesse et une fonte musculaire affectant les ceintures scapulaire et pelvienne évoluant progressivement d'où la possible confusion.

**La dystrophie myotonique de type 1 et la dystrophie myotonique de type 2.** Ces pathologies entraînent des difficultés à marcher, des risques de chutes importants ainsi qu'une fatigue musculaire, d'où la possible confusion avec la FSHD.

**La déficience en maltase acide** entraîne des atteintes des muscles squelettiques par surcharge lysosomale de glycogène.

Dans les quatre situations précédentes, un test génétique permet de confirmer ou infirmer aisément le diagnostic de FSHD.

**Les myopathies congénitales.** Elles entraînent une diminution de la force musculaire pouvant se manifester à la naissance ou plus tardivement. Elles peuvent compliquer le diagnostic de la FSHD des formes précoces ou infantiles. Fonte musculaire avec déficit proximal, visage atone ou encore scoliose sont souvent retrouvés.

**Les myopathies myofibrillaires**, caractérisées par des changements structuraux des myofibrilles comprenant l'accumulation intracellulaire anormale de filaments de desmine et d'autres protéines, elles sont faciles à différencier de la FSHD.

Certaines myosites ou myopathies inflammatoires, maladies auto-immunes rares touchant les muscles peuvent rendre plus difficile le diagnostic de FSHD en particulier du fait de la présence de cellules inflammatoires à la biopsie musculaire.

**Les myosites à inclusion** peuvent être confondues avec la FSHD. L'atteinte des quadriceps par exemple entraîne des difficultés à marcher, à monter les escaliers et peut provoquer des chutes, conséquences également présentes chez les patients de FSHD. Lors de biopsies musculaires, on observe la présence d'inclusions cytoplasmiques filamenteuses et de nombreuses vacuoles.

**Les polymyosites**, autres formes de myosites sont caractérisées par une faiblesse symétrique des muscles proximaux des membres comme ceux des épaules, des bras ou ceux des cuisses par exemple entraînant une réduction de la capacité physique. Elles se développent graduellement sur plusieurs mois et impactent de façon variable la qualité de vie des patients.

**Les myopathies mitochondriales**. La variabilité de leurs symptômes ainsi que leurs dysfonctionnements musculaires de premier plan font de ces myopathies des sources de confusion avec la FSHD.

Pour les formes infantiles, la grande variabilité des manifestations initiales ainsi que sa rareté peuvent entraîner des retards dans le diagnostic, la FSHD ne sautant pas d'emblée aux yeux des pédiatres. Qui plus est, certains parents ne présentent pas forcément les signes de la FSHD et le caractère héréditaire n'apparaissant donc pas immédiatement. Le diagnostic d'une forme congénitale de la maladie de Steinert ou le syndrome de Moebius peut être avancé à tort. Le syndrome de Moebius est caractérisé par une paralysie complète ou incomplète de la face associée à une paralysie bilatérale du nerf abducens causant une atteinte de l'abduction oculaire. [79]

### **VI.3. Evaluation du degré de sévérité**

#### **VI.3.1. Examen de la fonction oculaire**

Il n'est pas rare de rencontrer des atteintes de la fonction oculaire chez les patients souffrant de FSHD. Elle doit donc être régulièrement surveillée pour dépister une atteinte vasculaire rétinienne en particulier chez les patients ayant une importante contraction D4Z4. Une rétinopathie exsudative non traitée peut entraîner une perte de vision importante pouvant être évitée par une intervention précoce. Une angiographie rétinienne doit être réalisée au moment du diagnostic chez tous les patients. En l'absence de pathologie vasculaire, cet examen de suivi est nécessaire seulement si des symptômes visuels apparaissent. Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la fonction oculaire annuellement, ceci en particulier dans le cas où la contraction D4Z4 est importante (inférieure à 15 kb). [77][79][232]

Différentes techniques peuvent être employées. L'angiographie rétinienne à la fluorescéine est un examen permettant de visualiser le réseau vasculaire rétinien à l'aide d'une injection intraveineuse d'une solution de fluorescéine. Le colorant se retrouve dans le fond de l'œil et via un cliché photographique, on met en évidence ou non des télangiectasies rétiniennes. D'autres techniques comme par exemple celle d'ophtalmoscopie indirecte peuvent également être pratiquées. [77][79]

#### **VI.3.2. Examen de la fonction cardiaque**

La littérature ne met pas en évidence d'importantes anomalies au niveau de la fonction cardiaque. Néanmoins certaines études reportent des cas d'arythmies cardiaques retrouvées plus fréquemment chez les patients atteints de FSHD que chez la population générale.

Il convient de réaliser un bilan de la fonction cardiaque chez les patients ayant des signes ou des symptômes manifestant une atteinte cardiaque. (Essoufflement, douleur thoracique ou palpitations par exemple). Un dépistage cardiaque de routine n'est toutefois pas essentiel chez les patients ne présentant aucun signe ou symptôme cardiaque. Un électrocardiogramme (ECG) peut être réalisé pour étudier l'activité électrique du cœur et rechercher une arythmie cardiaque. Une échographie cardiaque peut compléter le bilan cardiovasculaire lorsque l'on recherche une cardiomyopathie. La confirmation de l'existence de cette dernière pathologie devra faire envisager un autre diagnostic. [77][79]

### **VI.3.3. Examen de la fonction respiratoire**

L'association des atteintes de certains muscles et des déformations rachidiennes peut entraîner une faiblesse respiratoire voire une insuffisance respiratoire.

Il est donc important de connaître les données pulmonaires relatives aux patients dès l'initiation de la prise en charge. Les patients présentant une forme modérée à sévère de la FSHD, c'est-à-dire dont les membres inférieurs présentent une faiblesse doivent faire l'objet d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) régulière pour dépister une possible hypoventilation (CVF ou capacité vitale forcée inférieure à 60%), des somnolences durant la journée ou encore des nuits non réparatrices. Dans le cas de patients présentant des symptômes d'hypoventilation nocturne, un examen du diaphragme peut également être proposé. [219] La fonction respiratoire doit faire l'objet d'une surveillance accrue dans les cas suivants (correspondant à des formes modérées à sévères de la FSHD) : [77][79]

- Patient en fauteuil roulant.
- Faiblesse de la ceinture pelvienne associée à une maladie pulmonaire et ou une cyphoscoliose modérée à grave, une hyperlordose lombaire ou des malformations de la paroi thoracique.

#### **VI.3.3.1. La spirométrie**

C'est un test simple, qui a pour but d'évaluer la capacité pulmonaire. Sans danger, il permet de mesurer les volumes pulmonaires (quantité d'air contenue dans les poumons) ainsi que les débits expiratoires (débit d'air expulsé lors d'une expiration forcée). Il permet de diagnostiquer toutes atteintes de la fonction respiratoire. Le patient souffle dans le spiromètre avec le nez bouché. On obtient différents paramètres dont la capacité vitale forcée (CVF), la capacité pulmonaire totale (CPT) ou encore le volume expiratoire maximum (VEMS). D'autres paramètres peuvent être mesurés comme les débits expiratoires et inspiratoires. Des précautions particulières peuvent être prises dans le cas l'atteinte des muscles du visage trop importante.

#### **VI.3.3.2. Les gaz du sang**

La gazométrie sanguine peut également renseigner la fonction respiratoire. Cet examen consiste à mesurer la quantité d'oxygène dans le sang (pression artérielle en oxygène ou PaO<sub>2</sub>),

celle de dioxyde de carbone (pression artérielle en di de carbone PaCO<sub>2</sub>) ainsi que la saturation du sang en oxygène SaO<sub>2</sub>. Il reflète également l'équilibre acido-basique d'un patient. On évalue ainsi les échanges pulmonaires et si la pathologie influence la bonne oxygénation des tissus

#### **VI.3.4. Examen de la fonction locomotrice**

Le test de marche de 6 minutes ou TM6 est un test relativement simple. Originellement conçu pour apprécier les capacités d'exercice de patients ayant des conditions cardiaques et respiratoires, il consiste à mesurer la distance maximale que peut parcourir un patient en 6 minutes et à observer la quantité d'oxygène dans le sang pendant l'effort. [283] Il est aujourd'hui très largement utilisé chez les patients souffrant des pathologies neuromusculaires et présente un certain avantage dans la FSHD, maladie touchant les muscles squelettiques. En effet, la longueur parcourue durant le test va renseigner de la force et de la fonction musculaire. Des cliniciens ont établi la corrélation entre l'utilisation de ce test et la sévérité de la FSHD. Plus la distance de marche en 6 minutes est faible, plus la gravité de la FSHD risque d'être importante. [284] Il fait aujourd'hui partie à part entière des examens de suivi réalisés avec les patients atteints de FSHD et est utilisé dans les scores comme le FSH-COM. [253]

#### **VI.3.5. Examen de la fonction auditive**

Un examen de la fonction auditive peut être demandé selon les cas. Il n'est pas nécessaire chez les adultes ne présentant aucun symptôme de perte de la fonction auditive. En revanche, il est nécessaire et systématique d'examiner la fonction auditive chez les patients atteints de FSHD infantile, en particulier ceux avec une contraction D4Z4 importante. Un défaut de prise en charge d'une perte auditive peut entraîner des retards dans le développement normal de l'enfant et peut entraîner des retards cognitifs. Un des examens ci-dessous peut être proposés au moment du diagnostic et pourra être ensuite réalisé annuellement.

##### **VI.3.5.1. Audiogramme**

C'est l'examen de référence. Il permet d'examiner la fonction auditive et le degré de surdité des patients. L'audiogramme illustre la capacité auditive en montrant quel est votre seuil auditif à diverses fréquences. Dans le cas de la FSHD, on va surtout rechercher une diminution dans les fréquences de 4000 à 6000 Hertz correspondant aux sons aigus. [239]



### **VI.3.5.2. Mesure des potentiels évoqués auditifs (PEA)**

Cet examen est différent de l'audiogramme car il enregistre l'activité électrique des voies nerveuses auditives de l'oreille et du cerveau en réponse à un signal sonore. Le patient va porter des écouteurs ainsi que des électrodes placées sur le cuir chevelu et des sons brefs vont être émis. Il s'agira d'enregistrer la réaction du cerveau à chaque émission du son. Une modification de latence ou d'amplitude indique des lésions de la fonction auditive.

### **VI.4. Diagnostic prénatal (DPN) et pré-implantatoire (DPI)**

Compte tenu de la gravité de la FSHD, un diagnostic prénatal peut être proposé au couple en vue de déterminer ou prévoir l'état de santé de l'enfant à naître. Il a pour but de détecter la maladie ou une anomalie fœtale et permet également de détecter le facteur de risque pouvant entraîner un handicap. La pratique de ce diagnostic est soumise à la législation française. Elle est en effet encadrée par le code de santé publique. Dans le cas où le DPN confirmerait l'anomalie entraînant la FSHD, une interruption médicale de grossesse (IMG) pourrait être envisagée. Deux critères doivent néanmoins être remplis : le premier étant de constater le caractère incurable de la pathologie, le second étant d'avoir la possibilité de réaliser un diagnostic de façon fiable auprès d'un laboratoire agréé pour le diagnostic de la FSHD. Les deux conditions sont belles et bien remplies dans le cas de la FSHD, il est donc techniquement possible d'obtenir un DPN et une IMG si l'enfant à naître porte les anomalies génétiques.

La situation est plus complexe dans la pratique, de par l'importante variété de symptômes cliniques, il est difficile pour le médecin d'apprécier le caractère particulièrement grave de la pathologie. Les anomalies génétiques sont également particulièrement complexes, si l'anomalie génétique peut être clairement identifiée chez certains parents, dans d'autres cas c'est beaucoup plus compliqué. Citons le cas des patients mosaïques qui peuvent ne pas développer la pathologie mais qui peuvent la transmettre à leur progéniture. Celle-ci se déclarant plus précocement et de façon plus sévère chez l'enfant. Le DPN pour la FSHD est donc un sujet délicat. Les incertitudes entourant le DPN prennent une autre dimension lorsqu'une IMG est demandée par le couple. Chaque situation doit donc être traitée au cas par cas. Dans tous les cas, les personnes atteintes ou avec des antécédents familiaux de FSHD, donc à risque de la transmettre, doivent consulter le plus rapidement possible et préparer bien en amont le test génétique. Il est essentiel qu'un prélèvement sanguin ait été fait sur chaque parent, voire dans quelques cas sur d'autres personnes atteintes dans la famille avant le diagnostic prénatal.

Le diagnostic prénatal peut être réalisé selon deux types de méthode. La première, la plus précoce, est la choriocentèse réalisée entre la 10<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée\*. Elle consiste à prélever par voie vaginale ou à travers la paroi abdominale les cellules du futur placenta au niveau des villosités choriales ou par biopsie du trophoblaste. La deuxième alternative, plus tardive (vers la 16<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée\*), l'amniocentèse permet d'obtenir les cellules présentes dans le liquide amniotique entourant le fœtus. Le prélèvement se fait à travers la paroi abdominale de la mère. L'ADN sera ensuite analysé via les techniques génétiques précédemment décrites. Le résultat sera connu en une ou deux semaines.

Bien que le risque de fausse couche soit faible, il n'est pas à exclure. Il conviendra donc de discuter des options de diagnostic avec le médecin. Le diagnostic pré implantatoire (DPI) n'est pas proposé aujourd'hui en France ou il est particulièrement compliqué d'y avoir accès. Il existe néanmoins d'autres pays au sein de l'Union Européenne qui peuvent le proposer comme la Belgique ou encore l'Espagne. [201]

### **VI.5. Diagnostic pré-symptomatique**

Un test génétique peut être conseillé en pré-symptomatique. En effet, il est important d'apporter un conseil génétique chez certains patients asymptomatiques présentant des risques accrus de développer la pathologie dans le futur en raison de leur patrimoine génétique ou dans le cas où ils sont inquiets pour leurs descendances. C'est une décision lourde de conséquences, non seulement pour le patient mais également pour l'entourage, il est primordial de bien peser les différents avantages et inconvénients. Compte tenu de la grande variabilité dans l'importance des symptômes d'un patient à l'autre, cette révélation peut être source d'anxiété.

---

\* : Aménorrhée : absence de menstruation chez une femme en période d'activité génitale.

## **VII. Traitements et prises en charge**

### **VII.1. Conséquences sur la qualité de vie**

La FSHD peut avoir de lourdes conséquences sur la qualité de vie des personnes touchées et leur entourage. Comme énoncé à plusieurs reprises, cette dystrophie est particulièrement complexe avec une importante variabilité clinique intra et inter familiale. Outre les conséquences physiques, le diagnostic de la FSHD s'accompagne souvent d'un fardeau émotionnel et social. L'incertitude est reine. Peu évolutive et sans conséquence chez certains patients, elle peut être particulièrement handicapante chez d'autres. Frustration, sentiment de faiblesse et d'impuissance, culpabilité, honte, repli sur soi et chagrin font partie intégrante de la vie des patients souffrant de cette pathologie. Toute une vie est à faire évoluer ; famille, amis et situation professionnelle doivent s'adapter.

Les patients ne peuvent compter que sur les traitements symptomatiques. Sans traitement curatif, il est donc clair que nos patients éprouvent un grand besoin médical non satisfait. La FSHD est au même titre que bien d'autres dystrophies musculaires, une source d'angoisse.

Selon la sévérité des manifestations et l'âge de début de la maladie, les conséquences sont diverses. Beaucoup de patients présentent les premiers symptômes de la FSHD qu'en fin d'adolescence ou bien plus tard. Ils peuvent donc avoir eu une vie tout à fait normale jusque-là, il sera donc important d'apprendre à vivre avec sa pathologie et de connaître ses limites.

Les diverses atteintes ont des conséquences sur la qualité de vie. La faiblesse des muscles du visage peut entraîner des difficultés de communication verbale et non-verbale. L'atteinte des muscles scapulaires engendre des gênes pour se coiffer, lever les bras en l'air, écrire, se brosser les dents etc... Ce dernier déficit pourra faire paraître le patient maladroit dans les jeux d'adresse ou la pratique sportive. Environ 20 % des patients atteints de FSHD selon certaines sources auront recours à un fauteuil roulant à un moment de leur vie. [113][244] Des aménagements de l'habitat, du travail etc... peuvent donc être nécessaires. Un ergothérapeute peut évaluer les besoins du patient en fonction de son handicap et lui préconiser des aides nécessaires, l'aidant à conserver une meilleure autonomie. Les atteintes des muscles de la ceinture pelvienne entraînent bien souvent des chutes, une difficulté à monter les escaliers ou à se relever du sol ou d'un siège.

Fatigue et douleur sont courantes. Souvent négligées, elles impactent grandement les patients en particulier ceux développant des formes de FSHD modérée ou sévère. Bien que des traitements existent, ils ne répondent pas pleinement aux besoins de nos patients. Effets indésirables trop lourds, action qui décroît avec le temps ou efficacité trop limitée, accentue le désarroi face la maladie. Les atteintes respiratoires peuvent également perturber le sommeil ainsi que les activités quotidiennes.

Combinées, toutes ces atteintes et limitations donnent lieu à un sentiment d'impuissance, de faiblesse et de dépendance pouvant conduire à des désordres d'ordres psychologiques (anxiété ou dépression par exemple). La qualité de vie des patients atteints de FSHD en est très souvent détériorée. [77][79][208][209][210]

La vie professionnelle est très souvent impactée, beaucoup de métiers ne pouvant plus être réalisés en cas de FSHD modérée ou sévère. Il est parfois possible d'être amené à penser à une reconversion compatible avec cette dystrophie. La reconnaissance du statut de travailleur handicapé peut être utile chez ces patients, donnant accès à des aides ou autres prestations facilitant le quotidien (aide humaine, aide technique, aménagement du véhicule etc...).

Il est aujourd'hui fortement conseillé aux patients atteints de FSHD de pratiquer une activité physique régulière. Dans le cas de sportif confirmé ou non, continuer son activité physique sans arriver au stade de fatigue est recommandé. Pour les autres, le choix d'une activité physique adaptée doit être privilégiée. Il est important de choisir une activité compatible avec la FSHD, les atteintes musculaires pouvant en effet rendre difficile certains mouvements. La nutrition ne doit pas être négligée, encore plus chez ces patients. Un changement de régime alimentaire doit être opéré dans le cas où il ne serait pas ou peu compatible avec la FSHD.

Dans les formes infantiles ou chez les patients atteints d'une forme précoce, la scolarité peut être perturbée. Lenteur gestuelle, fatigabilité et limitation de l'autonomie peuvent engendrer des retards. Il est essentiel que les parents communiquent avec le chef d'établissement sur la pathologie le plus rapidement possible, ce dernier pouvant mettre en place différentes actions pouvant améliorer l'accueil de l'enfant (projet d'accueil individualisé) donnant lieu à une adaptation de l'environnement pédagogique (horaire, locaux, toilettes etc...) Discuter de la pathologie avec l'équipe éducative ainsi que les autres enfants est essentielle. Ceci évite ainsi le poids du regard trop insistant des autres enfants. Il est nécessaire d'être attentif à la façon dont l'enfant est intégré au sein de l'établissement pour éviter son isolement.

L'atteinte faciale, comme dans les formes typiques, peut rendre le visage peu expressif voire triste. L'équipe enseignante devra en tenir compte pour évaluer sa compréhension, sa joie ou encore son intérêt. Récréations, déplacements à l'extérieur ou autres sorties scolaires, jeux ou exercices répétitifs ne sollicitant qu'un seul groupe musculaire restreint peuvent s'avérer difficiles, en particulier si l'équilibre de l'enfant est précaire. La pratique de certaines activités comme l'escalade, grimper à une corde, la gymnastique par exemple peut être compliquée voire contre-indiquée. Ceci est néanmoins relatif. Empêcher un élève de participer aux activités ne doit pas être systématique et doit être défini en concertation avec le médecin scolaire, l'enfant, les parents et le médecin spécialiste du projet d'accueil individualisé. Dans la majorité des situations, l'enfant ou l'adolescent connaît parfaitement ses limites et a conscience de ce qui peut être raisonnable de faire ou non. L'anticipation des sorties scolaires est de mise, certains enfants ayant, en effet, besoin de supports matériels ou humains supplémentaires. L'organisation du temps scolaire doit également être pensée compte tenu des éventuels rendez-vous médicaux et paramédicaux (kinésithérapie, médecins spécialisés, consultation psychologique, recours à un orthophoniste etc...) que le patient atteint de FSHD pourrait avoir. Au vu des possibles retards cognitifs possibles chez les patients d'un jeune âge, ces derniers en partie liés à la surdité, un suivi particulier et une vigilance accrue doivent leur être apportés.

Dans toutes les situations, un suivi attentif doit être fourni et des solutions personnalisées proposées. Il est important de connaître la perception du patient face à la maladie. Une évaluation de la qualité de vie peut aider à modifier la prise la charge du patient et l'améliorer.

## **VII.2. Traitements symptomatiques**

Selon le type et le degré d'atteinte, des traitements symptomatiques peuvent être proposés. Ils devront être mis en place et suivi par des spécialistes.

### **VII.2.1. Prise en charge des complications pulmonaires**

Dans le cas où la fonction respiratoire est anormale, des mesures correctives doivent être proposées le plus précocement possible.

Même avec une dysfonction respiratoire, les patients atteints de FSHD ne présentent pas forcément les signes caractéristiques de l'insuffisance respiratoire. L'insuffisance respiratoire imminente peut commencer durant le sommeil, une attention toute particulière doit être portée sur la qualité du sommeil du patient. Les patients doivent donc être informés des signes de l'hypercapnie, tels que : les troubles du sommeil, les maux de tête matinaux, l'hypersomnolence diurne ou encore les nuits non réparatrices. L'insuffisance respiratoire peut être initialement prise en charge par une ventilation nocturne non invasive avec une pression aérienne positive biphasique puis ajustée selon l'état du patient. Une ventilation mécanique peut être nécessaire chez certains patients à un stade avancé de la pathologie.

Des séances de kinésithérapie respiratoire peuvent être mises en place permettant ainsi de drainer les sécrétions bronchiques. Réalisée initialement par un kinésithérapeute, cette technique peut également être maîtrisée par le patient lui-même ou un membre de sa famille. [77][79][201]

### **VII.2.2. Prise en charge des complications cardiaques**

Bien que certaines études aient montrées que des risques d'arythmie existaient chez les patients atteints de FSHD, les données ne sont pas assez robustes et en assez grand nombre pour montrer clairement le lien entre FSHD et anomalies cardiaques. Un suivi clinique cardiaque régulier n'est pas requis mais peut néanmoins être nécessaire chez les patients présentant déjà des risques cardio-vasculaires et développant des symptômes (palpitations douleur dans la poitrine ou encore des essoufflements). [77][79]

### **VII.2.3. Prise en charge des complications oculaires**

Les complications liées à l'atteinte oculaire restent négligeables. Elles créent en général qu'une simple gêne. Les kératites, inflammations de la cornée, sont couramment retrouvées, en particulier chez les sujets qui dorment les yeux ouverts. Selon la cause (sécheresse oculaire, infection bactérienne, virale etc...), un traitement pourra être proposé. Dans les cas les plus sévères, des méthodes pour garder les yeux fermés pendant le sommeil peuvent être préconisées. Irritations des yeux et kératites peuvent être prévenues et traitées facilement via des gels ou des solutions de suppléance lacrymale (larmes artificielles) sans ordonnance, pouvant être achetés en unidoses. Même sans ordonnance, ils n'en sont pas moins des médicaments, il est essentiel d'en discuter avec un médecin ou un pharmacien. D'autres

produits de parapharmacie existent sous forme de solution ophtalmique lubrifiante. Ils permettent également d'hydrater la surface de l'œil et de soulager les symptômes de la sécheresse oculaire.

Dans le cas où une atteinte vasculaire entraînant des exsudats rétiens était confirmée à la suite d'un examen ophtalmologique, un traitement par photocoagulation par Laser peut être réalisé. [77][79][201]

#### **VII.2.4. Prise en charge de la perte d'audition**

Un traitement standard de prise en charge de la perte d'audition peut être nécessaire. Celui-ci inclut l'utilisation d'appareillages spécifiques (audioprothèse). Ce dispositif, placé derrière l'oreille, va amplifier électroniquement le volume du son. Systématiquement proposé, son gain pour le patient peut néanmoins être limité chez les sujets avec une atteinte auditive trop importante.

Venant pallier la limitation énoncée précédemment, l'implant cochléaire est de plus en plus proposé. C'est un dispositif médical électronique qui transforme les sons en signaux électriques directement envoyés au nerf auditif. Ce dernier transmet les informations directement au cerveau contournant ainsi les zones endommagées. La pose de cet appareil se réalise par une intervention chirurgicale, il est donc important d'en parler avec un médecin ORL (oto-rhino-laryngologie) et un audioprothésiste qui seront à même de déterminer le besoin du patient. Cette procédure est particulièrement recommandée chez les patients jeunes. Ceci leur permettant d'être plus rapidement entourés de sons, facilitant ainsi l'apprentissage de la parole, les interactions sociales et la qualité de vie. Un suivi doit être apporté au patient. Il s'organise autour de son accompagnement, du réglage de l'implant cochléaire ainsi que de sa rééducation orthophonique. Il est en effet essentiel de rassurer le patient sur certains aspects. Les premières sensations peuvent être décevantes voire désagréables, voix de canard ou métallique sont courantes. La compréhension avec l'appareil n'est pas immédiate et demande un délai d'adaptation variable en fonction du patient.

D'autres systèmes peuvent aider les personnes atteintes d'une surdité sévère et faciliter leur quotidien. Des flashes lumineux comme avertisseur ou encore divers appareils pour malentendants. On peut citer certaines aides connectées qui transmettent directement le son d'un smartphone ou d'un téléviseur   l'aide auditive par exemple. D'autres applications peuvent

également retranscrire directement les paroles d'une conversation, le patient malentendant n'aura plus qu'à les lire. [77][79][201]

### VII.2.5. Prise en charge de la douleur

La douleur est l'une des conséquences qui altère le plus la qualité de vie du patient atteint de FSHD. [208][209][210] Elle doit être constamment recherchée durant les entretiens. Elle peut être associée à l'évaluation de la composante anxieuse ou dépressive (échelle HAD pour « *Hospital Anxiety and Depression scale* ») et à celle évaluant le retentissement de la douleur sur le quotidien (questionnaire concis sur les douleurs ou QCD). Différentes échelles d'évaluation de la douleur qui ont fait leurs preuves peuvent être considérées en fonction du patient [285][286] :

- Echelle Visuelle Analogique (EVA)
- Echelle Numérique (EN)
- Echelle Verbale Simple (EVS)

Plusieurs approches sont possibles en fonction du niveau de douleur du patient :

- Une approche médicamenteuse
- Une approche orthopédique abordée dans la prochaine partie « 6. *Prise en charge orthopédique* »
- D'autres approches ont montré certains effets bénéfiques pour le patient tels que l'acupuncture, le bloc nerveux ou encore la chaleur.

**Les antalgiques** sont très souvent utilisés en particulier pour traiter la douleur aiguë. Ils agissent principalement sur les douleurs de type ostéo-articulaire ou tendineuses. Certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène, l'aspirine ou encore le paracétamol sont à privilégier. Dans le cas d'une douleur chronique, des antidépresseurs ou des antiépileptiques peuvent être proposés. Citons la gabapentine, la carbamazépine, la phénytoïne sodique, le diazépam ou encore les antidépresseurs tricycliques. Il convient néanmoins de prendre des précautions particulières lors de l'instauration de ces traitements et pendant le suivi du patient. En effet, certains présentent des précautions d'emploi et/ou effets indésirables non négligeables.



**Les opioïdes** ont également montré leur efficacité. Ils étaient parmi les plus efficaces lors d'une étude publiée en 2008. Bien qu'ils aient été les plus efficaces durant l'étude (notés 6,49/10 chez l'ensemble des patients de l'étude), en particulier chez les sujets présentant une douleur sévère, leurs effets indésirables ne les rendaient pas « attractifs ». En effet, sensation d'étourdissement, constipation ou nausée par exemple étaient fréquemment retrouvés. Sur 33% des patients qui les avaient déjà essayés, seulement 8% continuaient à les utiliser.

Le constat était identique pour la **marijuana** (noté 6,00/10 chez l'ensemble des patients). Baisse de motivation, confusion, sentiment d'anxiété etc... pouvaient être responsables d'un désintérêt pour cette solution.

Une autre technique, celle du **bloc nerveux périphérique** est proposée. Elle consiste en une injection d'une substance anesthésique à action locale à proximité des nerfs permettant de bloquer ou empêcher les sensations douloureuses avant qu'elles n'atteignent le cerveau. Relativement efficace sur le court terme elle perd ses bienfaits au fil du temps.

Considérée comme relativement efficace et très accessible, **la chaleur** offre une autre option thérapeutique pour les patients atteints de FSHD. [212]

**L'acupuncture** est une discipline issue de la tradition médicale chinoise. Il en existe de nombreuses différentes, ici nous nous concentrons sur la technique dite de la puncture sèche. Elle consiste en une stimulation de points d'acupuncture à visée thérapeutique. Cette stimulation est ponctuelle, limitée en surface et centrée sur ces mêmes points. Elle peut être réalisée de différentes manières (mécanique, électrique, magnétique ou thermique), la pratique la plus connue étant l'insertion d'aiguilles aux points de déclenchements de la douleur. Bien que cette discipline n'ait pas rencontré un grand succès lors de l'étude de Jensen et al. (2008), [212] d'autres études viennent étayer la possibilité de son utilisation chez nos patients. [287][288]

Une première étude a montré que la puncture sèche pouvait offrir une réelle possibilité chez les patients atteints de dystrophie musculaire, en particulier chez les patients se plaignant de douleurs chroniques. D'autres résultats ont montré que la faiblesse des muscles du visage était presque entièrement restaurée et une nette amélioration au niveau des muscles des bras pouvait être observée. En revanche, ces derniers n'ont pas montré d'amélioration pour les muscles de l'épaule, les muscles de la hanche et ceux des membres inférieurs.

L'acupuncture peut être utilisée comme thérapie complémentaire mais également comme alternative aux traitements médicamenteux lorsque qu'ils ont montré leurs limites ou que les effets indésirables sont trop gênants. Les séances d'acupuncture doivent s'inscrire dans une

prise en charge plus globale en médecine physique. Son association avec des massages, des étirements, du renforcement musculaire, du travail d'équilibre, de la marche et de l'endurance peut montrer des bienfaits immédiats mais aussi sur la durée. [287][288]

Différentes options existent mais restent dans l'ensemble peu efficaces sur le long terme chez nos patients. Ceci explique le pressant besoin de mettre au point des traitements antidouleur efficaces, durables, facilement accessibles et bien sûr sans effets indésirables majeurs. [77][79][201]

## **VII.2.6. Prise en charge orthopédique**

Avant toute prise en charge orthopédique, un bilan complet comprenant un bilan ostéo-articulaire, fonctionnel global, musculaire, des douleurs et des troubles trophiques doit nous permettre d'évaluer l'état du patient et l'impact de la pathologie sur son quotidien. Les atteintes liées à la FSHD et les spécificités du patient définissent les axes de cette prise en charge individuelle, de ses modalités ou de son intensité.

### **VII.2.6.1. Prise en charge kinésithérapique**

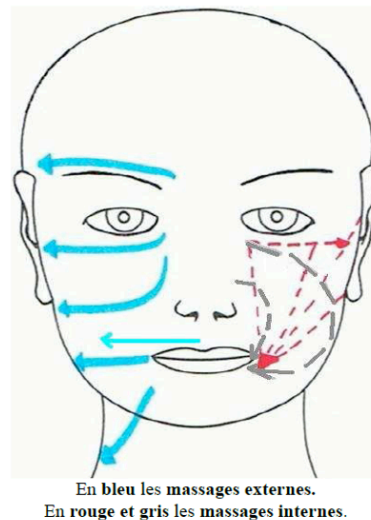
Des séances de kinésithérapie régulières, c'est-à-dire une à deux fois par semaine et adaptées aux déficits du patients sont recommandées. Elles visent à entretenir la musculature ainsi que la souplesse des articulations et permettent de soulager la douleur. Le kinésithérapeute, en est l'acteur majeur et possède un lien de proximité avec le patient ou la famille. Il pourra réaliser certaines techniques, suivre le patient et également conseiller le patient et sa famille concernant les exercices qui peuvent être réalisés à la maison.

#### **VII.2.6.1.1. Les massages**

Le massage est un excellent moyen de prévention des contractures et permet de lutter contre les raideurs. Il maintient une bonne circulation sanguine, réduit le stress, mobilise les muscles, agit positivement sur la douleur et réduit les inflammations. Il doit être pratiqué en souplesse plutôt qu'en force chez les patients atteints de maladies neuromusculaires. Le massage manuel va s'effectuer avec des effleurages, des vibrations, par des pressions glissées et dans de rares cas par pétrissages.

Les atteintes des muscles faciaux peuvent avoir un retentissement dans la communication verbale et non verbale. Lorsque ces atteintes entraînent une amimie (incapacité de communiquer par des gestes ou des expressions du visage), on peut conseiller d'effectuer des massages des muscles faciaux hypotoniques pour les solliciter et des muscles faciaux surstimulés (ceux compensant les manques de tonus) pour les détendre. Ils devront se faire du haut (front) vers le bas (cou) et de l'intérieur vers l'extérieur. A terme, ces massages peuvent également être réalisés par le patient lui-même ou des membres de la famille.

D'autres massages peuvent être envisagés en fonction des douleurs ressenties par le patient et des atteintes : massage des lombaires, des membres inférieurs etc... [201][289] [290][291]



**Figure 28** : Massages faciaux et endo-buccaux  
Consultable en ligne sur : <https://amisfsh.fr/atteintefaciale/>

Le Watsu (WaterShiatsu) peut également s'avérer utile auprès de certains patients atteints de FSHD, en particulier chez ceux dont les techniques conventionnelles ne donnent pas assez de résultat. C'est une forme de massage administré dans de l'eau à 35° qui combine les bienfaits du massage ordinaire et ceux d'être dans l'eau. Il a été montré que cette technique pouvait réduire chez les femmes enceintes le niveau de douleur et de stress, apaiser les rhumatismes ainsi que les douleurs musculaires, agir positivement sur le mental et donc améliorer la qualité de vie. [292] Il n'existe pas encore d'étude clinique confirmant ces éléments chez les patients souffrant de pathologies neuromusculaires mais compte tenu du manque de traitement entourant la FSHD, ces options sont à considérer.

### VII.2.6.1.2. Les mobilisations passives et actives

Mobilisations actives (*abordées plus en détail dans la partie « C. Activité physique »*) et passives sont à préconiser.

**Les mobilisations passives** sont des méthodes thérapeutiques manuelles ou mécaniques où la mise en mouvement des articulations se fait sans l'aide du patient. Le massage peut d'ailleurs être considéré comme une technique de mobilisation passive. Ces techniques jouent sur tout l'appareil articulaire en agissant sur les glissements et la nutrition du cartilage, en favorisant la production du liquide synoviale, l'étirement de la capsule et des ligaments. Elles agissent sur l'appareil musculaire dans son ensemble. Elles ont un véritable rôle d'entretien des articulations mais également de limitation de la rétraction musculaire.

**Les étirements passifs** sont également à préconiser pour prévenir et éviter toute rétraction musculaire éventuelle. Ils peuvent être réalisés dès lors que l'atteinte musculaire est présente mais peuvent également être fait de manière préventive. Etirement passif du triceps sural, des membres ou du tronc sont à inclure dans la prise en charge orthopédique.

**Les mobilisations actives** réalisées seul ou **actives-aidées** réalisées avec un kinésithérapeute sont essentielles. Elles permettent de limiter l'atrophie musculaire et de maintenir une mobilité articulaire satisfaisante. Elles peuvent être aidées avec prudence par électrostimulation (*abordée dans la partie suivante*) ou assistées par une suspension à ressort (flotteurs dans une piscine par exemple). Un travail au niveau des muscles de la face est conseillé et peut également être fait seul devant un miroir. Rire, faire des grimaces, siffler, ouvrir et fermer ses paupières, plisser son front ou encore mobiliser son maxillaire inférieur (bouger sa mâchoire) sont autant d'exercices qu'il faut réaliser en vue de limiter l'atrophie des muscles du visage.

Dans toutes les situations il est essentiel que ces mobilisations ne produisent pas de douleur ni de fatigue. Chaque prise en charge devra être spécifique et adaptée au patient. [201][245][291]

### **VII.2.6.1.3. L'électrostimulation**

L'électrostimulation consiste à favoriser la contraction musculaire par de petites stimulations électriques de faible intensité et indolores. Elle est déjà largement utilisée dans un bon nombre de maladies caractérisées par des faiblesses musculaires. [293] Cette technique serait particulièrement utile chez les patients sévèrement atteints ne pouvant bouger que très difficilement. [291]

Une étude prospective non contrôlée a étudié l'efficacité ainsi que la sécurité de cette technique sur neuf patients atteints de FSHD. Elle a montré que cette technique avait des effets positifs sur les muscles, la force et la capacité à accomplir des activités du quotidien. Elle n'a pas montré une augmentation d'un quelconque risque chez ces patients. C'est donc une solution qui pourrait être proposée chez nos patients. [294] Ces données sont toutefois à prendre avec précaution. Une étude n'a pas permis de montrer une quelconque amélioration au niveau du muscle soléaire et tibial antérieur entre des patients atteints de FSHD de type 1 et des participants en bonne santé. Soit parce que le protocole de stimulation électrique neuromusculaire n'était pas assez rigoureux, soit parce que les paramètres de stimulation n'étaient pas adéquats pour améliorer la force de dorsiflexion, l'endurance musculaire et la fonction motrice chez nos patients. [295] Aujourd'hui, cette technique pourrait également être étudiée sur d'autres muscles. Le quadriceps par exemple, qui a déjà fait l'objet d'un essai clinique sans pour autant révéler d'information à l'heure actuelle. [296]

### **VII.2.6.1.4. La balnéothérapie**

Un kinésithérapeute peut conseiller une technique particulière d'hydrothérapie, la balnéothérapie, dans sa prise en charge des patients atteints de FSHD. Elle consiste en la réalisation de divers exercices dans une eau chaude, dont la température est supérieure à 20 °C. Elle est en général comprise entre de 32 et 40 °C. Cette technique présente de nombreux avantages chez les patients atteints de dystrophie musculaire progressive. Effet calmant, sédation générale par la vasodilatation périphérique qu'elle provoque, effet décontracturant et antalgique sont à mettre sur le compte de la balnéothérapie. Faire bouger son corps dans l'eau est beaucoup plus facile. La libération de la pesanteur permet, par exemple une meilleure réalisation des exercices de renforcement musculaire, de mobilisation passive ou active ou encore des étirements. Additionné à tout cela, il existe un réel effet psychologique positif. Une

amélioration de la circulation de retour est également à noter. Un bilan cardiologique au préalable doit tout de même être réalisé mais il existe très peu de contre-indications. [201][291][297]

#### **VII.2.6.1.5. Alternance posturale et verticalisation**

Alterner les postures en passant de la position assise ou allongée à debout, sur le dos, le ventre contribue à diminuer les lésions cutanées, les douleurs et à soulager les points d'appui. L'alternance posturale doit être conseillée aux patients et doit être réalisée régulièrement. Dans le cas où elle serait compliquée, une aide peut être apportée par un tiers et/ou un appareillage.

Un nombre certain de patients, 20 %, auront recours à un fauteuil roulant au cours de leur vie. [113][244] Dès que le temps passé debout commence à décroître, il est important de proposer au patient la verticalisation qui pourra être poursuivie après la perte de la marche selon les objectifs thérapeutiques et les besoins individuels. Elle consiste à se mettre en position debout ponctuellement pendant quelques minutes ou quelques heures. Cette technique peut être aidée par un fauteuil électrique verticalisateur par exemple que l'on peut manipuler soi-même ou d'autres dispositifs de verticalisation. Ce choix est laissé à l'appréciation de l'équipe médicale. Elle contribue au bon maintien de la fonction orthopédique et prévient les déformations articulaires au niveau de la hanche ou du genou. En plus des bénéfices énoncés, elle améliore la fonction respiratoire, digestive, urinaire et cardiovasculaire. La position debout améliore également la vie sociale en favorisant certains échanges et activités. Un effet antalgique et d'auto-étirement est notable chez l'adulte qui poursuit la verticalisation. Il est recommandé de pratiquer trois heures de verticalisation chez l'enfant et une heure chez l'adulte mais ces recommandations peuvent bien sûr tenir compte de l'état du patient et de l'évolution de la maladie. [291][298]

#### **VII.2.6.1.6. Rééducation**

Certaines atteintes musculaires en particulier celles des membres inférieurs et de la ceinture pelvienne entraînent des altérations de la marche et des déséquilibres augmentant ainsi les risques de chute. Les patients ont recours à des techniques de compensation comme le « steppage » par exemple, conséquence de l'atteinte des muscles releveurs du pied. La chute peut être dramatique pour les patients atteints de FSHD. Source d'anxiété et de complications

comme les fractures ou les alitements, la chute pose de vrais risques dans l'évolution de la pathologie. On sait en effet que l'activité physique est primordiale chez ces patients dans l'entretien de la trophicité. Ceci pouvant même aller jusqu'à entraîner des replis sur soi dans certaines situations. Une rééducation est donc possible lorsque la marche et l'équilibre sont trop impactés. Une étude a montré les avantages de la rééducation intensive chez 24 patients atteints de FSHD. Elle pouvait améliorer une partie des paramètres de la marche et de l'équilibre clinique prenant en compte la vitesse de marche spontanée ainsi que la force musculaire. Aucun gain n'est malheureusement observé pour les paramètres stabilométriques, la vitesse de marche rapide et la force musculaire du quadriceps dominant. [299][300]

#### **VII.2.6.1.7. Cryothérapie**

La cryothérapie, regroupant toutes sortes de traitements par le froid offre de nombreux bénéfices. De la vessie de glace à la cryothérapie avec le corps entier en cabine, elle peut être utilisée dans un certain nombre d'indications. Couramment utilisée chez les sportifs de haut niveau dans leurs préparations ou récupérations physiques pour ces effets antalgiques, myorelaxants, vasoconstricteurs, anti-inflammatoires, anti-œdémateux, antioxydants et neuromusculaires (augmentation de la force musculaire ainsi que de l'endurance), elle est aussi utilisée en rééducation chez certains patients. Elle n'est, à l'heure actuelle, pas contre-indiquée chez les patients souffrant de FSHD et peut donc faire partie de la prise en charge. [301][302]

#### **VII.2.6.2. L'appareillage**

Le recours à des appareillages est fréquent chez nos patients mais ils doivent être, ni trop lourds ni trop contraignants. Ils ont comme rôle de compenser un déficit engendré par la maladie, de prévenir les déformations orthopédiques et de ralentir les rétractions musculaires. [201][245][291]

**Des orthèses** peuvent aider le patient à compenser certaines atteintes. L'atteinte des muscles releveurs du pied peut être prise en charge par un dispositif léger à glisser dans une chaussure qui maintient la cheville à angle droit. L'orthèse vient corriger le déficit des muscles releveurs du pied. Il convient néanmoins de prendre en compte les inconvénients de cet appareillage qui peut entraîner des difficultés pour se lever, une gêne à la flexion du genou pouvant déstabiliser un équilibre déjà rendu précaire notamment par la faiblesse des muscles

fessiers et abdominaux. Adapter son type de chaussure avec des modèles légers et montants maintenant correctement les pieds peut s'avérer suffisant.

Malgré une atteinte musculaire progressive, la station debout et l'équilibre sont généralement assez bien conservés. Ceci étant en partie dû aux mécanismes de compensations et d'adaptations posturales mis en place par le patient atteint de FSHD. Le recurvatum du genou, causé par une faiblesse des muscles fléchisseurs du genou comparé aux extenseurs, fait partie de ces adaptations. Une orthèse anti-recurvatum du genou pourra être prescrite.

Bien qu'il n'existe aucune alternative à la chirurgie pour pallier le déficit des muscles scapulaires, une orthèse peut néanmoins être proposée. Unique au patient, elle entraîne une amélioration de l'abduction et de l'antépulsion de 20° et permet de réduire les symptômes douloureux et donc la nécessité d'utiliser des traitements médicamenteux antalgiques. L'endurance en flexion antérieure est également améliorée entraînant un meilleur fonctionnement des membres supérieurs. Il existe toutefois des limites, tels que l'inconfort, la difficulté à porter l'orthèse ou des limites psychologiques. [303] Selon les atteintes d'autres orthèses peuvent être nécessaires, qu'elles soient de posture ou de fonction. [304]

**Le corset** peut être proposé pour limiter des déformations de la colonne vertébrale en la maintenant, en particulier une hyperlordose trop importante. Dans certaines situations, ils peuvent déséquilibrer une situation biomécanique précaire en modifiant l'équilibre de la marche et/ou en restreignant la capacité vitale. Il convient donc de réaliser des essais et des adaptations régulières. Il est en général peu toléré par les patients.

**Le port d'un lombostat ou d'une ceinture** peut s'avérer moins contraignant mais son ajustement est délicat. Trop souple et trop bas le lombostat ne contient pas suffisamment la cambrure excessive tandis que trop rigide et trop haut, il bloque les mécanismes de compensation et peut entraver comme le corset la station de debout et ou la marche.

Chez les patients présentant des cervicalgies, **une minerve** peut être utilisée.

**Les exosquelettes** sont de plus en plus mis en avant, non seulement pour assister les opérateurs dans les efforts pénibles, mais également pour les patients atteints de pathologies les privant de la marche par exemple. Ils permettent de redonner de l'autonomie de déplacement aux personnes en situation de handicap moteur en particulier lors de séquelles de traumatismes médullaires et d'accidents vasculaires. Leur utilité dans les maladies neuromusculaires reste



encore discutée, l'exosquelette nécessitant en effet, l'impulsion du patient lui-même. La technologie n'en est qu'à ses débuts et beaucoup reste à faire mais les espoirs sont permis pour nos patients.

En 2017, une équipe a montré les bénéfices qu'apporte ce genre d'appareillage chez des patients atteints de dystrophie musculaire des ceintures. Les paramètres de marche testés comme la distance, la vitesse ou encore le temps étaient nettement améliorés lorsque les patients étaient assistés par l'exosquelette. [305] Les résultats étaient également encourageants dans d'autres maladies neuromusculaires comme celle de Duchenne. Le dispositif mis au point pour compenser la fonction du membre supérieur offrait une amélioration des amplitudes articulaires au niveau de l'épaule et du coude. Beaucoup de gestes de la vie quotidienne devenus impossibles pouvaient être en partie rétablis (l'alimentation autonome, la toilette du visage, l'utilisation du téléphone et/ou d'une tablette numérique). [306]

### **VII.2.6.3. Aides techniques**

Comme les appareillages, des aides techniques peuvent être nécessaires à un moment de la vie du patient atteint de FSHD en fonction de l'évolution de sa maladie et son état. Il est essentiel d'en discuter avant, le handicap étant rendu visible, il est difficile d'accepter cette incapacité. Différentes options peuvent être proposées en fonction des symptômes.

Une aide à la marche comme une canne est utile lorsque le déficit est modéré. Elle permet d'éviter les chutes. WC releveur, téléphones mains libres, chaussures orthopédiques ou encore feeder (support d'avant-bras) sont autant de solutions qui existent et qui peuvent améliorer le quotidien. Lorsque les déficits deviennent trop importants, l'utilisation de déambulateur, scooter électrique, de fauteuil roulant manuel ou électrique doit être discutée. [201][245][291]

### **VII.2.6.4. Fixation chirurgicale scapulaire**

Les atteintes des muscles fixateurs de l'épaule comme le dentelé antérieur, le rhomboïde ou encore le grand dorsal font partie des limitations fonctionnelles majeures chez les patients atteints de FSHD. C'est très souvent le premier signe que les patients notent. Elles sont responsables de difficultés voire d'impossibilités de lever les bras au niveau ou au-dessus des épaules. Elles entraînent également une saillie de l'omoplate caractéristique pouvant être considérée comme inesthétique par le patient. Chez certains patients, on peut être amené à réaliser une fixation chirurgicale des scapulas. [76][77][79] Différentes approches sont

possibles, avec comme résultat une nette amélioration de l'abduction et de la flexion antérieure de l'épaule, une diminution de la fatigue, de la douleur au niveau des membres supérieurs et donc de la prise d'antalgique. On observe également une nette amélioration de l'apparence tant au niveau du cou que des membres supérieurs. Concernant ses effets sur le long terme, ce type de procédure n'est sujet qu'à l'évolution de la pathologie elle-même. [307][308][309][310]

Depuis le 20ème siècle, de nombreuses techniques ont été proposées, utilisant des fils de cerclage, des vis, des greffes d'os spongieux, des plaques ou autres matériels de chirurgie orthopédique. Les techniques utilisant le transfert musculaire dynamique ne sont pas indiquées dans la FSHD, faute de muscles donneurs, en particulier le muscle grand pectoral. Ils sont en effet, soit déjà déficients, soit voués à le devenir au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Deux techniques de fixation sont utilisées à l'heure actuelle :

- **La fixation scapulaire avec arthrodèse\*** dans laquelle on s'attend à une fusion osseuse entre la scapula et la cage thoracique. Certaines technique utilisent des plaques de métal [311][312], d'autres des vis et des greffes d'os spongieux [309][313] ou encore des câbles. [308][310][314]
- **La fixation scapulaire sans arthrodèse\***, aussi appelée également scapulopexie. [315][316][317][318][319]

Ce sont des interventions invasives, elles peuvent donc mener à des complications post opératoires. Elles restent toutefois plus efficaces que les traitements orthopédiques conservateurs de type orthèse. En fonction de la technique utilisée, certaines complications sont plus ou moins représentées.

Comme les côtes et l'omoplate sont des os plats, les procédures avec arthrodèse\* peuvent entraîner différentes complications, incluant des fractures des côtes, de l'omoplate, des fractures de stress, des défaillances de matériels plus fréquentes ainsi que des complications neurologiques telles que des paralysies du plexus brachial, des pneumothorax ou des hémithorax. Ce sont donc des procédures exigeantes *Krishnan et al. (2005)* note dans son étude des complications pulmonaires, des douleurs persistantes ou encore des pseudo arthroses dans plus de 50 % des cas. [311] On retrouvait plus de 30 % toutes complications confondues dans une autre étude. [308] Ce sont donc des opérations non sans risques.

La scapulopexie, plus récente et moins fréquente, est une fixation moins rigide comparativement à la fixation scapulaire avec arthrodèse\*. Elle permet une fixation

---

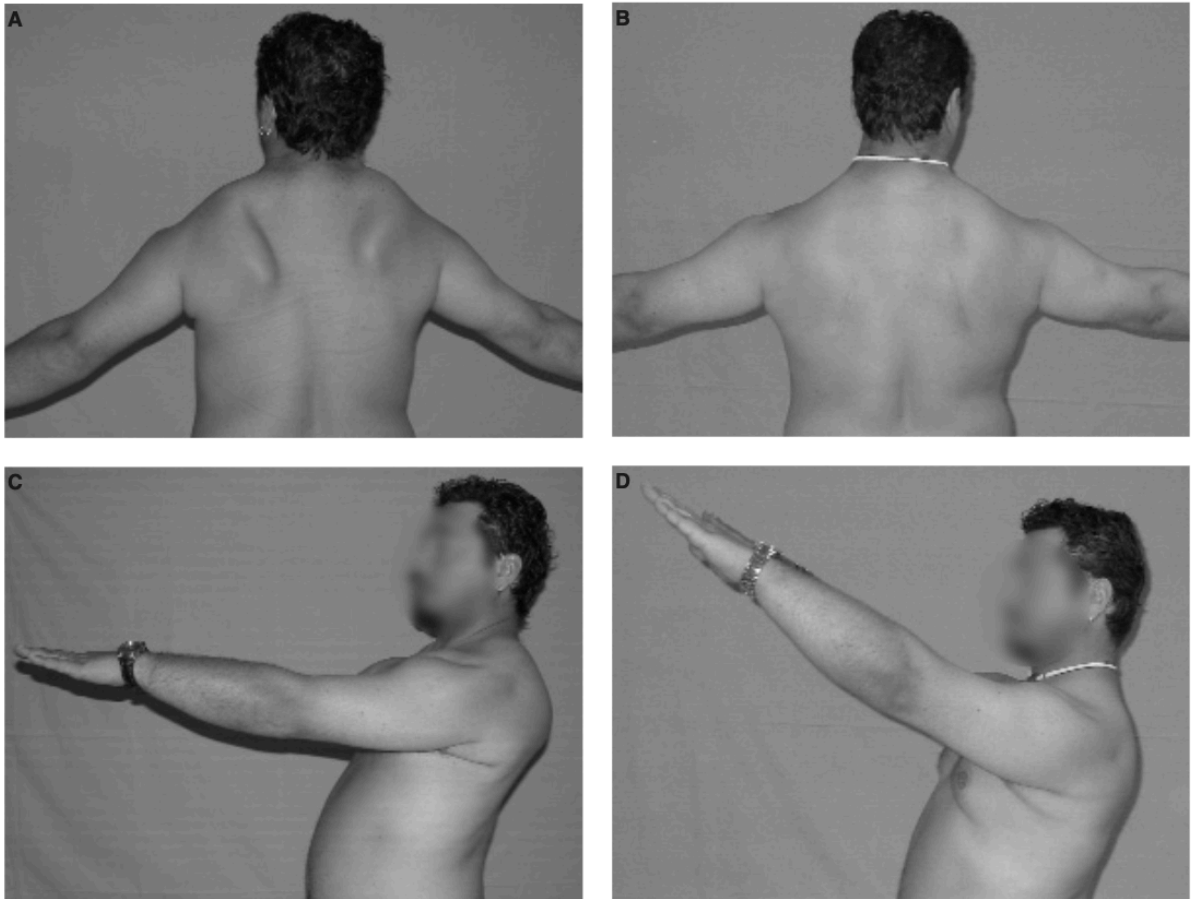
\* *Arthrodèse : intervention chirurgicale visant à stabiliser une articulation par une fusion osseuse*

scapulothoracique sans utiliser de greffe osseuse ni exposer l'os spongieux des côtes ou de l'omoplate. Il existe aujourd'hui peu de rapports concernant cette technique dans la FSHD. Néanmoins, ces procédures semblent plus à l'abri des complications précédemment décrites. [317][319] Le risque d'échec est également à considérer, il peut s'avérer relativement haut en fonction de la technique utilisée. Atour de 20 % étaient retrouvés chez *Ersen et al. (2018)* [308] et environ 26 % étaient rapportés par *Sewell et al. (2012)* lors d'une étude portant sur une technique de fixation scapulaire avec arthrodèse. [320]

Malgré le peu de complications graves apparentes, il existe néanmoins certaines limitations. La chirurgie ne doit être en effet envisagée que pour les patients dont la maladie progresse lentement et pour ceux dont la force du bras est raisonnablement préservée. Les résultats sont, en effet, liés à la force de certains muscles comme le deltoïde par exemple. Certaines procédures peuvent également avoir des conséquences sur la capacité vitale forcée et le volume expiratoire forcé en postopératoire, or on peut retrouver des atteintes respiratoires chez nos patients. Il est donc important d'apprécier la balance bénéfice risque pour le patient. La manœuvre d'Horwitz\* durant l'examen préopératoire permet de confirmer l'indication de cette procédure. [321]

---

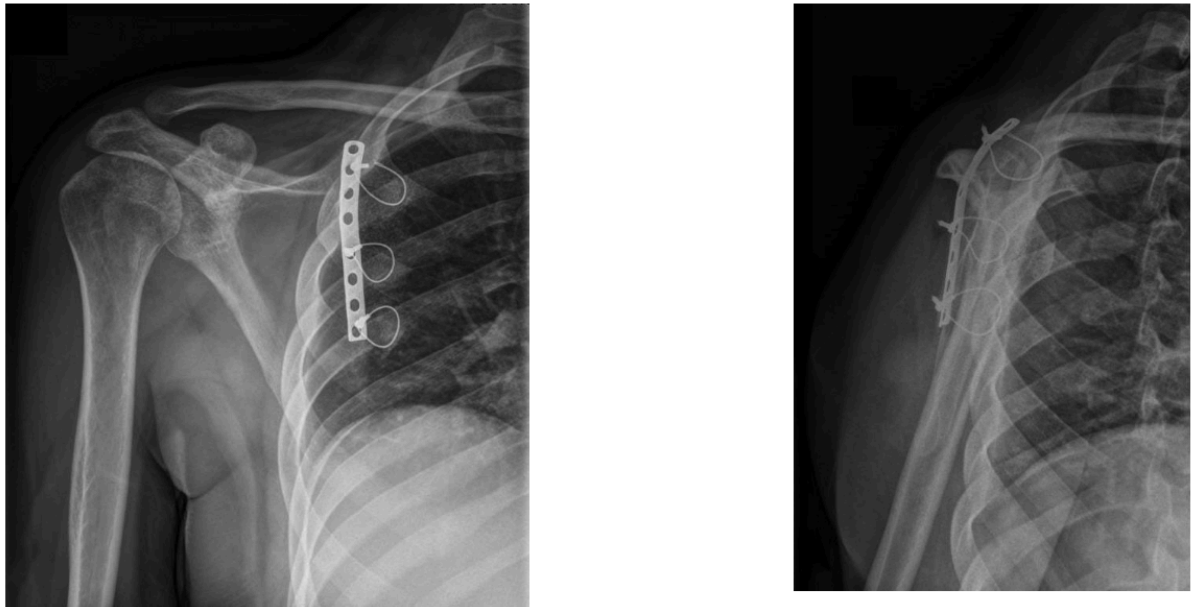
\* La manœuvre d'Horowitz consiste à plaquer manuellement et énergiquement l'omoplate contre le gril costal par l'examineur tandis que la personne élève son bras (abduction du bras). Elle est dite positive si on note un gain notable d'abduction du bras.



**Figure 29** : Homme de 30 ans atteint de FSHD avant et après une procédure de scapulopexie

(A) Abduction active préopératoire des épaules. (B) Le patient a eu de bons résultats esthétiques et fonctionnels après une scapulopexie bilatérale. (C) Le patient essaie de fléchir les bras vers l'avant, mais le mouvement est limité. (D) Amélioration de la flexion active après scapulopexie bilatérale.

*Adapté de S. Giannini, C. Faldini, S. Pagkrati et al. (2007) Fixation of winged scapula in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Clin Med Res. 2007 Oct ; 5(3) : p 155-162.*



**Figure 30 :** Radiographie post opératoire d'un patient atteint de FSHD après une intervention de fusion scapulothoracique (avec arthrodèse)  
 Vue antéro postérieure (à gauche) et latérale (à droite)

*Adaptée de : MD. Sewell, DS. Higgs, N. Al-Hadithy et al. (2012) The outcome of scapulothoracic fusion for painful winging of the scapula in dystrophic and non-dystrophic conditions. J Bone Joint Surg Br. 2012 Sep ; 94(9) : p 1253-1259.*

#### **VII.2.6.5. Autres interventions chirurgicales**

D'autres interventions chirurgicales peuvent être entreprises mais doivent être considérées au cas par cas.

L'atteinte des muscles orbiculaires de l'œil peut être prise en charge par un implant en or placé au niveau de la paupière supérieure. [322]

Outre ses aspects esthétiques l'atteinte des muscles orbiculaire de la bouche peut provoquer une altération possible de la parole et/ou provoquer de la bave. Dans le cas où cette faiblesse musculaire est trop importante, une intervention de chirurgie plastique corrective peut être envisagée. Cette dernière améliore l'image que se fait le patient de lui-même, la parole et contrôle la bave.

Une arthrodèse tibio-tarsienne fixant la cheville à angle droit n'est pas recommandée. Avec comme objectif de corriger le « pied tombant » lié au déficit des muscles releveurs du pied, elle fait perdre une souplesse indispensable à la conservation de la marche. En revanche,

un transfert de tendon pour fixer le pied tombant peut s'avérer utile. D'autres patients souffrant de la combinaison typique de faiblesse de la partie antérieure de la jambe et du pied tombant, mais avec des muscles du mollet préservés et une maladie à progression lente, pourraient bénéficier d'une telle intervention. [323]

### VII.3. Activité physique

Une activité physique adaptée et discutée avec l'équipe soignante représente l'un des aspects les plus importants de la prise en charge des patients atteints de FSHD et plus largement de celles de nombreuses maladies neuromusculaires. La pratique d'exercices physiques régulière a déjà montré des améliorations de la force musculaire et l'endurance chez les patients souffrant de ce type de pathologie. Un régime d'exercices de type aérobie et anaérobie peut être suggéré pour prévenir de la déficience des mouvements et entretenir une bonne trophicité musculaire. Des études ont d'ailleurs permis de démontrer l'efficacité et la bonne tolérance d'un entraînement de type aérobie chez des patients atteints de FSHD. Ceci est une méthode sûre, non seulement pour améliorer les capacités cardiovasculaires mais également pour augmenter les performances chez nos patients. [333][334][335]

Les exercices de type renforcement musculaire, ayant pour but principal d'améliorer la force et d'augmenter la masse musculaire, sont généralement peu recommandés voire proscrits chez certains patients atteints de dystrophie musculaire. Ceci au vu des lésions musculaires qu'ils peuvent causer. Cependant, rien n'indique dans la littérature scientifique que les fibres musculaires des patients souffrant de FSHD sont plus susceptibles de subir des lésions mécaniques. En fait, plusieurs études ont démontré au moins un effet bénéfique concernant ce type d'entraînement. [336] Les exercices de type HIIT (« *high intensity interval training* ») peuvent également être conseillés. [337] D'autres exercices plus spécifiques à une atteinte musculaire peuvent être également proposés. Par exemple, pour renforcer les muscles faciaux hypotoniques, des séries d'exercices à réaliser devant un miroir de préférence sont à conseiller :

- Répéter U/I en exagérant l'articulation.
- Gonfler les joues, exercer une pression et essayer de retenir la fuite d'air labiale.
- Pincer une pince à linge entre les deux lèvres et essayer de l'ouvrir à la force des lèvres etc...

Le sport qu'il soit de type aérobie ou anaérobie a donc un grand rôle à jouer dans la prévention de la fatigue, des complications métaboliques, cardiaques ou respiratoires ainsi que dans la limitation de l'atrophie musculaire chez nos patients. La combinaison des deux doit être encouragée pour en retirer tous les bénéfices. Un programme combiné d'exercices de force et d'endurance pouvant être réalisés à la maison a d'ailleurs montré des résultats encourageants. Il a mis en avant des effets positifs tant sur l'endurance, la fatigue, la force musculaire du quadriceps ou encore la distance parcourue lors d'un test des 6 minutes sans pour autant altérer le tissu musculaire. [338]

Plus qu'une pratique sportive à introduire, c'est un mode de vie qu'il faut modifier chez nos patients. L'exercice physique doit devenir un automatisme et être considéré comme un véritable pilier de la prise en charge. Outre les bienfaits déjà abordés, il peut, lorsqu'il est encadré et combiné avec certaines autres thérapies, réduire la fatigue chronique et donc améliorer de façon non négligeable la qualité de vie. [335] Adapter la pratique physique au patient en fonction de ces faiblesses musculaires est primordiale. Par exemple, préférer l'utilisation d'un vélo d'appartement à un tapis roulant peut s'avérer nécessaire. Des sessions de 30 minutes de vélo, 3 fois par semaine sont à conseiller à nos patients. Peu importe l'activité pratiquée, un suivi attentif doit être réalisé. En effet, connaissant les dangers d'une immobilisation même de courte durée, il est essentiel de tenir compte de la physiopathologie des patients ainsi que de leur évolutivité prévenant ainsi tout risque de blessure, fatigue excessive ou encore douleur qui pourraient être liées à l'activité physique. Marche nordique, yoga, aquagym, natation, cyclisme ou les d'autres sports dits doux etc... sont autant d'activités qu'il faut préconiser chez nos patients. [76][77][78][79][339]

#### **VII.4. Aides psychologiques**

La FSHD peut être sur bien des aspects un traumatisme pour les personnes qui reçoivent le diagnostic et leur entourage. Beaucoup se souviennent de l'annonce du diagnostic qui signe souvent un changement drastique dans la vie quotidienne et future du patient. Chaque personne est unique et va donc réagir différemment. Le vécu face à la pathologie n'est d'ailleurs pas forcément proportionnel au déficit moteur. La gêne sociale qui peut entourer les atteintes des muscles du visage par exemple peut avoir les mêmes répercussions qu'une atteinte lourde de l'appareil locomoteur.

Un soutien psychologique, même temporaire, peut donc s'avérer utile et nécessaire à différentes périodes, que cela soit au moment du diagnostic, pendant un diagnostic pré-symptomatique ou durant toute l'évolution de la pathologie. Il ne faut absolument pas sous-estimer la détresse psychologique des patients atteints de FSHD. Recourir à des professionnels de santé, psychothérapeutes, psychologues ou encore psychiatres peut permettre aux patients de mieux appréhender leur pathologie, traverser certaines étapes difficiles de la vie et améliorer leur qualité de vie. L'entourage et en particulier les personnes qui s'occupent directement du patient peuvent également bénéficier d'un soutien psychologique. Accompagnement psychologique, psychothérapie de soutien ou encore thérapies comportementales peuvent aider à gérer la détresse liée à la FSHD.

Différents groupes de soutien ou forums existent également (amis FSH, groupe d'intérêt lié à l'association AFM-Téléthon, accueil famille AFM etc...). Echanger sur sa pathologie avec des personnes vivant la même expérience peut aider certains patients et leur entourage. Des structures d'accueil temporaire permettent de s'échapper des contraintes du quotidien. Elles proposent des activités de loisirs et des séjours de vacances dans un environnement médical adapté aux besoins. [201]

### **VII.5. Mesures hygiéno-diététiques**

« Que ton aliment soit ta première médecine » (Hippocrate) illustre l'enjeu que revêt l'alimentation dans notre quotidien. Comme pour toutes les maladies neuromusculaires, une bonne hygiène de vie est primordiale. Outre les bienfaits d'une alimentation variée et équilibrée que l'on connaît sur la santé, elle permet de prévenir l'obésité de façon à éviter la surcharge et l'épuisement musculaire. La prise de poids survient d'autant plus facilement que les sujets se mobilisent peu ou qu'ils tentent de compenser la perte musculaire par des apports alimentaires exagérés ou mal équilibrés. Chaque patient étant unique, des conseils diététiques personnalisés et un suivi par un spécialiste sont donc généralement indiqués. [201]



## **VII.6. Surveillance du patient**

De part une importante variabilité clinique et une pénétrance incomplète, certains patients atteints de FSHD ne présentent peu voire pas de gênes liées à la dystrophie. Ils peuvent volontairement s'affranchir d'un suivi médical approfondi et régulier. Chez les patients symptomatiques, la surveillance se conçoit préférentiellement de façon pluridisciplinaire. Neurologue ou myologue, médecin spécialisé en médecine physique et rééducation, kinésithérapeute, pharmacien, ergothérapeute par exemple doivent faire partie de l'équipe médicale qui va suivre le patient.

### **VII.6.1. De l'adulte**

Dès que le diagnostic est confirmé, un bilan complet doit être réalisé. Il comprend l'évaluation de toutes les atteintes possibles. Ce bilan pourra par la suite être plus restreint et être réalisé de façon annuelle. Ceci pouvant évoluer en fonction du rythme évolutif de la pathologie et du patient lui-même. Cette surveillance contient un examen physique permettant d'évaluer l'évolution du ou des déficits musculaires. Elle permet également de mettre en évidence d'éventuelles rétractions tendineuses. Un bilan ostéo-articulaire peut être nécessaire pour rechercher ou suivre les déformations de type hyperlordose lombaire ou scoliose par exemple. Un score fonctionnel peut être effectué régulièrement pour apprécier l'impact de la dystrophie sur le patient. La douleur doit également être recherchée à chaque visite.

L'évaluation de la fonction respiratoire, cardiaque, oculaire et auditive n'est pas systématique. La surveillance des fonctions cardiaque et respiratoire peuvent être espacées à tous les deux ans d'intervalle en fonction du patient. En cas de risque ou de dysfonctionnements cardiaque et/ou respiratoire avérés, elle peut être faite plus régulièrement à l'aide d'un électrocardiogramme (ECG), d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) et/ou d'une échocardiographie. L'audition et la vue peuvent également être sous surveillance dans le cas où une gêne est confirmée par le patient. [77][79][201]

### **VII.6.2. De l'enfant**

Le cas d'un enfant est un peu plus complexe. Une attention particulière doit lui être apportée au vu de la gravité de la FSHD, en particulier lorsqu'il s'agit de forme sévère ou très

précoce. Comme pour les adultes, un bilan complet doit être effectué dès la pose du diagnostic. Additionné à ces examens, les troubles neuro-développementale doivent être recherchées.

Après le premier bilan, le suivi doit être plus rapproché (deux à trois fois par an selon les situations) et plus approfondis que celui des adultes. La recherche de possibles troubles de l'audition doit être réalisée systématiquement au moment du diagnostic et par la suite, par audiogramme ou par mesure des potentiels évoqués auditifs. Un bilan orthophonique doit également être réalisé. Il pourrait montrer un trouble spécifique de l'apprentissage lié aux troubles de l'audition. Deux fois par an, il convient de pratiquer un bilan approfondi de la fonction musculaire, orthopédique et respiratoire. En cas de suspicion d'épilepsie, un électroencéphalogramme peut être réalisé. Des tests neuropsychologiques aident à juger des conséquences de la maladie sur les capacités cognitives de l'enfant. Cette évaluation permet, le cas échéant, de mieux orienter l'enfant vers des structures adaptées à son besoin. [77][79][201]

### **VII.7. Suivi pendant la grossesse**

Bien qu'elle arrive dans la grande majorité à terme, la grossesse chez une patiente atteinte de FSHD ou à risque n'est pas à prendre à la légère. Aujourd'hui, deux études contradictoires font état des facteurs de risque liés à la FSHD pour les femmes durant et après leurs grossesses.

Une première ne montrait pas clairement le lien entre FSHD et grossesses ou accouchements altérés. [340] En revanche, une étude publiée en 2006 montre que bien que l'incidence de prématurité, de détresse fœtale ou encore de décès néonatal chez les bébés ne diffèrent pas de la population générale, les procédures d'extraction au forceps, les accouchements vaginaux opératoires ou ceux réalisés par césarienne étaient plus nombreux chez les patientes atteintes de FSHD. Une aggravation de la faiblesse musculaire de l'ordre de 25 % est notée chez la mère. Celle-ci commence au début de la grossesse et malheureusement, ne qui résout pas après l'accouchement. Additionné à cela, le nombre de bébés avec un faible poids à la naissance, c'est-à-dire inférieur à deux kilos et cinq cents grammes, était également plus important. [341]

Dans toutes les situations, il convient de mettre en place un suivi obstétrical approfondi, avec une surveillance accrue des fonctions cardiovasculaire et respiratoire ainsi que de la douleur. Ceci en particulier chez les patientes ayant une forme précoce ou lorsqu'elles sont

sévèrement atteintes. D'autres études devront confirmer les risques liés à la FSHD sur la femme enceinte et sa grossesse. [79][340][341]

## **VII.8. Traitements pharmacologiques ayant montrés des résultats positifs**

Il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement pharmacologique efficace et complètement validé permettant de guérir ou d'atténuer les atteintes liées à la FSHD. Bien que certains traitements aient montré des résultats positifs même très faibles durant des essais cliniques, la grande majorité des thérapies avancées peinent encore à être satisfaisantes.

### **VII.8.1. Les antioxydants**

La mise en évidence d'un déséquilibre spécifique du stress oxydatif et d'un dysfonctionnement mitochondriaux dans la FSHD poussa des chercheurs à utiliser des antioxydants pour améliorer les fonctions musculaires des patients de FSHD. [174][177][191] Une supplémentation comprenant une association d'antioxydants (vitamine C et E, zinc et sélénium) a donc été testée. Les résultats montrent une réduction du stress oxydatif mais aussi une amélioration de l'endurance et de la force de contraction volontaire maximale du quadriceps dans le groupe de patients sous antioxydants comparé à celui des patients sous placebo. En revanche, la distance de marche parcourue en 2 min n'était pas significativement différente entre les deux groupes. [342] Pour confirmer ces résultats dans la durée et sur un plus grand nombre de patient, une nouvelle étude est en cours. Elle devrait donner des résultats autour de mars 2025. [343]

Bien que les recherches actuelles sur une supplémentation en antioxydants soient globalement positives, notre compréhension concernant leurs effets en général et plus spécifiquement dans le processus dystrophique lié à la FSHD restent peu compris. Dans l'ensemble, elle serait bénéfique pour améliorer la fonction musculaire, en particulier les propriétés fonctionnelles et contractiles, tout en atténuant en partie le stress oxydatif lié à la pathologie. Toutefois, aucun essai clinique d'envergure n'a encore été couronné de succès.

### **VII.8.1. Les agonistes $\beta$ 2-adrénergiques**

Les agonistes  $\beta$ 2, connus pour des effets anaboliques, ont un certain nombre d'effets sur le métabolisme et la fonction musculaire comme l'augmentation de la synthèse des protéines musculaires ou encore l'inhibition de la protéolyse musculaire. C'est vers la fin des années 90 que l'on a montré un gain de la force musculaire chez nos patients par l'utilisation de 16 mg/jour d'albutérol (salbutamol). [344] Malgré ces résultats encourageants, plusieurs études n'ont malheureusement pas montré d'amélioration significative de l'utilisation d'un agoniste  $\beta$ 2, l'albutérol, chez les patients souffrant de FSHD même combiné à un renforcement musculaire. [336][345][346]

C'est néanmoins plus complexe. Dans une étude publiée en 2017, portant sur les inhibiteurs potentiels de l'expression de DUX4 dans les cellules musculaires, le screening a mis en évidence différentes classes de molécules. Malgré des résultats non probants concernant le salbutamol et l'albutérol, les agonistes  $\beta$ 2-adrénergiques faisaient tout de même partie des classes de molécules inhibitrices de l'expression DUX4. Les mesures de résultats et les biomarqueurs ont été affinés, d'autres agonistes  $\beta$ 2-adrénergiques tels que le formotérol ou encore le clenbutérol pourraient avoir de meilleurs résultats comparés à ceux déjà observés avec l'albutérol. D'autres investigations devront être menées. [347]

## **VII.9. Essais et thérapies pharmacologiques non concluants**

### **VII.9.1. Le mono-hydrate de créatine**

Outre le fait que la créatine représente une source immédiate d'énergie durant une contraction intense, le stock de phosphocréatine était réduit dans certains muscles dystrophiques et qu'il pouvait avoir un possible rôle de protecteur cellulaire et dans la myogenèse. [348][349] Déjà utilisé par les sportifs, elle offre de nombreux bénéfices. Elle permet par exemple, d'améliorer les performances lors d'exercices de haute intensité et de courte durée, d'améliorer la capacité aérobie ainsi que la capacité de travail. Elle permet également d'augmenter la tolérance ou encore d'améliorer la récupération. [350] Il est donc apparu intéressant de tester ces potentiels bienfaits sur les patients souffrant de FSHD.

En 2000, un essai croisé randomisé en double aveugle avec des patients atteints de diverses dystrophies musculaires, dont douze étaient atteints de FSHD, a montré une très légère

amélioration de la force musculaire (3 %) et des activités de la vie quotidienne (10 %). [351] Ce résultat est néanmoins à prendre avec prudence, en particulier pour nos patients, il est en effet jugé peu significatif dans une autre étude. [352] Un essai multicentrique randomisé en double aveugle est en cours et devrait donner des résultats dans les mois à venir. Il étudie spécifiquement les effets d'une supplémentation en monohydrate de créatine sur la force musculaire chez des enfants atteints de FSHD. [353]

### **VII.9.2. Les inhibiteurs de myostatine**

La myostatine, découverte en 1997, fait partie des régulateurs clés de la masse musculaire squelettique. C'est un inhibiteur naturel de la croissance chez l'Homme. Ce facteur de croissance de type TGF-beta pour « *transforming growth factor-beta* » détermine le nombre et la taille des fibres musculaires. [354] De récentes études ont renforcé l'idée qu'en la prenant comme cible thérapeutique par des anticorps anti-myostatine, ceci pouvait être une approche valable pour lutter contre certaines pathologies entraînant des désordres musculaires, en particulier les dystrophies. [355][356][357][358][359][360] Une approche obtenant les mêmes résultats pouvait également être envisagée pour l'une de ces voies de signalisation (comme les récepteurs de l'activine soluble de type IIB par exemple). [361][362]

#### **VII.9.2.1. Le MYO-029**

Le MYO-029, aussi appelé Stamulumab, est un anticorps monoclonal anti GDF 8 inhibiteur de la myostatine. Sur la base d'essais précliniques très encourageants sur des souris mdx [355][356][357][358][359] et des observations montrant qu'une mutation de la myostatine humaine conduisait à un phénotype d'hypertrophie musculaire [360], un premier essai clinique utilisant un inhibiteur de la myostatine chez des patients atteints de différentes formes de dystrophies musculaires a donc été lancé. Malgré une bonne tolérance, aucun bénéfice significatif ne fut noté sur le phénomène dystrophique musculaire, la fonction ou encore la force musculaire. [363]

#### **VII.9.2.2. L'ACE-083**

L'ACE-083 est une protéine de fusion recombinante constituée de la forme modifiée de follistatine humaine liée au domaine Fc de l'immunoglobuline humaine. En se liant et en

bloquant la myostatine et une autre protéine TGF  $\beta$  appelée activine, elle favoriserait la croissance et la fonction musculaire dans les muscles où elle est injectée. L'essai de phase I chez les sujets sains fut concluant avec une augmentation du volume musculaire sans toutefois noter de changement significatif concernant la force musculaire. [364] En 2018, les autorités américaines lui octroient même la désignation de médicament orphelin facilitant ainsi les futures étapes du développement. La phase II portant spécifiquement sur des patients atteints de FSHD, n'a malheureusement pas montré de résultat positif. Le volume des muscles traités a bel et bien augmenté (autour de 7 %), la fraction grasseuse a également baissé (autour de 5 %) mais encore une fois, il n'y a pas eu d'amélioration significative sur la force musculaire retranscrite dans les tests fonctionnels utilisés. Ceci entraînant donc l'arrêt du développement de cette molécule. [365][366]

### **VII.9.3. Les inhibiteurs calciques**

Certaines études ont montré que la protéine ANT-1 (*adenine nucleotide translocator-1*) était produite en plus grande quantité dans certaines cellules de patients souffrant de FSHD. [189][186] Il est déjà connu que le calcium participe à des mécanismes pathologiques dans différentes dystrophies musculaires comme dans la maladie de Duchenne par exemple et qu'une dérégulation de l'homéostasie calcique pouvait être à l'origine d'une mort de la cellule. Des chercheurs ont donc émis l'hypothèse qu'une mauvaise régulation du calcium pouvait entraîner une surproduction de la protéine ANT1 et par conséquent, être responsable de la FSHD. Le diltiazem, un des nombreux inhibiteurs calciques disponibles sur le marché, fut donc testé chez vingt patients atteints de FSHD. Les résultats ont montré que ce traitement n'avait aucun effet bénéfique sur la force, la fonction ou la masse musculaires. [367]

### **VII.9.4. L'ATYR1940 (ou Resolaris™)**

L'ATYR1940 fait partie d'une nouvelle classe de modulateur du système immunitaire aussi appelée physiocrine. En imitant la protéine HARS (*Histine aminoacyl ARNt synthétase*), ces molécules orchestreraient le maintien de l'homéostasie immunologique en réponse au stress et/ou à d'autres changements physiologiques.

Partant de postulat, les chercheurs ont tenté de montrer les effets de l'ATYR1940 chez les patients atteints de myopathie présentant une composante inflammatoire, en particulier la FSHD et la dystrophie musculaire des ceintures. Différentes études ont été menées montrant une bonne tolérance de la molécule et des résultats cliniques encourageants avec une amélioration de la force musculaire, mesurée par le test musculaire manuel (TMM) et de la qualité de vie, évaluée par le questionnaire INQoL après 3 mois de traitement ou sur une période de plus de 6 mois. Concernant la forme FSHD dite infantile, près de deux tiers des patients présentaient une amélioration de la force musculaire mesurée par les mêmes indices précédemment décrit. Faute de partenaire stratégique pour le laboratoire, le développement de ce produit est pour le moment arrêté. [368][369][370][371][372]

#### **VII.9.5. Les Corticostéroïdes**

L'inflammation est couramment retrouvée chez nos patients. [373][374] Des recherches se sont donc penchées sur un possible traitement par corticostéroïdes. Un essai ouvert prospectif a été mené, utilisant un corticostéroïde à forte dose pendant trois mois, la prednisone. Ce composé améliorait déjà la force musculaire dans le cas de patients atteints de la maladie de Duchenne. Malheureusement, les bénéfices du traitement sur la force ou la masse musculaire ne furent pas montrés. [375]

#### **VII.9.6. Supplémentation en acide folique et en méthionine**

L'hypométhylation joue un rôle primordial dans la pathogénèse de la FSHD. Au cœur de la méthylation, on retrouve la méthionine. L'acide folique et la vitamine B12 sont essentiels dans la synthèse de cette dernière. Une étude a donc été menée tentant de montrer les effets d'une supplémentation en acide folique et méthionine sur les niveaux de méthylation des régions D4Z4 chez nos patients. Malgré un taux de méthylation de l'ADN augmenté chez la majorité des patients de l'étude, aucun effet sur les régions D4Z4 ne fut montré, suggérant peut-être que les doses utilisées n'étaient pas suffisantes (prise orale de 5 mg d'acide folique par jour et 1 g de méthionine trois fois par jour). [376]

### **VII.9.7. Supplémentation en flavonoïdes et en oméga 3**

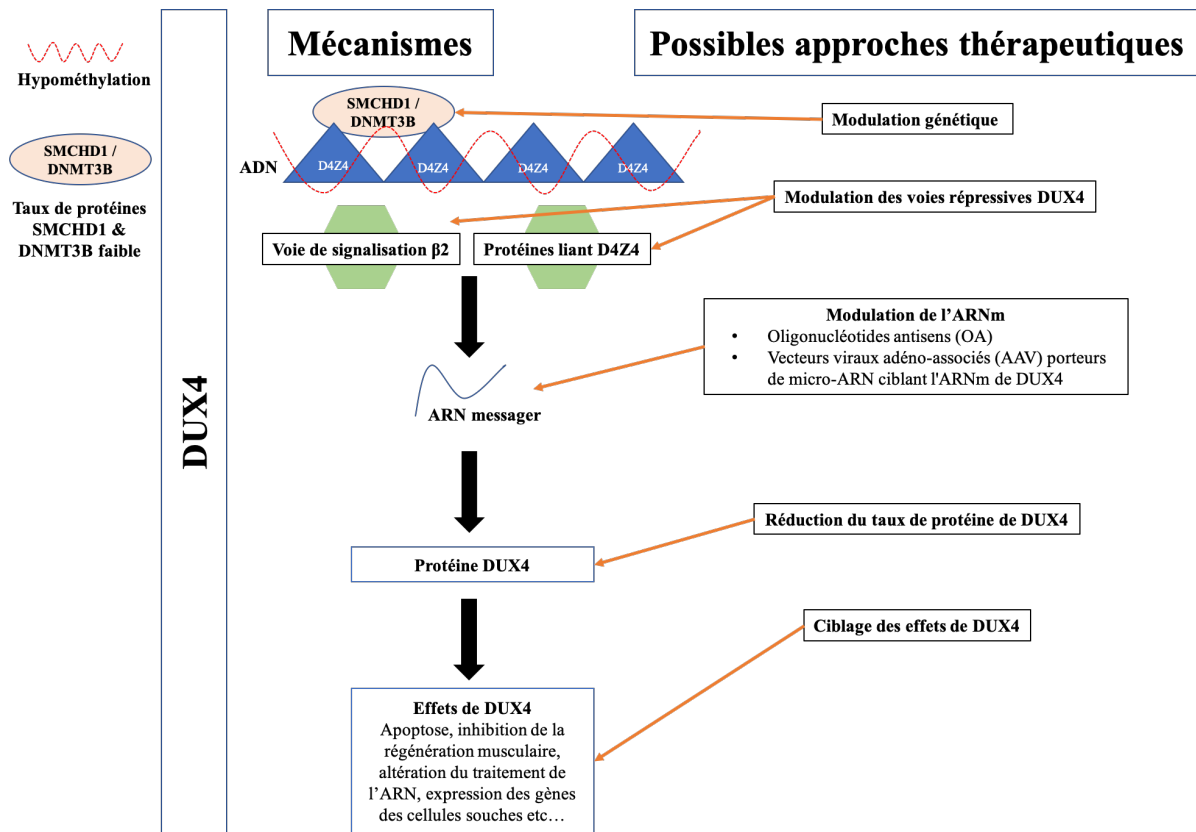
Une équipe a montré via un modèle animal présentant une dystrophie musculaire de Duchenne, que la combinaison de flavonoïdes et d'oméga 3 pouvait améliorer l'endurance et les caractéristiques musculaires. Ceci en réduisant la nécrose, le dépôt de fibrose augmentant ainsi la masse musculaire. Bien que le mode d'action ne soit pas complètement compris à l'heure actuelle, son action semblait piéger les espèces réactives oxygénées tels que les radicaux libres, responsables du stress oxydatif. Phénomène dont la réponse est particulièrement altérée chez les patients atteints de FSHD. Ceci s'accompagnait d'un effet anti-inflammatoire. [377]

De cette découverte, les chercheurs ont émis l'hypothèse que cette même combinaison exercerait un effet important sur l'inflammation et le métabolisme chez des patients souffrant de dystrophies musculaires. Si l'amélioration des performances musculaires était statistiquement significative chez les patients souffrant d'une maladie de Duchenne par rapport au groupe sous placebo, il n'en était rien pour les patients atteints de FSHD ou de dystrophie musculaire des ceintures, montrant au passage l'hétérogénéité entre les différentes dystrophies musculaires. [378]

### **VII.10. Possibles approches thérapeutiques**

Les futures thérapies vont se focaliser sur plusieurs approches. La première étant de favoriser l'augmentation musculaire. La deuxième, de renforcer la répression épigénétique ou génétique de D4Z4, en modulant par exemple l'expression de gène comme SMCHD1, DUX4 ou les voies liées à l'expression de DUX4. La troisième aura comme objectif de cibler l'ARNm DUX4 pour éviter sa traduction en protéine. Enfin, la dernière sera de bloquer directement l'activité de la protéine DUX4 une fois traduite ou cibler les effets en aval induits par cette même protéine DUX4. Lorsqu'on cible la protéine DUX4, il est important de comprendre quelle quantité de protéine DUX4 est tolérée par le muscle, si la protéine DUX4 est essentielle dans d'autres tissus sains et, par conséquent, si le traitement doit être spécifique au tissu. Cibler les effets en aval induits par la protéine DUX4 est l'approche la plus difficile à ce stade. En effet, bien que l'on connaisse certains effets de la protéine DUX4, d'autres le sont moins voire pas du tout. Il est donc compliqué de connaître avec certitude lequel de ces multiples mécanismes est la cause première de la dystrophie sous-jacente. Ceci n'est pas une liste exhaustive de toutes les possibilités, mais bien celles qui pourraient apparaître rapidement dans la prise en charge de nos patients.





**Figure 31** : Schéma des grandes approches thérapeutiques ciblées envisageables dans la FSHD

Adaptée de J. Hamel et R. Tawil. (2018) *Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy: Update on Pathogenesis and Future Treatments. Neurotherapeutics*, 15 (4) : p 863-871. Oct 2018.

### VII.10.1. Répression épigénétique de D4Z4 et modulation des voies DUX4

#### VII.10.1.1. Modulation de l'expression du gène SMCHD1

Pour rappel, une mutation du gène SMCHD1 entraîne une hypométhylation de D4Z4, responsable de la FSHD. Plus couramment retrouvée chez les patients FSHD de type 2, des mutations de ce gène ont également été retrouvées chez les patients souffrant de FSHD de type 1. Ces patients présentaient une sévérité plus importante que ceux présentant uniquement une contraction de D4Z4 ou uniquement une mutation de SMCHD1. [119][263] Dans une étude menée sur un modèle de souris, réduire les taux de protéine SMCHD1 pouvait aggraver la pathologie. [379]

La culture de myotubes issus des deux types de FSHD montre que l'expression de DUX4 pendant la différenciation musculaire est corrélée à une diminution des taux de protéine

SMCHD1 à D4Z4. Que cela soit dans la FSHD de type 1 ou 2, la baisse des taux de protéine SMCHD1 pendant la différenciation des cellules musculaires rend le muscle squelettique sensible à DUX4. Une augmentation de 1,5 à 3 fois des niveaux de protéine SMCHD1 a conduit à une diminution significative des niveaux de DUX4 et de ses gènes cibles. [380] Moduler son expression pourrait donc en théorie réduire l'expression toxique de DUX4.

### **VII.10.1.2. Modulation de la voie DUX4**

#### **VII.10.1.2.1. Le Losmapimod**

Le Losmapimod est un inhibiteur de l'enzyme MAP-kinase p38  $\alpha$  et  $\beta$  (*MAP pour « Mitogen-Activated Proteine Kinase »*). Les MAP-kinase p38, présentes sous quatre isoformes différentes, sont essentielles pour une réponse immunitaire et inflammatoire normale. En plus de faire partie d'une voie clé de la biosynthèse des cytokines pro inflammatoires, elles joueraient un rôle dans d'autres aspects de la physiologie cellulaire, en particulier le contrôle du cycle cellulaire ou encore le remodelage du cytosquelette [381] Il est aujourd'hui admis que les MAP-kinase jouent un rôle majeur dans la régulation de l'expression de DUX4. De récentes expérimentations in vitro avec des cellules ont montré que l'inhibition de MAP-kinase p38 réduirait l'expression du gène DUX4. Il est montré également que l'inhibition individuelle des deux isoformes  $\alpha$  et  $\beta$  supprime l'expression de DUX4, démontrant au passage leur rôle bien distinct et nécessaire à l'activation de DUX4. Ce composé n'affecte ni la différenciation des myotubes ni la production d'autres protéines dans les cellules musculaires mais inhibe de façon concentration-dépendante le gène DUX4 et ses voies en aval. [382]

Le Losmapimod n'en est pas à son coup d'essai. Il a en effet déjà fait l'objet de nombreux essais cliniques dans d'autres maladies telles que l'infarctus du myocarde ou encore la bronchopneumopathie chronique obstructive sans pour autant montrer son efficacité mais la tolérance était satisfaisante. C'est dans ce contexte et après des résultats de phase 1 encourageants, que le Losmapimod est aujourd'hui en phase 2 du développement clinique. Un essai de phase 2b randomisé en double aveugle et multicentrique est en cours. Il évalue l'efficacité et l'innocuité d'une dose quotidienne de 30 mg de Losmapimod. La totalité des résultats n'est pas encore publiée à ce stade. [383] Parallèlement à cela, un essai clinique ouvert est également en cours avec comme objectif d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité du traitement par Losmapimod sur le long terme chez les patients atteints de FSHD de type 1 ainsi que

d'étudier des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Cette deuxième étude devrait apporter ces premiers résultats début 2021. [384]

#### **VII.10.1.2.2. Inhibition des protéines à bromodomaine (BET)**

Les modifications des histones, en particulier les acétylations sont importantes pour réguler l'expression des gènes. En se liant spécifiquement aux lysines acétylées sur les queues d'histones, les protéines BET (« *bromodomain and extra terminal domain* ») comme la protéine BRD2 (« *Bromodomain-containing protein 2* ») ou encore BRD4 (« *Bromodomain-containing protein 4* ») vont jouer un rôle important dans la structure de la chromatine et dans la régulation génique. Des inhibiteurs de ces protéines pourraient donc limiter l'expression de gènes mis en cause dans certaines pathologies.

A l'occasion d'une récente étude, un screening a mis en évidence les inhibiteurs des protéines BET comme possible inhibiteur de l'expression du gène DUX4, gène responsable de la FSHD. Ceci pourrait s'avérer être une nouvelle approche thérapeutique intéressante. [347] Ces résultats mettent en avant une molécule du nom de Apabetalone ou RVX-208. Outre ces effets sur le métabolisme lipidique (dynamise la production de l'Apo1), glucidique (propriétés hypoglycémiantes) et anti-inflammatoire, ce composé hétérocyclique inhibe sélectivement les protéines BET. Certains essais dans d'autres indications (diabète mellitus, maladies cardiovasculaires ou encore neurodégénératives) ont déjà été entrepris montrant une tolérance ainsi qu'une sécurité tout à fait acceptable.

#### **VII.10.1.2.3. NuRD et CAF1**

Dans un récent travail, il est montré que NuRD (« *Nucleosome Remodeling Deacetylase* ») et CAF1 (« *Chromatin Assembly Factor 1* ») régulent l'expression de DUX4 dans les muscles squelettiques humains et qu'ils pouvaient induire la pluripotence au sein des cellules souches. Dans les myoblastes, les deux composés étaient suffisants pour maintenir la répression de DUX4, une inhibition de l'une ou l'autre des voies entraîne une expression plus importante de DUX4. Il est également montré que MBD3L2-5 (Methyl-CpG Binding Domain Protein 3 Like 2 – 5), antagoniste de NuRD, induit l'expression de DUX4. Combinées, ces deux informations pourraient mener à une nouvelle piste thérapeutique. [385]

#### **VII.10.1.2.4. Inhibition de GSK3 $\beta$**

Une autre voie pourrait être utilisée pour supprimer l'expression toxique de DUX4, celle de la voie de signalisation WNT/ $\beta$ -caténine. Une étude a montré que l'activation de cette dernière entraîne une suppression de la transcription de l'ARNm DUX4, responsable de l'apoptose des myotubes provenant de patients atteints de FSHD 1 et 2. Il est également montré qu'une réduction de la transcription de l'ARNm des gènes WNT/ $\beta$ -caténine, WNT 3A et WNT 9B, entraîne une augmentation de la transcription de DUX4.

GSK3 $\beta$  joue un rôle majeur dans cette voie de signalisation. En effet, elle phosphoryle  $\beta$ -caténine qui entraîne sa dégradation. Inhiber GSK3 $\beta$  pourrait donc empêcher la dégradation de  $\beta$ -caténine, participant à l'activation de la voie WNT/ $\beta$ -caténine et diminuant ainsi l'expression de DUX4 pendant la différenciation des myoblastes. Cette inhibition pourrait constituer un agent pharmacologique potentiel pour la FSHD.

Cependant, la WNT/ $\beta$ -caténine est très importante pour le développement et la régénération des muscles. Elle est impliquée dans la différenciation des myotubes, plus précisément dans l'étape de fusion des myoblastes. L'activation de cette voie avec comme objectif d'inhiber l'expression de DUX4 pourrait entraîner des défauts de régénération musculaire. D'autres techniques plus spécifiques sont donc à privilégier. [386]

#### **VII.10.1.2.5. Inhibition de la tyrosine kinase**

La surexpression de DUX4 dans les myoblastes a permis de mettre en évidence une augmentation des récepteurs tyrosine kinase RET. La protéine RET est exprimée de manière dynamique au cours du développement myogénique dans les myoblastes de souris et des humains. L'expression constitutive de RET 9 ou de RET 51, augmente la prolifération des myoblastes, tandis que l'élimination de RET induit une différenciation myogénique. L'activation du gène RET par DUX4 empêche la différenciation myogénique et pourrait contribuer à la pathogénicité de la FSHD en empêchant une bonne différenciation des cellules satellites. Il est montré que l'inhibition des récepteurs tyrosine kinase RET par le sunitinib (composé cliniquement approuvé) permet de sauver la différenciation des myoblastes murins exprimant DUX4 et des myoblastes dérivés de patients atteints de FSHD. L'utilisation de ce composé permet également une régénération du muscle de la souris. Le sunitinib pourrait donc représenter une possible piste thérapeutique. [387]

## VII.10.2. Déstabilisation de l'ARNm codant pour DUX4

Cibler l'ARN messager du gène DUX4 en l'empêchant d'être traduit en protéine DUX4 par la modification de son épissage ou de sa polyadénylation pourrait être une approche fiable. Différentes approches ont été proposées incluant des thérapies ARNi (interférence) ou encore des stratégies de sauts d'exon pour prévenir la polyadénylation.

L'utilisation de vecteurs viraux adéno-associés (AAV) comme thérapie émerge dans de nombreuses dystrophies musculaires incluant la maladie de Duchenne, la FSHD, la dystrophie myotonique de type 1 ou encore les dystrophies musculaires des ceintures. Des essais cliniques sont en cours pour les dystrophies musculaires de Duchenne et des ceintures donnant des résultats très prometteurs. [388] Une étude s'est portée sur l'utilisation d'AAV porteurs de micro-ARN ciblant l'ARNm de DUX4 ouvrant la porte à une thérapie basée sur l'interférence de l'ARN chez les patients atteints de FSHD. [389] Cependant, ce type de thérapie nécessite un vecteur viral qui pourrait déclencher chez certains patients une réponse immunitaire empêchant ainsi des injections multiples et régulières de l'agent thérapeutique.

Une autre technique ciblant l'ARNm DUX4 a également été avancée, celle à base d'oligonucléotides antisens (OA). Ce sont de courts fragments d'acide nucléique, complémentaires d'ARN messagers spécifiques qu'ils inhibent. Différentes approches ont été proposées avec plus ou moins de succès. Parmi les techniques basées sur l'utilisation d'oligonucléotides antisens, celles utilisant des PMO (oligonucléotides antisens phosphorodiamidate morpholinos) sont particulièrement intéressantes. En effet, le squelette d'un oligonucléotide antisens peut être modifié pour le rendre plus stable ou plus pénétrant. Les phosphorodiamidate morpholinos sont des types oligonucléotides antisens dont la préparation est différente, aboutissant à des composés plus stables et donc considérés comme potentiellement plus pertinents sur le plan thérapeutique. Ils font d'ailleurs déjà l'objet de tests en tant qu'anticancéreux ou antiviral et comme traitement potentiel dans la DMD. Bien qu'ils soient plus stables, ils ont une faible capacité de pénétration cellulaire. Ce problème se pose en particulier pour le muscle FSHD qui n'a pas le même degré de fragilité membranaire que celui observé dans la DMD par exemple. La délivrance d'oligonucléotides antisens ayant une plus grande capacité de pénétration cellulaire est donc nécessaire. OA phosphorodiamidate morpholinos conjugués à des peptides ou délivrance via des exosomes pourraient permettre de surmonter cet obstacle. Pouvant être dirigés spécifiquement sur le gène DUX4, ils peuvent également l'être sur d'autres gènes cibles.

Différentes études portant sur l'utilisation de PMO ont été menées. La première, à l'aide d'un modèle de souris développant une dystrophie musculaire après l'induction de PITX1. Ces PMO dirigés contre les ARNm PITX1 montrent de bons résultats au niveau de la fonction musculaire sans pour autant être toxiques. Les données montrent que l'expression de PITX1 dans le triceps et le quadriceps est significativement réduite de 70 % et 63 %. [390] Faisant suite aux travaux de *Pandey et al.* (2014), d'autres études ont mis en avant l'utilisation de ces mêmes composés, cette fois-ci dirigés spécifiquement contre le signal essentiel de polyadénylation de l'ARNm DUX4 ou son site de clivage. Ceci permettant de diminuer de manière significative l'expression de DUX4-fl toxique. [153][391]

Malgré la limitation précédemment décrite, l'utilisation de PMO est jugée comme une thérapie prometteuse, en particulier ceux dirigés contre la région de polyadénylation du gène DUX4. De futures études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de l'administration répétée et systémique de PMO chez les patients atteints de FSHD mais ces études fournissent les bases solides d'une nouvelle option thérapeutique. [153][390][391][392]

### **VII.10.3. Thérapie cellulaire ou greffe de cellules souches**

Chez les patients atteints de FSHD coexistent des muscles affectés et d'autres qui ne le sont pas, il fut donc proposé d'utiliser des greffes de cellules souches saines pour contrecarrer le processus dystrophique.

La transplantation de myoblastes cultivés par injection intramusculaire a été envisagée pour un certain nombre de dystrophies. Pour explorer cette solution, des chercheurs ont examiné des cultures de myoblastes dérivées de FSHD prélevés dans des muscles non affectés. Leur faculté de croissance, d'expression d'antigènes spécifiques aux muscles, de différenciation et de régénération étaient normales. Additionné à ces découvertes et lorsque ces cellules étaient injectées chez une souris immunodéficente, elles participaient à la régénération musculaire. [393] Bien que ces données supposent qu'un transfert autologue de myoblastes des territoires non affectés vers les territoires affectés pourrait être considéré comme une stratégie thérapeutique potentielle, il existe néanmoins d'importantes limitations. En effet, les myoblastes ayant une capacité très faible de traverser les parois des vaisseaux sanguins, la greffe autologue de myoblastes ne ciblerait qu'un seul muscle et devrait donc être réalisée à l'aide de nombreuses injections intramusculaires. Une étude *in vitro*, portant sur la fusion de

myoblastes sains avec des myoblastes FSHD pour restaurer la formation des myotubes, montre qu'une grande quantité de myoblastes sains sont nécessaires pour restaurer le phénotype de la FSHD. Il est en effet montré qu'un minimum de 50 % de myoblastes sains doivent être injectés. Ceci étant particulièrement limitant. Il reste également à savoir si ce genre de méthode peut être exploité *in vivo* chez nos patients. [394]

Pour pallier la principale limitation qu'engendre une thérapie cellulaire par myoblastes, celle de la pénétrance cellulaire, une étude s'est penchée sur une autre cellule souche présente dans le tissu périvasculaire des muscles, facilement isolable, le mésangioblaste (cellule souche mésodermique myogénique). Ces cellules, lorsqu'elles sont prélevées dans les muscles morphologiquement normaux (non affectés) et mises en culture, ne présentent pas d'anomalies de différenciation. En revanche, lorsque le prélèvement de ces mésangioblastes est fait dans les muscles sévèrement touchés et malgré le fait qu'ils soient morphologiquement et phénotypiquement normaux, on observe un défaut de différenciation, directement corrélé avec la sévérité de la pathologie et le degré d'altérations des muscles d'origine des mésangioblastes. [395] Ces caractéristiques étaient validées *in vivo*. Ceci suggère de nouveau la possibilité d'une thérapie cellulaire mais cette fois-ci à l'aide de mésangioblastes prélevés dans les tissus musculaires sains des patients atteints de FSHD et qui contrairement aux myoblastes peuvent être administrés par voie systémique et non locale.

Autre donnée importante, le complexe de la protéine HMGB1 (« *high-mobility group box 1* ») et son récepteur RAGE (« *receptor of advanced glycation end products* ») joueraient un rôle dans la migration des progénitures et donc de la régénération tissulaire. Il favorise le phénomène de « homing\* » des progénitures circulant vers les tissus endommagés. Comme dans d'autres processus dystrophiques, cette étude montre que l'expression de HMGB1 était plus élevée dans les muscles gravement touchés par la FSHD. Les mésangioblastes provenant de tissus sévèrement atteints comparés à ceux provenant de tissus considérés comme sains avaient un niveau de récepteur RAGE faible. Ceci montre un potentiel dérèglement de cette voie. D'autres études devront être réalisées pour le valider avec certitude mais on voit bien ici le potentiel thérapeutique d'une injection de mésangioblastes chez nos patients. [396]

---

\* *Homing* : Phénomène par lequel les cellules circulantes migrent vers des territoires tissulaires particuliers. Il est maîtrisé par des interactions moléculaires spécifiques.

#### **VII.10.4. La testostérone et l'hormone de croissance**

Une étude de phase I est actuellement en cours. Elle évalue l'utilisation de la testostérone associée à une hormone de croissance, la somatropine, qui joue un rôle important dans le métabolisme des lipides, glucides et des protéines. La synergie des deux produits, jamais testée sur des patients atteints de dystrophies musculaires, a montré de bons résultats au niveau de la fonction respiratoire, la masse maigre, la synthèse des protéines, la force et l'endurance aérobique chez les populations humaines adultes en santé. Les résultats de cette étude sont prévus pour avril 2021. [397]

#### **VII.10.5. GBC0905**

Le GBC0905, aujourd'hui en phase préclinique, est une petite molécule hautement sélective, qui exerce une puissante action inhibitrice sur les fonctions de DUX4 dans les cellules musculaires squelettiques malades d'après les premières informations publiées dans la presse par le laboratoire. Peu d'informations sont disponibles à l'heure actuelle. [398]

#### **VII.10.6. Inhibition de p300/CBP**

L'acétylation des protéines est catalysée par les histones acétyltransférases (HAT) et les histones désacétylases (HDAC). C'est un mécanisme épigénétique majeur de la transcription des gènes. [399] Un dysfonctionnement de ces mécanismes peut être responsable de nombreuses pathologies. Certains inhibiteurs des HDAC sont déjà approuvés dans le traitement de certains cancers. La protéine de liaison CREB (*C-AMP Response Element-binding protein* ou *CBP*) et son paralogue l'histone acétyltransférase p300 ou protéine de liaison à l'E1A pour « *adénovirus early region 1A* » sont des co-activateurs transcriptionnels. En interagissant avec les activateurs de liaison à l'ADN ainsi qu'avec les facteurs de transcription généraux, ils permettent la bonne transcription génétique. De par leur position centrale, ils peuvent être impliqués dans des processus physiologiques et pathologiques complexes, pouvant entraîner les cellules vers des défauts de proliférations ou même l'apoptose. Cancer ou encore leucémie peuvent d'ailleurs être associés avec un dysfonctionnement de la régulation p300/CBP ; les cibler pourrait donc tendre vers un traitement acceptable. [400][401] Certains produits naturels comme, le polyisoprenylated benzophénone dérivant de l'écorce du fruit de garcinia [402] ou encore des petites molécules (C646) ont des propriétés inhibitrices de p300/CBP. Une nouvelle



classe de petites molécules a d'ailleurs récemment été découverte. [403] Des produits synthétiques ont été également mis en avant. [404] Malheureusement, jusqu'à présent ces composés peinent à montrer une réelle efficacité d'où la nécessité d'en développer de nouveaux. Aujourd'hui une nouvelle classe de molécules d'inhibiteurs spirocycliques de la HAT avec une sélectivité pour p300 fait son apparition. En 2017, l'A-485 est découverte et d'autres lui emboîtent le pas. [405][406]

Il est admis qu'une interaction essentielle existe entre p300/CBP et DUX4. Ce dernier en les recrutant va permettre certaines acétylations (celle de l'histone H3 par exemple) et donc va induire une désorganisation de l'organisation de la chromatine entraînant l'expression potentiellement toxique de certains gènes avoisinants. [151] Une étude publiée fin 2019 portant sur un inhibiteur de p300/CBP a montré des résultats très encourageants. Ce nouvel inhibiteur iP300w assez proche structurellement de l'A-485 réduit la capacité du gène DUX4 à induire des transcriptions de ses gènes cibles et protège les cellules de la cytotoxicité induite par DUX4. [407]

#### **VII.11. Rôles du pharmacien dans la prise en charge des patients atteints de FSHD**

A l'heure des grandes évolutions technologiques, des mutations de l'environnement pharmaceutique, des nouvelles attentes des patients en matière de soin et de santé, le rôle du pharmacien évolue constamment et se renforce. Avant considéré comme un simple dispensateur de médicaments, son scope s'élargit de plus en plus vers le conseil. Le pharmacien devient un véritable pilier de la prise en charge du patient. Il peut d'ailleurs être le correspondant de l'équipe de soin. La loi HPST de 2009 encadre désormais ces nouvelles missions, renforçant sa légitimité et l'encourageant encore plus à contribuer à l'éducation thérapeutique, à l'accompagnement des patients et à la coordination des soins. Ses responsabilités se sont encore élargies, l'amenant aujourd'hui à pouvoir vacciner ou dispenser des médicaments sous ordonnance malgré l'absence de cette dernière, pratiques jusqu'alors réservées aux seuls médecins. De nouvelles perspectives sont encore à venir dans le futur.

C'est dans un contexte de désertification médicale, de crise de la médecine générale et de difficulté d'avoir des spécialistes des maladies neuromusculaires à proximité, que le rôle du pharmacien, professionnel de santé de proximité, s'accroît. Bien que les patients souffrant de maladies neuromusculaires et plus spécifiquement ceux atteints de la FSHD soient en règle

générale bien informés, les connaissances du pharmacien peuvent s'avérer particulièrement utiles dans l'accompagnement, l'information et la prévention.

Le pharmacien peut orienter les personnes impactées par la FSHD vers les différentes associations et groupes de soutiens. Les Amis FSH, l'association française contre les myopathies AFM soutenue par le Téléthon, la FSH Society ou encore la FSHD Europe sont autant de sources d'informations et d'aides. Données sur la pathologie, état de la recherche, prises en charge, futures options thérapeutiques, témoignages des patients et ceux de l'entourage etc... peuvent y être retrouvés. Outre ces missions, ils sont des acteurs clés de la recherche clinique qu'ils soutiennent ou financent. Ils sensibilisent le grand public et les pouvoirs publics, tant sur le plan national qu'international, sur la nécessité d'intensifier la recherche, d'améliorer la prise en charge de ces patients et sur les enjeux, par exemple, de l'intégration sociale des personnes souffrant de handicap. En 2013, un Observatoire National Français de personnes atteintes de FSHD, soutenu financièrement par l'AFM-Téléthon a été créé. Cette base de données, également présente dans de nombreux autres pays, a pour objectif de rassembler des informations génétiques et cliniques d'un maximum de personnes atteintes de FSHD afin d'améliorer les connaissances sur la maladie. Il a également pour but d'accélérer la mise au point de traitements curatifs. Il est donc intéressant d'en parler avec les patients, désireux de prendre part à la recherche.

Pour ne pas aggraver certaines fonctions et éviter toutes complications, il est important de discuter avec le pharmacien avant toute prise de nouveaux médicaments. La douleur fait partie du quotidien du patient atteint de FSHD, la prescription d'un traitement antalgique est presque systématique. Ces médicaments exposent à un certain nombre d'effets indésirables. Les risques de céphalées ou de vertiges ne sont pas exclus. Ces derniers pouvant entraîner des chutes et/ou des immobilisations, or, on connaît l'impact important que cela peut avoir chez nos patients. Des conseils hygiéno-diététiques peuvent également être prodigués pour éviter le risque d'obésité ainsi que des conseils sur l'utilisation d'aides techniques. C'est la promotion personnalisée d'une vie active et saine qu'il faut entreprendre, certaines options n'étant pas forcément proposées par l'équipe de soin. Sophrologie, naturopathie, méditation sont également autant d'options qui peuvent être discutées avec le patient dans le cas où le pharmacien serait formé. Nos patients requièrent une attention toute particulière. Le pharmacien a pleinement sa place dans la prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de FSHD.

## Conclusion générale

Ce fut un long parcours depuis la découverte de la FSHD vers la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. Elle fait aujourd'hui partie des désordres musculaires les plus fréquents. La FSHD est une dystrophie musculaire unique par son mode de progression ainsi que sa physiopathologie. Caractéristique par ses atteintes, faiblesse des muscles du visage, de la ceinture scapulaire, des bras, du tronc et des jambes, elle l'est également par sa grande variabilité inter individuelle, pouvant être complètement différente au sein de membres atteints d'une même famille. Elle s'est également révélée unique par son mécanisme génétique sous-jacent. Restée énigmatique pendant près de 20 ans, la FSHD commence à peine à révéler ses secrets. Contrairement à la plupart des maladies mendéliennes classiques qui résultent de mutations dans une séquence de gènes, la FSHD est le résultat de modifications épigénétiques entraînant la dérégulation d'un gène, le DUX4. Ce dernier étant normalement uniquement exprimé dans les cellules germinales à l'âge adulte. Des changements dans la structure de la chromatine se produisent, soit liés à la contraction des répétitions D4Z4 (FSHD1), soit à la suite de mutation de gènes essentiels à l'état de méthylation de l'ADN (FSHD2). Peu importe leurs origines, ces mutations aboutissent au même résultat, l'expression toxique de DUX4 normalement peu voire pas actif. Notre meilleure compréhension ainsi que la coopération internationale permettent aujourd'hui de développer des approches thérapeutiques ciblées ; oligonucléotides antisens, petites molécules ciblant DUX4 ou ses avals, thérapie génique ou cellulaire et d'autres techniques sont autant d'armes qui seront bientôt à notre disposition et qui permettront de venir à bout de la FSHD. L'espoir est donc, plus que de raison, permis.

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] : Ministère des Solidarités et de la Santé – Les maladies rares. En ligne sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares> - Dernière consultation le 19 octobre 2019.
- [2] : Dr. Gilbert Pérès. Médecine Sorbonne Université – Cours de médecine en ligne : Dépenses énergétiques et activités physiques et sportives. En ligne sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/dus/dusmedecinedusport/dupromotionsportetsante2011/DU-NS-GP-Depense%20energetique-mars2010pdf.pdf> - Dernière consultation le 19 octobre 2019.
- [3] : Kamina P. Système musculaire, Anatomie clinique : Tome 1, anatomie générale, membres. 4ème éd. Paris : Maloine, 2012 : p 47-62.
- [4] : Patrick Baqué. Manuel pratique d'anatomie. Paris : Ellipses, 2008. Anatomie générale de l'appareil locomoteur : p 16.
- [5] : Marieb E. Muscles et tissu musculaire. In : Anatomie et physiologie humaine. 2ème éd. Saint-Laurent : De Boeck Université, 1993 : p 248-284.
- [6] : Marieb E, Hoehn K. Tissu musculaire : caractéristiques générales. In : Anatomie et physiologie humaines. 4ème éd. Saint-Laurent : Edition du Renouveau Pédagogique Inc., 2010 : p 315-367.
- [7] : Flandrois R, Monod H. Aspects mécaniques, thermiques et électriques de la contraction musculaire. In : Physiologie du sport : bases physiologiques des activités physiques et sportives. 4ème éd. Paris : Masson, 2000 : p 80-104.
- [8] : Doutreloux J. La fonction musculaire, Physiologie et biologie du sport. 2ème éd. Paris : Vigot, 2013 : p 215-217.
- [9] : Katch F, Katch V, Mc Ardle W. Muscle du squelette : structure et fonction. Physiologie de l'activité physique : énergie, nutrition et performance. 4ème éd. Paris : Maloine / Edisem, 2001 : p 293-313.
- [10] : Dr. Chantal Kohler, Collège universitaire et hospitalier des Histologistes, Embryologistes, Cytologistes et Cytogénéticiens (CHEC) - Le tissu musculaire, structure moléculaire. [En ligne] 2010 - 2011. Dernière consultation le 29 octobre 2019. <http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/poly-histologie-et-embryologie-medicales.pdf>
- [11] : Costill D et Wilmore J. (2006) Le fonctionnement musculaire. Physiologie du sport et de l'exercice : adaptations physiologiques à l'exercice physique. 3ème éd. Bruxelles : De Boeck, 2006 : p 27-47.
- [12] : Fox E, Mathews D. Structure du muscle squelettique. In : Bases physiologiques de l'activité physique. Paris : Vigot, 1984 : p 55-60.
- [13] : Mercier J, Berger P, Lacampagne A. Muscle squelettique et activité physique. In : Guenard H. Physiologie Humaine. Rueil Malmaison, Pradel 2009 : p 17 – 34
- [14] : O. Pourquie. (2001) Vertebrate somitogenesis. Annu Rev Cell Dev Biol 2001 ; 17 : p 311-350.
- [15] : AE. Brent et CJ. Tabin. (2002) Developmental regulation of somite derivatives : muscle, cartilage and tendon. Curr Opin Genet Dev 2002 ; 12 : p 548–557.

- [16] : S. Tajbakhsh et M. Buckingham. (2000) The birth of muscle progenitor cells in the mouse: spatiotemporal considerations. *Curr Top Dev Biol* 2000 ; 48 : p 225-268.
- [17] : ME. Pownall, MK. Gustafsson et CP. Emerson. (2002) Myogenic regulatory factors and the specification of muscle progenitors in vertebrate embryos. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2002 ; 18 : p 747-783.
- [18] : S. Biressi, E. Tagliafico, G. Lamorte et al. (2007) Intrinsic phenotypic diversity of embryonic and fetal myoblasts is revealed by genome-wide gene expression analysis on purified cells. *Dev Biol.* 2007 Apr 15 ; 304(2) : p 633-651.
- [19] : R. Balling, A. Neubüser et B. Christ. (1996) Pax genes and sclerotome development. *Semin Cell Dev Biol* 1996 ; 7 : p 129-136.
- [20] : G. Cossu, S. Tajbakhsh, M. Buckingham et al. (1996). How is myogenesis initiated in the embryo? *Trends in genetics : TIG* 12 : p 218-223.
- [21] : M. Buckingham, L. Bajard, T. Chang et al. (2003). The formation of skeletal muscle: from somite to limb. *J Anat* 202 : p 59-68.
- [22] : T. Sadler et J. Langman. (2018) *Embryologie médicale : 9e édition française / 13e édition américaine. Partie 1 - Embryologie Générale. Chapitre 6 – de la 3ème à la 8ème Semaine (période embryonnaire – organogenèse). Pradel - John Libbey Eurotext, 2018 : p 85 – 112*
- [23] : B. Christ, R. Huang et M. Scaal. (2007). Amniote somite derivatives. *Dev Dyn.* 236 : p 2382-2396.
- [24] : S. Tajbakhsh, D. Rocancourt et M. Buckingham. (1996) Muscle progenitor cells failing to respond to positional cues adopt non-myogenic fates in myf-5 null mice. *Nature* 384 : p 266–270.
- [25] : H. Weintraub, R. Davis, S. Tapscott et al. (1991) The myoD gene : nodal point during specification of the muscle cell lineage. *Science* 1991 ; 251 : 761-766.
- [26] : MJ. Wakelam. (1985) The fusion of myoblasts. *Biochem J.* 1985 May 15 ; 228(1) : p 1–12.
- [27] : ME. Pownall, MK. Gustafsson et CP. Jr Emerson (2002) Myogenic regulatory factors and the specification of muscle progenitors in vertebrate embryos. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 18 : p 747-783.
- [28] : S. Tajbakhsh. (2005) Skeletal muscle stem and progenitor cells: reconciling genetics and lineage. *Exp Cell Res.* 2005 Jun 10 ; 306(2) : p 364-372.
- [29] : AM. Kelly et SI. Zacks. (1969) The histogenesis of rat intercostal muscle. *J. Cell Biol ;* 42 : p 135–153.
- [30] : M. Ontell, D. Bourke et D. Hughes. (1988) Cytoarchitecture of the fetal murine soleus muscle. *The American journal of anatomy ;* 181 : p 267-278.
- [31] : PM. Wigmore et GF. Dunliso. (1998) The generation of fiber diversity during myogenesis. *The International journal of developmental biology ;* 42 : p 117-125.
- [32] : MJ. Duxson, Y. Usson et AJ. Harris. (1989) The origin of secondary myotubes in mammalian skeletal muscles: ultrastructural studies. *Development ;* 107 : p 743–750.
- [33] : F. Hernandez-Torres, L. Rodríguez-Outeiriño, D. Franco et al. (2017) Pitx2 in Embryonic and Adult Myogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2017 May 1 ; 5 : p 46.
- [34] : A. Mauro. (1961) Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol ;* 9 : p 493-495.
- [35] : TJ. Hawke et DJ. Garry. (2001) Myogenic satellite cells: physiology to molecular

biology. *Journal of Applied Physiology* ; 91(2) : p 534–551.

[36] : F. Relaix et S. Peter Zammit. (2012) Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage. *Development*. 2012 Aug ; 139(16) : p 2845-2856

[37] : J. Dhawan et TA. Rando. (2005) Stem cells in postnatal myogenesis: molecular mechanisms of satellite cell quiescence, activation and replenishment. *Trends Cell Biol*. 2005 Dec ; 15(12) : p 666-673.

[38] : Shihuan Kuang, Kazuki Kuroda, Fabien Le Grand et al. (2007) Asymmetric Self-Renewal and Commitment of Satellite Stem Cells in Muscle. Volume 129, Issue 5 ; 1 June 2007 : p 999-1010.

[39] : Peter S. Zammit. All muscle satellite cells are equal, but are some more equal than others?. *Journal of Cell Science* 121 : p 2975-2982.

[40] : E. Fuchs, T. Tumber, G. Guasch. (2004) Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. *Cell* ; 116 (2004) : p 769-778.

[41] : MJ. Conboy, AO. Karasov, TA. Rando. (2007) High incidence of non-random template strand segregation and asymmetric fate determination in dividing stem cells and their progeny. *PLoS Biol* 5 : p 102.

[42] : B. Chazaud, M. Brigitte, H. Yacoub-Youssef et al. (2009) Dual and beneficial roles of macrophages during skeletal muscle regeneration. *Exerc Sport Sci Rev* 37 : p 18–22.

[43] : A. Malerba, L. Vitiello, D. Segat et al. (2009) Selection of multipotent cells and enhanced muscle reconstruction by myogenic macrophage-secreted factors. *Exp Cell Res* 315 : p 915–927.

[44] : RW. Ten Broek, S. Grefte et JW. Von den Hoff. (2010) Regulatory factors and cell populations involved in skeletal muscle regeneration. *Journal of Cellular Physiology*, 2010 Jul ; 224(1) : p 7-16.

[45] : H. Yin, F. Price et MA. Rudnicki. (2013) Satellite cells and the muscle stem cell niche. *Physiol. Rev.* 93 : p 23–67.

[46] : C. Gitiaux, M. De Antonio, J. Aouizerate et al. (2016) Vasculopathy-related clinical and pathological features are associated with severe juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 55 : p 470–479.

[47] : C. Latroche, M. Weiss-Gayet, L Muller et al. (2017) Coupling between Myogenesis and Angiogenesis during Skeletal Muscle Regeneration Is Stimulated by Restorative Macrophages. *Stem Cell Reports* ; 9(6) : p 2018–2033.

[48] : Shinji Ishimoto, Ikuo Goto, Michiya Ohta et al. (1983) A quantitative study of the muscle satellite cells in various neuromuscular disorders. *Journal of the Neurological Sciences*. Volume 62, Issues 1–3 ; December 1983 : p 303-314.

[49] : F. Maier, A. Bornemann (1999) Comparison of the muscle fiber diameter and satellite cell frequency in human muscle biopsies. *Muscle Nerve*. 1999 May ; 22(5) : p 578-583.

[50] : A. Bornemann, F. Maier et R. Kuschel. (1999) Satellite cells as players and targets in normal and diseased muscle. *Neuropediatrics*. 1999 Aug ; 30(4) : p 167-175.

[51] : A. Sacco, F. Mourkioti, R. Tran et al. Short telomeres and stem cell exhaustion model Duchenne muscular dystrophy in mdx/mTR mice. *Cell* 2010 ; 143 : p 1059–1071.

[52] : NA. Dumont, YX. Wang, J. von Maltzahn et al. (2015) Dystrophin expression in muscle stem cells regulates their polarity and asymmetric division. *Nat Med* 2015 ; 21 : p 1455–1463.

- [53] : NA. Dumont et MA. Rudnicki. (2016) Targeting muscle stem cell intrinsic defects to treat Duchenne muscular dystrophy. *Npj Regen Med* 2016 ; 1 : 16006.
- [54] : E. Marieb et K. Hoehn. (2010) L'organisation du corps humain : la chimie prend vie : Anatomie et physiologie humaines. 4ème éd. Saint-Laurent : Edition du Renouveau Pédagogique Inc. ; 2010 : p 27-70.
- [55] : A. Raisonnier. Médecine Sorbonne Université. Respiration Mitochondriale. En ligne sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/RMbioch/POLY.TDM.html>. Dernière consultation le 4 novembre 2019.
- [56] : Institut de myologie. Utilisation et synthèse de l'ATP. En ligne sur <https://www.institut-myologie.org/enseignement/connaissances-sur-le-muscle/mecanismes-de-la-contraction/utilisation-et-synthese-de-latp/>. Dernière consultation le 5 novembre 2019.
- [57] : M. Simon - Métabolisme des glucides. En ligne sur <https://www.cours-pharmacie.com/biochimie/metabolisme-des-glucides.html>. Dernière consultation le 5 novembre 2019
- [58] : A. Raisonnier. Médecine Sorbonne Université. Oxydation cellulaire. En ligne sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/OCbioch/index.html>. Dernière consultation le 5 novembre 2019.
- [59] : D. Costill, J. Wilmore. (2006) Le métabolisme, l'énergie et les sources énergétiques. In : *Physiologie du sport et de l'exercice : adaptations physiologiques à l'exercice physique*. 3ème éd. Bruxelles : De Boeck, 2006, p 101-135.
- [60] : K. Moses, J. Banks, P. Nava et al. (2015) *Le grand manuel illustré d'anatomie générale et Clinique*. Issy-Les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2015 : 656.
- [61] : AE. Emery. (1991) Population frequencies of inherited neuromuscular diseases, a world survey. *Neuromuscul Disord*. 1991 ; 1(1) : p 19-29.
- [62] : JC. Deenen, CG. Horlings, JJ. Verschuuren et al. (2015) The Epidemiology of Neuromuscular Disorders : A Comprehensive Overview of the Literature. *J Neuromuscul Dis*. 2015 ; 2(1) : p 73-85.
- [63] : P. Laforêt, B. Eymard et D. Orlikowski. (2008) Principales maladies neuromusculaires et leur Sémiologie. *Journal Europeen des Urgences*. 2008 Volume 21, n° 3 : p 89-93
- [64] : Tuy Nga Brignol et J. Andoni Urtizbera (2017) Principales maladies neuromusculaires. AFM-Téléthon. *Savoir et comprendre*. 8ème édition. 11/2017.
- [65] : Faraz Tariq Farooq, Martin Holcik et Alex MacKenzie. (2013) Spinal Muscular Atrophy: Classification, Diagnosis, Background, Molecular Mechanism and Development of Therapeutics. *Neurodegenerative Diseases*, Uday Kishore, IntechOpen. En ligne sur : <https://www.intechopen.com/books/neurodegenerative-diseases/spinal-muscular-atrophy-classification-diagnosis-background-molecular-mechanism-and-development-of-t>. Dernière consultation le : 13 janvier 2020.
- [66] : B. Eymard, T. Stojkovic, D. Sternberg et al. (2013) Congenital myasthenic syndromes: difficulties in the diagnosis, course and prognosis, and therapy - The French national Congenital Myasthenic Syndrome network experience. *Revue Neurologique*, Volume 169, n° S1 p 45-55
- [67] : V. JUEL et JM. Massey. (2007) Myasthénie auto-immune. Orphanet. Consultable en ligne sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=589](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=589). Dernière mise à jour : Nov 2007. Dernière consultation : 3 janvier 2020-01-10.

- [68] : M. Titulaer. (2013) Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. Orphanet. Consultable en ligne sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=43393&lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=43393&lng=FR). Dernière mise à jour : novembre 2013. Dernière consultation : 3 janvier 2020.
- [69] : MA. Tarnopolsky. (2016) Metabolic Myopathies. Continuum (Minneapolis Minn). 2016 Dec ; 22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders) : p 1829-1851.
- [70] : F. Rivier, M. Mercier, G. Hugon et al. (2010). Dystrophies musculaires congénitales. EMC – Neurologie ; 7(4) : p 1–16.
- [71] : Norma Beatriz Romero. (2018) La recherche dans les myopathies congénitales. AFM-Téléthon. Savoir et Comprendre. Consultable en ligne sur : [https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/zr\\_myopathies\\_congenitales/index.html#page-1](https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/zr_myopathies_congenitales/index.html#page-1). Dernière consultation le 1 janvier 2020.
- [72] : D. Fialho, RC. Griggs et E. Matthews. (2018) Periodic paralysis. Handb Clin Neurol. 2018 ; 148 : p 505-520.
- [73] : S. Vicart. (2011) Myotonies non dystrophiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-179-A-10.
- [74] : R. Chakour, A. Leimgruber, PA. Bart et al. (2009) Stratégies thérapeutiques dans les myopathies inflammatoires. Rev Med Suisse 2009 ; 5 : p 812-818.
- [75] : O. Guemara, I. Lazarou et PA. Guerne. (2017) Myopathies médicamenteuses. Rev Med Suisse 2017 ; 13 : p 1013-1017.
- [76] : J. Hamel et R. Tawil. (2018) Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy: Update on Pathogenesis and Future Treatments. Neurotherapeutics, 15 (4) : p 863-871. Oct 2018.
- [77] : Rabi Tawil, John T. Kissel, Chad Heatwole et al. (2015) Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neurology. 2015 Jul 28; 85(4) : p 357–364.
- [78] : KR. Wagner. (2019) Facioscapulohumeral Muscular Dystrophies. Continuum (Minneapolis Minn) ; Muscle and neuromuscular junction disorders : p 1662 – 1691.
- [79] : MK. Preston, R. Tawil, LH. Wang. (2020) Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. 1999 Mar 8 [Updated 2020 Feb 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle ; 1993-2020. Consultable sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1443/>. Dernière consultation le 20 février 2020.
- [80] : FH. Tyler et FE. Stephens (1950) Studies in disorders of muscle. II. Clinical manifestations and inheritance of facioscapulohumeral dystrophy in a large family. Ann. Intern. Med ; 32 (4) : p 640-660.
- [81] : PHYMEDEXP – Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles. Université de Montpellier. Historique sur la dystrophie FSH. En ligne sur : <https://u1046.edu.umontpellier.fr/163-2/abrege-des-proteines-musculaires/la-dystrophie-fsh/> Dernière consultation le : 29 novembre 2019.
- [82] : C. Desnuelle. (2014) Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale. Orphanet. Consultable en ligne sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=269](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=269). Dernière mise à jour : avril 2014.
- [83] : Observatoire français DMFSH – La DMFSH – Quelques chiffres. Consultable en ligne sur : <https://fshd.fr/ladmfs/>. Dernière consultation le 22 novembre 2019.
- [84] : JC. Deenen, H. Arnts, SM. Van der Maarel et al. (2014) Population-based incidence and



prevalence of facioscapulohumeral dystrophy. *Neurology*. 2014 Sep 16 ; 83(12) : p 1056-1059.

[85] : Meena Upadhyaya, Mansoor Sarfarazi, Peter W Lunt et al. (1989) A genetic linkage study of facioscapulohumeral (Landouzy-Dejerine) disease with 24 polymorphic DNA probes. *Journal of Medical Genetics* 1989 ; 26 : p 490-493.

[86] : Mansoor Sarfarazi, Meena Upadhyaya, George Padberg et al. (1989) An exclusion map for facioscapulohumeral (Landouzy-Dejerine) disease. *Journal of Medical Genetics* 1989 ; 26 : p 481-484.

[87] : SJ. Jacobsen, ES. Diala, BV. Dorsey et al. (1990) A Clinically Homogeneous Group of Families with Facioscapulohumeral (Landouzy-Dejerine) Muscular Dystrophy : Linkage Analysis of Six Autosomes. *Am. J. Hum. Genet* ; 47 : p 376-388, 1990.

[88] : C. Wijmenga, RR. Frants, OF. Brouwer et al. (1990). Location of facioscapulohumeral muscular dystrophy gene on chromosome 4. *Lancet* 336 : p 651–653.

[89] : C. Wijmenga, GW. Padberg, P. Moerer et al. (1991). Mapping of facioscapulohumeral muscular dystrophy gene to chromosome 4q35-qter by multipoint linkage analysis and in situ hybridization. *Genomics* 9 : p 570–575.

[90] : C. Wijmenga, RR. Frants, JE. Hewitt et al. (1993) Molecular genetics of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 1993 Sep-Nov ; 3(5-6) : p 487-491.

[91] : M. Upadhyaya, P. Lunt, M. Sarfarazi et al. (1992). The mapping of chromosome 4q markers in relation to facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *Am J Hum Genet* 51 : p 404–410.

[92] : JC. van Deutekom, C. Wijmenga, EA. van Tienhoven et al. (1993) FSHD associated DNA rearrangements are due to deletions of integral copies of a 3.2 kb tandemly repeated unit. *Hum. Mol. Genet* ; 2 : p 2037 – 2042.

[93] : PW. Lunt, PE. Jardine, MC. Koc et al. Correlation between fragment size at D4F104S1 and age at onset or at wheelchair use, with a possible generational effect, accounts for much phenotypic variation in 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *Hum. Mol. Genet* ; 4 : p 951-958.

[94] : JE. Hewitt, R. Lyle, LN. Clark et al. (1994). Analysis of the tandem repeat locus D4Z4 associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* ; 3 : p 1287–1295.

[95] : R. Tupler, A. Berardinelli, L. Barbierato L et al. (1996) Monosomy of distal 4q does not cause facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Med Genet* 1996 ; 33 : p 366-370.

[96] : MMO. Tonini, MR. Passos-Bueno, A. Cerqueira et al. (2004) Asymptomatic Carriers and Gender Differences in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD). *Neuromuscul Disord*. Jan 2004 ; 14 (1) : p 33-38.

[97] : Giulia Ricci, Isabella Scionti, Francesco Sera et al. (2013) Large Scale Genotype-Phenotype Analyses Indicate That Novel Prognostic Tools Are Required for Families With Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Brain*. Nov 2013 ; 136 (Pt 11) : p 3408-3417.

[98] : M. Wohlgemuth, RJ. Lemmers, EL. van der Kooi et al. (2003) Possible phenotypic dosage effect in patients compound heterozygous for FSHD-sized 4q35 alleles. *Neurology* ; 61 : p 909–913.

[99] : I. Scionti, F. Greco, G. Ricci et al. (2012). Large-scale population analysis challenges the current criteria for the molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am. J. Hum. Genet*. 90 : p 628– 635.

- [100] : E. Bakker, C. Wijmenga, RH. Vossen et al. (1995) The FSHD-linked locus D4F104S1 (p13E-11) on 4q35 has a homologue on 10qter. *Muscle Nerve Suppl.* 1995 ; 2 : p 39-44.
- [101] : G. Deidda, S. Cacurri, P. Grisanti et al. (1995). Physical mapping evidence for a duplicated region on chromosome 10qter showing high homology with the facioscapulohumeral muscular dystrophy locus on chromosome 4qter. *Eur. J. Hum. Genet.* EJHG 3 : p 155–167.
- [102] : RJ. Lemmers, PJ. van der Vliet, KJ. van der Gaag et al. (2010) Worldwide population analysis of the 4q and 10q subtelomeres identifies only four discrete interchromosomal sequence transfers in human evolution. *Am J Hum Genet.* 2010 Mar 12 ; 86(3) : p 364-377.
- [103] : S. Cacurri, N. Piazza, G. Deidda et al. (1998). Sequence Homology between 4qter and 10qter Loci Facilitates the Instability of Subtelomeric KpnI Repeat Units Implicated in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* ; 63 : p 181–190.
- [104] : SM. Van der Maarel, G. Deidda, RJ. Lemmers et al. (2000) De novo facioscapulohumeral muscular dystrophy : frequent somatic mosaicism, sex-dependent phenotype, and the role of mitotic transchromosomal repeat interaction between chromosomes 4 and 10. *Am J Hum Genet.* 2000 Jan ; 66(1) : p 26-35.
- [105] : M. Van Geel, MC. Dickson, AF. Beck et al. (2002). Genomic analysis of human chromosome 10q and 4q telomeres suggests a common origin. *Genomics* ; 79 : p 210–217.
- [106] : JC. De Greef, RJ. Lemmers, van Engelen BG et al. (2009) Common epigenetic changes of D4Z4 in contraction-dependent and contraction-independent FSHD. *Hum Mutat* 2009 ; 30 : p 1449 –1459.
- [107] : RJ. Lemmers, M. Wohlgemuth, KJ. van der Gaag et al. (2007). Specific sequence variations within the 4q35 region are associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 81(5) : p 884–894.
- [108] : RJ. Lemmers, P. de Kievit, L. Sandkuijl et al. (2002). Facioscapulohumeral muscular dystrophy is uniquely associated with one of the two variants of the 4q subtelomere. *Nat. Genet.* 32 : p 235–236
- [109] : JC. van Deutekom, E. Bakker, RJ. Lemmers et al. (1996) Evidence for subtelomeric exchange of 3.3 kb tandemly repeated units between chromosomes 4q35 and 10q26: implications for genetic counselling and etiology of FSHD1. *Hum Mol Genet.* 1996 Dec ; 5(12) : p 1997-2003.
- [110] : RJ. Lemmers, PG. Van Overveld, LA. Sandkuijl et al. (2004) Mechanism and timing of mitotic rearrangements in the subtelomeric D4Z4 repeat involved in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2004 Jul ; 75(1) : p 44-53.
- [111] : PG. van Overveld, RJ. Lemmers, G. Deidda et al. (2000) Interchromosomal repeat array interactions between chromosomes 4 and 10: a model for subtelomeric plasticity. *Hum Mol Genet.* 2000 Nov 22 ; 9(19) : p 2879-2884.
- [112] : M Zatz, S K Marie, M R Passos-Bueno et al. (1995) High proportion of new mutations and possible anticipation in Brazilian facioscapulohumeral muscular dystrophy families. *Am J Hum Genet.* 1995 Jan ; 56(1) : p 99–105.
- [113] : GW. Padberg, RR. Frants, OF. Brouwer et al. (1995) Facioscapulohumeral muscular dystrophy in the Dutch population. *Muscle Nerve Suppl.* 1995 ; 2 : p 81-84.
- [114] : Lunt PW. (1998) 44th ENMC International Workshop: Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy : Molecular Studies. July 19–21 1996, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul*

Disord 8 : p 126–130.

[115] : ML. van den Boogaard, RJ. Lemmers, J. Balog et al. (2016) Mutations in DNMT3B Modify Epigenetic Repression of the D4Z4 Repeat and the Penetrance of Facioscapulohumeral Dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2016 (Mai). *Am J Hum Genet.* 2016 May 5 ; 98(5) : p 1020-1029.

[116] : RJ. Lemmers, R. Tawil, LM. Petek et al. (2012) Digenic inheritance of an SMCHD1 mutation and an FSHD-permissive D4Z4 allele causes facioscapulohumeral muscular dystrophy type 2. *Nat Genet.* 2012 Dec ; 44(12) : p 1370-1374.

[117] : M. Larsen, S. Rost, N. El Hajj et al. (2015). Diagnostic approach for FSHD revisited: SMCHD1 mutations cause FSHD2 and act as modifiers of disease severity in FSHD1. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* ; 23 : p 808– 816.

[118] : JC. De Greef, RJ. Lemmers, P. Camano et al. (2010) Clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy 2. *Neurology* 75 : p 1548–1554.

[119] : S. Sacconi, RJ. Lemmers, J. Balog et al. (2013) The FSHD2 gene SMCHD1 is a modifier of disease severity in families affected by FSHD1. *Am. J. Hum. Genet.* 93 : p 744–751.

[120] : Padberg G. (1982) Facioscapulohumeral disease [Doctoral Thesis] : Leiden University

[121] : PW. Lunt, DA. Compston, PS. Harper. Estimation of age dependent penetrance in facioscapulohumeral muscular dystrophy by minimizing ascertainment bias. *J Med Genet* 1989 ; 26 : p 755–760.

[122] : Goto K, Nishino I et Hayashi YK. (2004) Very low penetrance in 85 Japanese families with facioscapulohumeral muscular dystrophy 1A. *J Med Genet.* 2004 ; 41 : e12.

[123] : P. Sakellariou, K. Kekou, H. Fryssira et al. (2012) Mutation spectrum and phenotypic manifestation in FSHD Greek patients. *Neuromuscul Disord* 2012 ; 22 : p 339–349.

[124] : E. Salort-Campana, K. Nguyen, R. Bernard et al. (2015)

Low penetrance in facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1 with large pathological D4Z4 alleles: a cross-sectional multicenter study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Jan 21 ; 10 : 2.

[125] : M. Wohlgemuth, RJ. Lemmers, M. Jonker et al. (2018) A family-based study into penetrance in facio scapulo humeral muscular dystrophy type 1. *Neurology.* 2018 Jul 31 ; 91 (5) : p 444-454.

[126] : RJ. Lemmers, PJ. van der Vliet, R. Klooster et al. (2010) A unifying genetic model for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Science.* 2010 Sep 24 ; 329 (5999) : p 1650-1653.

[127] : RJ. Lemmers, PJ. van der Vliet, J. Balog et al. (2018) Deep characterization of a common D4Z4 variant identifies biallelic DUX4 expression as a modifier for disease penetrance in FSHD2. *Eur J Hum Genet.* 2018 Jan ; 26(1) : p 94–106.

[128] : RJ. Lemmers, JJ. Goeman, PJ. van der Vliet et al. (2015) Inter-individual differences in CpG methylation at D4Z4 correlate with clinical variability in FSHD1 and FSHD2. *Hum Mol Genet.* 2015 ; 24 : p 659–669.

[129] : E. Ricci, G. Galluzzi, G. Deidda et al. Progress in the molecular diagnosis of Facioscapulohumeral muscular dystrophy and correlation between the number of KpnI repeats at the 4q35 locus and clinical phenotypes. *Ann Neurol* 1999 ; 45 : p 751–757.

[130] : JD. Robin, AT. Ludlow, K. Batten et al. (2015). SORBS2 transcription is activated by

telomere position effect-over long distance upon telomere shortening in muscle cells from patients with facioscapulohumeral dystrophy. *Genome Res.* 25 : p 1781–1790.

[131] : M. Zatz, SK. Marie, A. Cerqueira et al (1998) The facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD1) affects males more severely and more frequently than females. *Am J Med Genet* 1998 ; 77 : p 155–161.

[132] : E. Teveroni, M. Pellegrino, S. Sacconi et al. (2017) Estrogens enhance myoblast differentiation in facioscapulohumeral muscular dystrophy by antagonizing DUX4 activity. *J Clin Invest.* 2017 Apr 3 ; 127(4) : p 1531-1545.

[133] : JC. de Greef, RJ. Lemmers, BG. van Engelen et al. (2009) Common epigenetic changes of D4Z4 in contraction-dependent and contraction-independent FSHD. *Hum Mutat.* 2009 Oct ; 30(10) : p 1449-1459.

[134] : PG. van Overveld, RJ. Lemmers, LA. Sandkuijl et al. (2003) Hypomethylation of D4Z4 in 4q-linked and non-4q-linked facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Nat Genet.* 2003 Dec ; 35(4) : p 315-317

[135] : PG. van Overveld, L. Enthoven, E. Ricci et al. (2005) Variable hypomethylation of D4Z4 in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2005 Oct ; 58(4) : p 569-576

[136] : JW. Shay & WE. Wright. (2011) Role of telomeres and telomerase in cancer. *Semin. Cancer Biol.* 21 : p 349–353.

[137] : J. Robin, A. Ludlow et K. Batten et al. (2014) Telomere position effect : regulation of gene expression with progressive telomere shortening over long distances. *Genes Dev.* 2014 Nov 15. 28(22) : p 2464-2476.

[138] : S. Decary, CB. Hamida, V. Mouly Barbet, et al. (2000) Shorter telomeres in dystrophic muscle consistent with extensive regeneration in young children. *Neuromuscul. Disord. NMD* 10 : p 113–120.

[139] : Guido Stadler, Fedik Rahimov, Oliver D King et al. (2013) Telomere position effect regulates DUX4 in human facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Nat Struct Mol Biol* 20 : p 671–678.

[140] : SR. Bhaumik, E. Smith et A. Shilatifard (2007) Covalent modifications of histones during development and disease pathogenesis. *Nat Struct Mol Biol.* 2007 Nov ; 14(11) : p 1008-1016.

[141] : A. Bannister et T. Kouzarides (2011) Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res* 21 : p 381–395.

[142] : W. Zeng, JC. de Greef, YY. Chen et al. (2009) Specific loss of histone H3 lysine 9 trimethylation and HP1 $\gamma$ /cohesin binding at D4Z4 repeats is associated with facioscapulohumeral dystrophy (FSHD). *PLoS Genet.* 2009 Jul; 5(7) : e1000559.

[143] : W. Zeng, YY. Chen, DA. Newkirk et al. (2014) Genetic and epigenetic characteristics of FSHD-associated 4q and 10q D4Z4 that are distinct from non-4q/10q D4Z4 homologs. *Hum Mutat.* 2014 Aug ; 35(8) : p 998-1010

[144] : J. Balog, PE. Thijssen, JC. de Greef et al. (2012) Correlation analysis of clinical parameters with epigenetic modifications in the DUX4 promoter in FSHD. *Epigenetics.* 2012 Jun 1 ; 7(6) : p 579-584.

[145] : M. Lachner, D. O'Carroll, S. Rea et al. (2001) Methylation of histone H3 lysine 9 creates a binding site for HP1 proteins. *Nature.* 2001 Mar 1 ; 410(6824) : p 116-120.

- [146] : LN. Geng, Z. Yao, S. Snider et al. (2012) DUX4 activates germline genes, retroelements, and immune mediators : implications for facioscapulohumeral dystrophy. *Dev. Cell*, 22 : p 38-51.
- [147] : OM. Gannon, L. Merida de Long, NA. Saunders. (2016) DUX4 Is Derepressed in Late-Differentiating Keratinocytes in Conjunction with Loss of H3K9me3 Epigenetic Repression. *J Invest Dermatol*. 2016 ; 136(6) : p 1299–1302.
- [148] : PG. Hendrickson, JA. Dorais, EJ. Grow et al. (2017) Conserved roles of mouse DUX and human DUX4 in activating cleavage-stage genes and MERVL/HERVL retrotransposons. *Nat Genet* 49 : p 925–934.
- [149] : Mitsuhashi H, Ishimaru S, Homma S et al. (2018) Functional domains of the FSHD-associated DUX4 protein. *Biol Open*. 2018 Apr 26;7(4).
- [150] : Dixit M, Anseau E, Tassin A et al. (2007) DUX4, a candidate gene of facioscapulohumeral muscular dystrophy, encodes a transcriptional activator of PITX1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104 : p 18157-18162.
- [151] : Choi SH, Gearhart MD, Cui Z et al. (2016) DUX4 recruits p300/CBP through its C-terminus and induces global H3K27 acetylation changes. *Nucleic Acids Res*. 44:5161-5173.
- [152] : Snider L, Geng LN, Lemmers RJLF, et al. Facioscapulohumeral dystrophy: incomplete suppression of a retrotransposed gene. *PLoS Genet*. 2010; 6: e1001181.
- [153] : Jennifer CJ Chen, Oliver D King, Yuanfan Zhang et al. (2016) Morpholino-mediated Knockdown of DUX4 Toward Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Therapeutics. *Mol Ther*. 2016 Aug; 24(8): p 1405–1411.
- [154] : JK. Lee, D. Bosnakovski, EA. Toso et al. (2018) Crystal Structure of the Double Homeodomain of DUX4 in Complex with DNA. *Cell Rep* ; 25 : p 2955-2962.
- [155] : Sachchida N. Pandey, Jennifer Cabotage, Rongye Shi et al. (2012) Conditional over-expression of PITX1 causes skeletal muscle dystrophy in mice. *Biol Open*. 2012 Jul 15; 1(7) : p 629–639.
- [156] : Yamaguchi T, Miki Y, Yoshida K. (2010) The c-Abl tyrosine kinase stabilizes Pitx1 in the apoptotic response to DNA damage. *Apoptosis*. 2010 Aug ; 15(8) : p 927-935.
- [157] : Rickard AM, Petek LM. and Miller, D.G. (2015). Endogenous DUX4 expression in FSHD myotubes is sufficient to cause cell death and disrupts RNA splicing and cell migration pathways. *Hum. Mol. Genet*. 24 : p 5901–5914.
- [158] : Yao Z, Snider L, Balog J et al. (2014). DUX4-induced gene expression is the major molecular signature in FSHD skeletal muscle. *Hum. Mol. Genet*. 2014 Oct 15 ; 23(20) : p 5342-5352.
- [159] : Tassin A, Laoudj-Chenivesse D, Vanderplanck C, et al. (2013) DUX4 expression in FSHD muscle cells: how could such a rare protein cause a myopathy?. *J Cell Mol Med*. 2013 ; 17(1) : p 76–89.
- [160] : TI. Jones, JC. Chen, F. Rahimov et al. (2012) Facioscapulohumeral muscular dystrophy family studies of DUX4 expression: evidence for disease modifiers and a quantitative model of pathogenesis. *Hum Mol Genet*. 2012 Oct 15 ; 21(20) : p 4419–4430.
- [161] : Linda N. Geng, Ashlee E. Tyler et Stephen J. Tapscott. (2011) Immunodetection of Human Double Homeobox 4 Hybridoma (Larchmt). 2011 Apr; 30(2) : p 125–130.
- [162] : Himeda CL, Jones TI, Virbasius CM et al. (2018) Identification of Epigenetic Regulators of DUX4-fl for Targeted Therapy of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Mol*

Ther. 2018 Jul 5 ; 26(7) : p 1797-1807

[163] : Bosnakovski D, Gearhart MD, Toso EA et al. (2018). Low level DUX4 expression disrupts myogenesis through deregulation of myogenic gene expression. *Scientific Reports*, 8(1) : 16957.

[164] : Bosnakovski D, Lamb S et Simsek T, et al. (2008a) DUX4c, an FSHD candidate gene, interferes with myogenic regulators and abolishes myoblast differentiation. *Exp. Neurol* ; 214 : p 87-96.

[165] : Bosnakovski D, Toso EA, Hartweck LM et al. (2017) The DUX4 homeodomains mediate inhibition of myogenesis and are functionally exchangeable with the Pax7 homeodomain. *J. Cell Sci* ; 130 : p 3685-3697.

[166] : Kowaljow V, Marcowycz A, Anseau E et al. (2007) The DUX4 gene at the FSHD1A locus encodes a pro-apoptotic protein. *Neuromusc Disord*. 2007 ; 17 : p 611–623.

[167] : Bosnakovski D, Xu Z, Gang EJ, et al. (2008) An isogenetic myoblast expression screen identifies DUX4-mediated FSHD-associated molecular pathologies. *EMBO J*. 2008 ; 27(20) : p 2766–2779.

[168] : Wallace LM, Garwick SE, Mei W et al. (2011) DUX4, a candidate gene for facioscapulohumeral muscular dystrophy, causes p53-dependent myopathy in vivo. *Ann Neurol*. 2011 Mar ; 69(3) : p 540-552.

[169] : Vanderplanck C, Anseau E, Charron S et al. (2011). The FSHD atrophic myotube phenotype is caused by DUX4 expression. *PLoS ONE* 6, e26820.

[170] : Mitsuhashi H, Mitsuhashi S, Lynn-Jones T, Kawahara G, Kunkel LM. Expression of DUX4 in zebrafish development recapitulates facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Hum Mol Genet*. 2013 Feb 1 ; 22(3): p 568–77.

[171] : Darko Bosnakovski, Micah D. Gearhart, Erik A. Toso et al. (2017) p53-independent DUX4 pathology in cell and animal models of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Dis Model Mech*. 2017 Oct 1; 10(10): p 1211–1216.

[172] : McMahon S.B (2014) MYC and the control of apoptosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med* 4. a014407.

[173] : Shadle SC, Zhong JW, Campbell AE(2017) DUX4-induced dsRNA and MYC mRNA stabilization activate apoptotic pathways in human cell models of facioscapulohumeral dystrophy. *PLoS Genet*. 2017 ; 13(3) : e1006658.

[174] : A. Turki, M. Hayot, G. Carnac et al. (2012) Functional muscle impairment in facioscapulohumeral muscular dystrophy is correlated with oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Biol Med*. 2012 Sep 1 ; 53(5) : p 1068-1079.

[175] : Qing Feng, Lauren Snider, Sujatha Jagannathan et al. (2015) A Feedback Loop Between Nonsense-Mediated Decay and the Retrogene DUX4 in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Elife*. 2015 ; 4 : e04996.

[176] : ST. Winokur, YW. Chen, PS. Masny et al. (2003) Expression profiling of FSHD muscle supports a defect in specific stages of myogenic differentiation. *Hum Mol Genet* 12 : p 2895–2907

[177] : P. Dmitriev, Y. Bou Saada, C. Dib et al. (2016) DUX4-induced constitutive DNA damage and oxidative stress contribute to aberrant differentiation of myoblasts from FSHD patients. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016 ; 99 : p 244–258.

[178] : B. Celegato, D. Capitanio, M. Pescatori et al. (2006) Parallel protein and transcript

profiles of FSHD patient muscles correlate to the D4Z4 arrangement and reveal a common impairment of slow to fast fibre differentiation and a general deregulation of MyoD-dependent genes. *Proteomics* 6 : p 5303–5321.

[179] : AM. DeSimone, J. Leszyk, K. Wagner et al. (2019) Identification of the hyaluronic acid pathway as a therapeutic target for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Sci Adv.* 2019 Dec 11; 5(12) : eaaw7099.

[180] : N. Broucqsault, J. Morere, MC. Gaillard et al. (2013) Dysregulation of 4q35- and muscle-specific genes in fetuses with a short D4Z4 array linked to facio-scapulo-humeral dystrophy. *Hum Mol Genet.* 2013 Oct 15 ; 22(20) : p 4206-4214.

[181] : K. Tsumagari, SC. Chang, M. Lacey et al. (2011). Gene expression during normal and FSHD myogenesis. *BMC Med. Genomics* 4, 67.

[182] : JCT. van Deutekom, RJLF. Lemmers, PK. Grewal et al. (1996) Identification of the First Gene ( FRG1 ) from the FSHD Region on Human Chromosome 4q35. *Human Molecular Genetics*, Volume 5, Issue 5, May 1996 : p 581–590

[183] : AK. Hansda, A. Tiwari et M. Dixit. (2017). Current status and future prospect of FSHD region gene 1. *Journal of Biosciences* ; 42(2) : p 345–353.

[184] : PS. Masny, OY. Chan, JC. de Greef et al. (2010) Analysis of allele-specific RNA transcription in FSHD by RNA-DNA FISH in single myonuclei. *Eur J Hum Genet.* 2010 Apr ; 18(4) : p 448-456.

[185] : RJ. Osborne, S. Welle, SL. Venance et al. (2007) Expression profile of FSHD supports a link between retinal vasculopathy and muscular dystrophy. *Neurology* ; 68 : p 569–577.

[186] : D. Gabellini, MR. Green et R. Tupler. (2002). Inappropriate gene activation in FSHD: a repressor complex binds a chromosomal repeat deleted in dystrophic muscle. *Cell* 110 : p 339–348.

[187] : T. Rijkers, G. Deidda, S. van Koningsbruggen et al. (2004) FRG2, an FSHD candidate gene, is transcriptionally upregulated in differentiating primary myoblast cultures of FSHD patients. *J Med Genet* 2004 ; 41 : p 826–836.

[188] : RJ. Lemmers, M. Osborn, T. Haaf et al. (2003). D4F104S1 deletion in facioscapulohumeral muscular dystrophy: phenotype, size, and detection. *Neurology* ; 61 : p 178–183.

[189] : JV. Brower, N. Rodic, T. Seki et al. (2007). Evolutionarily Conserved Mammalian Adenine Nucleotide Translocase 4 Is Essential for Spermatogenesis. *Journal of Biological Chemistry* ; 282(40) : p 29658–29666.

[190] : J. Sharer. (2005). The adenine nucleotide translocase type 1 (ANT1): A new factor in mitochondrial disease. *IUBMB Life (International Union of Biochemistry and Molecular Biology: Life)*, 57(9) : p 607–614.

[191] : D. Laoudj-Chenivesse, G. Carnac, C. Bisbal et al. (2005) Increased levels of adenine nucleotide translocator 1 protein and response to oxidative stress are early events in facioscapulohumeral muscular dystrophy muscle. *J. Mol. Med.* 83 : p 216 – 224.

[192] : G. Jiang, F. Yang, PG. van Overveld et al (2003) Testing the position-effect variegation hypothesis for facioscapulohumeral muscular dystrophy by analysis of histone modification and gene expression in subtelomeric 4q. *Hum Mol Genet* 2003 ; 12 : p 2909–2921.

[193] : N. Caruso, B. Herberth, M. Bartoli et al. (2013) Deregulation of the protocadherin gene FAT1 alters muscle shapes : implications for the pathogenesis of facioscapulohumeral

dystrophy. PLoS Genet 2013 ; 9 : e1003550.

[194] : J. Dunne, AM. Hanby, R. Poulson R et al. (1995) Molecular cloning and tissue expression of FAT, the human homologue of the *Drosophila* fat gene that is located on chromosome 4q34-q35 and encodes a putative adhesion molecule. *Genomics*. 1995 Nov 20 ; 30(2) : p 207-223.

[195] : T. Tanoue et M. Takeichi. (2004) Mammalian Fat1 cadherin regulates actin dynamics and cell-cell contact. *J Cell Biol* 2004 ; 165 : p 517-28

[196] : MJ. Moeller, A. Soofi, GS. Braun et al. (2004) Protocadherin FAT1 binds Ena/VASP proteins and is necessary for actin dynamics and cell polarization. *EMBO J* 2004 ; 23 : p 3769-3779.

[197] : R. Hou, L. Liu, S. Anees et al. (2006) The Fat1 cadherin integrates vascular smooth muscle cell growth and migration signals. *J Cell Biol* 2006 ; 173 : p 417-429

[198] : V. Mariot, S. Roche, C. Hourdé et al. (2015) Correlation between low FAT1 expression and early affected muscle in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2015 ; 78 : p 387-400.

[199] : F. Puppo, E. Dionnet, MC. Gaillard et al. (2015) Identification of variants in the 4q35 gene FAT1 in patients with a facioscapulohumeral dystrophy-like phenotype. *Hum Mutat* 2015 ; 36: p 443-453.

[200] : CS. Chung et NE. Morton (1959) Discrimination of genetic entities in muscular dystrophy. *American Journal of Human Genetics*, 1959, 11 : p 339-359.

[201] : J. Urtizbera, I. Penisson-Besnier et N. Lévy. (2011). La dystrophie facio-scapulo-humérale. Consultable en ligne <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/DystrophieFSH-FRfrPub62v01.pdf>. Dernière consultation le : 12 janvier 2020.

[202] : C. Wijmenga, OF. Brouwer, GW. Padberg et R. Frants. (1992) Transmission of de novo mutation associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Lancet* 1992; 340 : p 985-986.

[203] : A. Nikolic, G. Ricci, F. Sera et al. (2016) Clinical expression of facioscapulohumeral muscular dystrophy in carriers of 1-3 D4Z4 reduced alleles: experience of the FSHD Italian National Registry. *BMJ Open*. 2016 Jan 5 ; 6(1) : e007798.

[204] : M. Upadhyaya, J. Maynard, M. Osborn et al. (1995) Germinal mosaicism in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *Muscle Nerve* 1995; 2 : p 45-49.

[205] : S. Pandya, WM. King et R. Tawil. (2007) Facioscapulohumeral dystrophy. *Phys Ther*. 2008 Jan ; 88(1) : p 105-113.

[206] : GI. Awerbuch, MA. Nigro et R. Wishnow. (1990). Beevor's sign and facioscapulohumeral dystrophy. *Arch. Neurol*. 47, p 1208-1209.

[207] : KM. Bushby, C. Pollitt, MA. Johnson et al. (1998) Muscle pain as a prominent feature of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): four illustrative case reports. *Neuromuscul Disord*. 1998 ; 8 : p 574-579.

[208] : RT. Abresch, GT. Carter, MP. Jensen et Kilmer DD. (2002) Assessment of pain and health-related quality of life in slowly progressive neuromuscular disease. *Am J Hosp Palliat Care*. 2002 ; 19 : p 39-48.

[209] : G. Morís, L. Wood, R. Fernández-Torrón et al. (2018) Chronic pain has a strong impact on quality of life in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2018 Mar ;



57(3) : p 380-387.

[210] : L. Padua, I. Aprile, R. Frusciante et al. (2009) Quality of life and pain in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2009 Aug ; 40(2) : p 200-205

[211] : JA. Urtizbera. (1997). Results of a French survey of individuals with FSHD. *FSH Watch Publ. FSH Soc. USA* p 37– 40.

[212] : MP. Jensen, AJ. Hoffman, BL. Stoelb et al. (2008) Chronic pain in persons with myotonic dystrophy and facioscapulohumeral dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 ; 89 : p 320–328.

[213] : JS. Kalkman, ML. Schillings, SP. van der Werf et al. (2005) Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 2005 ; 76, 10 : p 1406-1409.

[214] : Feryal Nauman, Muhammad Fawwad Ahmed Hussain et Ahmet Z. Burakgazi. (2019) The development of myasthenia gravis in a patient with facioscapulohumeral muscular dystrophy : case report and literature review. *Neurol Int*. 2019 Sep 18 ; 11(3) : p 8191.

[215] : Enrica Filippelli, Stefania Barone, Alfredo Granata et al. (2018) A case of facioscapulohumeral muscular dystrophy and myasthenia gravis with positivity of anti-Ach receptor antibody : a fortuitous association? *Neurol Sci*. 2019 Jan ; 40(1) : p 195-197

[216] : MA. Scully, KJ. Eichinger, CM. Donlin-Smith et al. (2014) Restrictive lung involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* ; 50 : p 739–743.

[217] : M. Wohlgemuth, EL. van der Kooi, RG. van Kesteren et al. (2004) Ventilatory support in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*. 2004 Jul 13 ; 63(1) : p 176-178.

[218] : A. Hazenberg, N. van Alfen, NBM. Voet et al. (2015) Facioscapulohumeral muscular dystrophy and respiratory failure; what about the diaphragm?. *Respir Med Case Rep*. 2015 ; 14 : p 37–39.

[219] : Abdallah Fayssoil, Tanya Stojkovic, Adam Ognja et al. (2019) Assessment of diaphragm motion using ultrasonography in a patient with facio-scapulo-humeral dystrophy. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan ; 98(4) : e13887

[220] : M. Wohlgemuth, CGC. Horlings, EL. van der Kooi et al. (2017) Respiratory function in facioscapulohumeral muscular dystrophy 1. *Neuromuscul Disord* 2017 Jun ; 27(6) : p 526-530

[221] : S. Moreira, L. Wood, D. Smith et al. (2017) Respiratory involvement in ambulant and non-ambulant patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol* ; 264 : p 1271-1280.

[222] : C. Henke, J. Spiesshoefer, HJ. Kabitz et al. (2019) Respiratory muscle weakness in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2019 Dec ; 60(6) : p 679-686

[223] : DB. Santos, G. Boussaid, T. Stojkovic et al. (2015). Respiratory muscle dysfunction in facioscapulohumeral muscular dystrophy." *Neuromuscul Disord* ; 25(8) : p 632-639.

[224] : F. Trucco, M. Pedemonte, C. Fiorillo et al. (2016) Respiratory pattern in a FSHD pediatric population. *Respir Med*. Oct ; 119 : p 78-80.

[225] : P. Laforêt, C. de Toma, B. Eymard B, et al. (1998) Cardiac involvement in genetically confirmed facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 1998 ; 51 : p 1454 –1456.

[226] : WG. Stevenson, JK. Perloff, JN. Weiss et TL. Anderson. (1990). Facioscapulohumeral muscular dystrophy: evidence for selective, genetic electrophysiologic cardiac involvement. *J. Am. Coll. Cardiol* ; 15 : p 292–299.

- [227] : J. Finsterer, C. Stöllberger et G. Meng. (2005) Cardiac involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Cardiology* 2005 ; 103 : p 81-83
- [228] : CP. Trevisan, E. Pastorello, M. Armani M et al. (2006) Facioscapulohumeral muscular dystrophy and occurrence of heart arrhythmia. *Eur Neurol.* 2006 ; 56 : p 1-5
- [229] : Finsterer J, Stöllberger C, Gatterer E et al. (2014) Intermittent pre-excitation-syndrome in facio-scapulo-humeral muscular dystrophy. *Korean Circ J.* 2014 Sep ; 44(5) : p 348-350.
- [230] : Della Marca, G., Frusciante, R. Scatena, M. et al. (2010) Heart rate variability in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Functional neurology*, 25(4) : p 211-216.
- [231] : GP. van Dijk, E. van der Kooi, A. Behin et al. (2014) High prevalence of incomplete right bundle branch block in facioscapulohumeral muscular dystrophy without cardiac symptoms. *Funct Neurol.* 2014 Jul-Sep ; 29(3) : p 159-165.
- [232] : JM. Statland, S. Sacconi, C. Farmakidis et al. (2013) Coats syndrome in facioscapulohumeral dystrophy type 1: frequency and D4Z4 contraction size *Neurology* 2013 ; 80 : p 1247-1250
- [233] : EB. Gurwin, RB. Fitzsimons, KS. Sehmi et al. (1985) Retinal telangiectasis in facioscapulohumeral muscular dystrophy with deafness *Arch Ophthalmol* 1985 ; 103 : p 1695-1700
- [234] : Pauleikhoff, D., Bornfeld, N., Bird, A.C., and Wessing, A. (1992). Severe visual loss associated with retinal telangiectasis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol ; 230 : p 362–365.
- [235] : CL. Shields, J. Zahler, N. Falk et al. (2007) Neovascular glaucoma from advanced Coats disease as the initial manifestation of facioscapulohumeral dystrophy in a 2-year-old child. *Arch. Ophthal.* 125 : p 840-842.
- [236] : RJM. Goselink, K. Mul, CR. van Kernebeek et al. (2019) Early onset as a marker for disease severity in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology.* 2019 Jan 22 ; 92(4) : p 378-385.
- [237] : MT. Rogers, F. Zhao, PS. Harper et al. (2002) Absence of hearing impairment in adult onset facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2002 ; 12 : p 358–365.
- [238] : Carlo P. Trevisan, Ebe Pastorello, Mario Ermani et al. (2008) Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy: A Multicenter Study on Hearing Function. *Audiol Neurootol.* 2008 ; 13(1) : p 1-6.
- [239] : OF. Brouwer, GW. Padberg, CJ. Ruys et al. (1991) Hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology.* Dec ; 41(12) : p 1878-1881.
- [240] : Padberg GW, Brouwer OF, de Keizer RJW et al. On the significance of retinal vascular disease and hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 1995 ; 2 : p 73–80
- [241] : KL. Lutz, L. Holte, SA. Kliethermes et al. (2013). Clinical and genetic features of hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 81 : p 1374–1377.
- [242] : BT. Darras et R. Tawil. (2013). Predicting hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*, 81(16) : p 1370-1371.
- [243] : D. Shirilla, T. Nguyen, J. Kinoshita et al. (2019) A survey of patient-identified symptom themes and attitudes toward clinical trials in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *Neurology* 2019 (Mai). (15 Supplement) P5.4-009.

- [244] : JM. Statland JM et R. Tawil. (2014) Risk of functional impairment in Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2014 Apr ; 49(4) : p 520-527.
- [245] : Diaz, C. (1998). *Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale*. Evry : éditions myoline.
- [246] : K. Mul, NC. Voermans, RJLF. Lemmers et al. (2018) Phenotype-genotype relations in facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1. *Clin Genet*. 2018 Dec ; 94(6) : p 521-527.
- [247] : RJ. Dahlqvist, RC. Vissing, C. Thomsen et al. (2014) Severe paraspinal muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*. 2014 Sep 23 ; 83(13) : p 1178-1183.
- [248] : K. Mul, CGC. Horlings, SCC. Vincenten et al. (2018) Quantitative muscle MRI and ultrasound for facioscapulohumeral muscular dystrophy: complementary imaging biomarkers. *J Neurol*. 2018 Nov ; 265(11) : p 2646-2655
- [249] : Chien-Hua Wang, Mana Leung, Wen-Chen Liang et al. (2012) Correlation between muscle involvement, phenotype and D4Z4 fragment size in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 22 (2012) : p 331–338.
- [250] : SQ. Longmuir, KD. Mathews, RA. Longmuir et al. (2010) Retinal arterial but not venous tortuosity correlates with facioscapulohumeral muscular dystrophy severity *J AAPOS* 2010 ; 14 : p 240-243.
- [251] : C. Lamperti, G. Fabbri, L. Vercelli et al. (2010). A standardized clinical evaluation of patients affected by facioscapulohumeral muscular dystrophy: The FSHD clinical score. *Muscle Nerve* 42 : p 213–217.
- [252] : Giulia Ricci, Lucia Ruggiero, Liliana Vercelli et al. (2016) A novel clinical tool to classify facioscapulohumeral muscular dystrophy phenotypes. *J Neurol*. 2016 ; 263 : p 1204–1214.
- [253] : K. Eichinger, C. Heatwole, S. Iyadurai et al. (2018) Facioscapulohumeral muscular dystrophy functional composite outcome measure. *Muscle Nerve*. 2018 Jan 30. [Online ahead of print]
- [254] : CP. Trevisan, E. Pastorello, G. Tomelleri et al. (2008) Facioscapulohumeral muscular dystrophy: hearing loss and other atypical features of patients with large 4q35 deletions. *Eur J Neurol*. 2008 ; 15(12) : p 1353–1358.
- [255] : OF. Brouwer, GW. Padberg, C. Wijmenga et al. (1994) Facioscapulohumeral muscular dystrophy in early childhood *Arch Neurol* 1994 ; 51 : p 387-394
- [256] : C. Lee, S. Kang, C. Hwang et al. (2009). Early-onset facioscapulohumeral muscular dystrophy significance of pelvic extensors in sagittal spinal imbalance. *Journal of pediatric orthopaedics*, 18(6) : p 325-334.
- [257] : M. Funakoshi, K. Goto et K. Arahata. (1998) Epilepsy and mental retardation in a subset of early onset 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*. 1998 ; 50(6) : p 1791–1794.
- [258] : L. Klinge, M. Eagle, ID. Haggerty ID et al. (2006) Severe phenotype in infantile facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2006 ; 16(9-10) : p 553–558.
- [259] : M. Dorobek, SM. van der Maarel, RJ. Lemmers et al. (2015) Early-onset facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1 with some atypical features. *J Child Neurol*. 2015 Apr ; 30(5) : p 580-587.
- [260] : A. Ganesh, S. Kaliki, CL. Shields. Coats-like retinopathy in an infant with preclinical

facioscapulohumeral dystrophy J AAPOS 2012 ; 16 : p 204-206

[261] : K. Miura, T. Kumagai, A. Matsumoto et al. (1998) Two cases of chromosome 4q35-linked early onset facioscapulohumeral muscular dystrophy with mental retardation and epilepsy. *Neuroped.* 1998 ; 29 : p 239-241.

[262] : M. Ehrlich, K. Jackson, K. Tsumagari et al. (2007). Hybridization analysis of D4Z4 repeat arrays linked to FSHD. *Chromosoma* 116 : p 107–116.

[263] : RJ. Lemmers, S. O’Shea, GW. Padberg et al. (2012). Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: workshop 9th June 2010, LUMC, Leiden, The Netherlands. *Neuromuscul. Disord. NMD* 22 : p 463–470.

[264] : Lemmers, R.J.L.F. (2017). Analyzing Copy Number Variation Using Pulsed-Field Gel Electrophoresis: Providing a Genetic Diagnosis for FSHD1. *Methods Mol. Biol.* Clifton NJ 1492 : p 107–125.

[265] : T. Matsumura, K. Goto, G. Yamanaka et al. (2002). Chromosome 4q;10q translocations; comparison with different ethnic populations and FSHD patients. *BMC Neurol.* 2, 7.

[266] : RJ. Lemmers, van der Wielen MJ, Bakker E et al. (2004) Somatic mosaicism in FSHD often goes undetected. *Ann Neurol.* 2004 Jun ; 55(6) : p 845-850.

[267] : KL. Deak, RJ. Lemmers, JM. Stajich et al. (2007). Genotype-phenotype study in an FSHD family with a proximal deletion encompassing p13E-11 and D4Z4. *Neurology* 68 : p 578–582.

[268] : K. Nguyen, F. Puppo, S. Roche et al. (2017) Molecular combing reveals complex 4q35 rearrangements in Facioscapulohumeral dystrophy. *Hum Mutat.* 2017 Oct ; 38(10) : p 1432-1441.

[269] : K. Nguyen, P. Walrafen, R. Bernard et al. (2011). Molecular combing reveals allelic combinations in facioscapulohumeral dystrophy. *Ann. Neurol.* 70 : p 627–633.

[270] : K. Nguyen, N. Broucqsault, C. Chaix et al. (2019) Deciphering the complexity of the 4q and 10q subtelomeres by molecular combing in healthy individuals and patients with facioscapulohumeral dystrophy. *J Med Genet.* 2019 ; 56 : p 590–601.

[271] : J. Vasale, M. Jocson, F. Boyar et al. (2015). Molecular Combing compared to Southern Blot in Measuring D4Z4 Contractions in FSHD (P2.027). *Neurology* 84, P2.027.

[272] : Stefania Zampatti, Luca Colantoni, Claudia Strafella et al. (2019) Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD) Molecular Diagnosis: From Traditional Technology to the NGS Era. *Neurogenetics*, 20 (2) : p 57-64.

[273] : RJ. Lemmers, JJ. Goeman, PJ. van der Vliet et al. (2015) Inter-individual differences in CpG methylation at D4Z4 correlate with clinical variability in FSHD1 and FSHD2. *Hum Mol Genet.* 2015 Feb 1 ; 24(3) : p 659-669.

[274] : TI. Jones, OD. King, CL. Himeda et al. (2015). Individual epigenetic status of the pathogenic D4Z4 macrosatellite correlates with disease in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Clin. Epigenetics* 7, 37.

[275] : MC. Gaillard, S. Roche, C. Dion et al. (2014). Differential DNA methylation of the D4Z4 repeat in patients with FSHD and asymptomatic carriers. *Neurology* 83 : p 733–742.

[276] : TI. Jones, C. Yan, PC. Sapp et al. (2014). Identifying diagnostic DNA methylation profiles for facioscapulohumeral muscular dystrophy in blood and saliva using bisulfite sequencing. *Clin. Epigenetics* 6, 23.

[277] : BP. Hughes (1971) Creatine Phosphokinase in Facioscapulohumeral Muscular

- Dystrophy. *Br Med J*. 1971 Aug 21 ; 3(5772) : p 464–465.
- [278] : PW. Lunt et PS. Harper PS. (1991) Genetic counselling in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Med Genet*. 1991 Oct ; 28(10) : p 655-664.
- [279] : Fédération française de neurologie. Explorations neurologiques. Electromyogramme. Consultable en ligne sur : <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/explorations-neurologiques/electromyogramme>. Dernière consultation le : 23 janvier 2020.
- [280] : DB. Olsen, P. Gideon, TD. Jeppesen et al. (2006) Leg muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy assessed by MRI. *J Neurol* 253 : p 1437–1441.
- [281] : MR. Ferguson, SL. Poliachik, CB. Budech et al. (2018) MRI change metrics of facioscapulohumeral muscular dystrophy : Stir and T1. *Muscle Nerve*. 2018 Jun ; 57(6) : p 905-912.
- [282] : Karlien Mul, Sanne CC. Vincenten, Nicol C. Voermans et al. (2017) Adding quantitative muscle MRI to the FSHD clinical trial toolbox. *Neurology*. 2017 Nov 14 ; 89(20) : p 2057–2065
- [283] : S. Solway, D. Brooks, Y. Lacasse et al. (2001) A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001 ; 119(1) : p 256-270.
- [284] : K. Eichinger, C. Heatwole, S. Heininger et al (2017) Validity of the 6 minute walk test in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2017 Mar ; 55(3) : p 333-337
- [285] : T. Delorme. (2001). Evaluation de la douleur dans les pathologies neuro- musculaires non acquises : quels bilans proposer lors de la prise en charge en rééducation ? *Annales de réadaptation et de médecine physique* ; 44 : p 61-67.
- [286] : ANAES. Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. (2007) Consultable en ligne sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/douleur1.pdf>. Dernière consultation le 20 décembre 2019.
- [287] : Patrick Sautreuil, Tuy Nga Brignol et Philippe Thoumie. (2018) Acupuncture et douleurs musculaires dans les dystrophies musculaires. Quels effets ?. *Med Sci (Paris) Les Cahiers de Myologie*. Novembre 2018. Volume 34 : p 16 – 19.
- [288] : Yutan Liu, Fei Xiao, Xibin Liang. (2019) Acupuncture Improves the Facial Muscular Function in a Case of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. Volume 12, Issue 2, avril 2019 : p 73-76.
- [289] : Dufour M. Colné P. Gouilly P. *Massages et massothérapie*. 2ème édition. Paris : Maloine, 2006 : p 261-264.
- [290] : FSHD society - Muscle activation strategies for FSH muscular dystrophy, Home / Living with FSHD / Muscle activation strategies for FSH muscular dystrophy. Posted on : Jan 30, 2019. Consultable en ligne sur : <https://www.fshdsociety.org/2019/01/30/muscle-activation-strategies-for-fsh-muscular-dystrophy/>. Dernière consultation le : 12 décembre 2020.
- [291] : MO. Schanen-Bergot, V. Milhe de Bovis, T. Richard et al. (2018) Prise en charge orthopédique et maladies neuromusculaires. *AFM-téléthon*. Consultable en ligne sur : [https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/prise\\_en\\_charge\\_orthopedique\\_et\\_maladies\\_neuromusculaires\\_1109/index.html#page-1](https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/prise_en_charge_orthopedique_et_maladies_neuromusculaires_1109/index.html#page-1). Dernière consultation le 23 décembre 2019.
- [292] : AM. Schitter, M. Nedeljkovic, H. Baur H et al. (2015) Effects of Passive

- Hydrotherapy WATSU (WaterShiatsu) in the Third Trimester of Pregnancy : Results of a Controlled Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015 ; 2015 : 437650
- [293] : M. Maddocks, W. Gao, IJ. Higginson, et al (2016) Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 1 : CD009419.
- [294] : SS. Colson, M. Benchortane, V. Tanant et al. (2010) Neuromuscular electrical stimulation training : a safe and effective treatment for facioscapulohumeral muscular dystrophy patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010 May ; 91(5) : p 697-702.
- [295] : AM. Doix, K. Roeleveld, J. Garcia et al. (2017) Short-TERM Neuromuscular Electrical Stimulation Training of the Tibialis Anterior Did Not Improve Strength and Motor Function in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Patients. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017 Apr ; 96(4) : p 56-63.
- [296] : ClinicalTrials.gov (2016) Effects of NMES on Muscle Function of Patients With FSHD: a Double-blind Randomized Controlled Clinical Trial (NEMS and FSHD. NCT02861911. Consultable en ligne sur : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02861911>. Dernière mise à jour : May 9, 2019.
- [297] : Ali Nasermoaddeli et Sadanobu Kagamimori. (2005) Balneotherapy in medicine: A review. *Environ Health Prev Med.* 2005 Jul; 10(4) : p 171–179.
- [298] : Cornu, J.Y. (2001). Verticalisation. *Annales de réadaptation et de médecine physique*, 44 : p 176-184.
- [299] : J. Di Marco, C. Fraget, M. Lansaman et al. (2013). Évaluation des effets d'un programme de rééducation en termes d'équilibre, de marche et de force musculaire chez des patients atteints de myopathie fascio-scapulo-humérale. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* ; 56 : e199.
- [300] : I. Aprile, L. Padua, M. Losa et al. (2012). Balance and walking in facioscapulohumeral muscular dystrophy : multiperspective assessment. *European journal of physical and rehabilitation medicine* ; 48(3) : p 393-402.
- [301] : MA. Kowal. (1983) Review of physiological effects of cryotherapy. *J. Ortho. Sport Phys. Ther.* 1983 : p 66-73.
- [302] : Aude Quesnot, Jean-Claude Chanussot, Ingrid Corbel (2001) La cryothérapie en rééducation : revue de la littérature. *Kinésithérapie scientifique (N°412, 2001)* : p 39 -48.
- [303] : M. Fournier-Mehouas, S. Sacconi, C. Desnuelle C. (2008) Orthosis for scapular stabilisation in facioscapulo humeral muscular dystrophy. Congrès : 5e Congrès international de rééducation dans les maladies neuromusculaires (5th international rehabilitation conference in neuromuscular diseases; 30 mai - 1er juin 2008 ; Marseille, France) : p. 31.
- [304] : ANAES et AFM. Modalités, indications, limites de la rééducation dans les pathologies neuromusculaires non acquises (2001) Consultable en ligne sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/reco\\_sneuropath.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/reco_sneuropath.pdf). Dernière consultation le 21 décembre 2019.
- [305] : Matthias Sczesny-Kaiser, Rebecca Kowalewski, Thomas A. Schildhauer et al. (2017) Treadmill Training with HAL Exoskeleton—A Novel Approach for Symptomatic Therapy in Patients with Limb-Girdle Muscular Dystrophy—Preliminary Study. *Front in Neuroscience.* 2017 ; volume 11: article 449 : p 1 – 11.
- [306] : T. Estilow, AM. Glanzman, K. Powers et al. (2018) Use of the Wilmington Robotic

Exoskeleton to Improve Upper Extremity Function in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *American Journal of Occupational Therapy*, January 2018, Vol. 72, 7202345010p1-7202345010p5.

[307] : CJ. Mummery, SA. Copeland, MR. Rose. (2003) Scapular fixation in muscular dystrophy. *Chochrane Database Syst Rev*. 2003; (3) : CD003278.

[308] : A. Erşen, AC. Atalar, S. Bayram et al. (2018) Long-term results of scapulothoracic arthrodesis with multiple cable method for facioscapulohumeral dystrophy: do the results deteriorate over time?. *Bone Joint J*. 2018 Jul ; 100-B(7) : p 953-956.

[309] : M. Le Hanneur et Y. Saint-Cast (2017) Long-term results of Letournel scapulothoracic fusion in facioscapulohumeral muscular dystrophy: A retrospective study of eight cases. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017 May ; 103(3) : p 421-425.

[310] : YG. Rhee et JH. Ha. (2006) Long-term results of scapulothoracic arthrodesis of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Shoulder Elbow Surg*. 2006 ; 15 : p 445-450.

[311] : SG. Krishnan, RJ. Hawkins, JD. Michelotti et al. (2005) Scapulothoracic arthrodesis: indications, technique, and results. *Clin Orthop Relat Res*. 2005 ; (435) : p 126–33.

[312] : M. Diab, BT. Darras et F. Shapiro. (2005) Scapulothoracic fusion for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 ; 87 : p 2267–2275.

[313] : E. Letournel, M. Fardeau, JO. Lytle et al. (1990) Scapulothoracic arthrodesis for patients who have facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am* 1990 ; 72 : p 78-84.

[314] : M. Demirhan, O. Uysal, AC. Atalar et al. (2009) Scapulothoracic arthrodesis in facioscapulohumeral dystrophy with multifilament cables. *Clin Orthop Relat Res*. 2009 ; 467 : p 2090-2097.

[315] : S. Giannini, C. Faldini, S. Pagkrati et al. (2007) Fixation of winged scapula in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Clin Med Res*. 2007 Oct ; 5(3) : p 155-162.

[316] : S. Giannini, F. Ceccarelli, C. Faldini et al. (2007) Scapulopexy of winged scapula secondary to facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Aug ; (449) : p 288-294.

[317] : J. Griffet et M. Fournier. (2010) Scapulopexie dans la myopathie facio-scapulohumérale. *J Réadapt Médicale Prat Form En Médecine Phys Réadapt*. 2010 ; 30(2) : p 66–70.

[318] : F. Rinaldi. (1964) Terapia chirurgica nella forma “facio-scapolo- omerale” della distrofia muscolare primitiva. *Clinica Ortopedica* 1964 ; 16 : p 233-243.

[319] : E. Atasoy et M. Majd M. (2000) Scapulothoracic stabilisation for winging of the scapula using strips of autogenous fascia lata. *J Bone Joint Surg Br* 2000 ; 82(6) : p 813–817

[320] : MD. Sewell, DS. Higgs, N. Al-Hadithy et al. (2012) The outcome of scapulothoracic fusion for painful winging of the scapula in dystrophic and non-dystrophic conditions. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Sep ; 94(9) : p 1253-1259.

[321] : MT. Horwitz et LM. Tocantins. Isolated paralysis of the serratus anterior (magnus) muscle. *J Bone Joint Surg Am* 1938 ; 20 : p 720–725.

[322] : V. Sansone, J. Boynton et Palenski C. (1997) Use of gold weights to correct lagophthalmos in neuromuscular disease. *Neurology* 1997 ; 48 : p 1500 –1503.

[323] : Rabi Tawil. (2008) Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Neurotherapeutics*. 2008 Oct ; 5(4) : p 601-606

- [333] : DB. Olsen, MC. Orngreen et J. Vissing. (2005) Aerobic training improves exercise performance in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*. 2005 ; 64 : p 1064-1066.
- [334] : G. Andersen, KP. Prahm, JR. Dahlqvist et al. (2015) Aerobic training and postexercise protein in facioscapulohumeral muscular dystrophy: RCT study. *Neurology* 2015 ; 85 : p 396–403.
- [335] : N. Voet, G. Bleijenberg, J. Hendriks et al. (2014) Both aerobic exercise and cognitive-behavioral therapy reduce chronic fatigue in FSHD: an RCT. *Neurology*. 2014 Nov 18 ; 83(21) : p 1914-1922.
- [336] : EL. van der Kooi, OJ. Vogels, RJ. van Asseldonk et al. (2004) Strength training and albuterol in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2004 ; 63 : p 702–708.
- [337] : G. Andersen, K. Heje, AE. Buch et al. (2017) High-intensity interval training in facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017 Jun ; 264(6) : p 1099-1106.
- [338] : LC. Bankolé, GY. Millet, J. Temesi et al. (2016) Safety and efficacy of a 6-month home-based exercise program in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy : A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug ; 95(31) : e4497.
- [339] : NB. Voet, EL. van der Kooi, BG. van Engelen et al. (2019) Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec 6 ; 12 : CD003907.
- [340] : Rudnick-Schoneborn et al. (1997) Obstetric aspects in women with facioscapulohumeral muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy, and congenital myopathies. *Arch Neurol*. 1997 ; 54(7) : p 888-894.
- [341] : E. Ciafaloni, EK. Pressman, AM. Loi et al. (2006) Pregnancy and birth outcomes in women with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*. 2006 ; 67 : p 1887–1889.
- [342] : E. Passerieux, M. Hayot, A. Jausset et al. (2015) Effects of vitamin C, vitamin E, zinc gluconate, and selenomethionine supplementation on muscle function and oxidative stress biomarkers in patients with facioscapulohumeral dystrophy: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Free Radic Biol Med*. 2015 Apr ; 81 : p 158-169.
- [343] : ClinicalTrials.gov. (2015) Routine Health Care of Patients With FSHD (FSHD). NCT02622438. Consultable en ligne sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02622438?term=NCT02622438&draw=2&rank=1>. Dernière mise à jour : avril 2020.
- [344] : JT. Kissel, MP. McDermott, R. Natarajan et al. (1998) Pilot trial of albuterol in facioscapulohumeral muscular dystrophy. FSH-DY Group. *Neurology* 1998 ; 50(5) : p 1402-1406.
- [345] : CA. Payan, JY. Hogrel, EH. Hammouda et al. (2009) Periodic salbutamol in facioscapulohumeral muscular dystrophy: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Jul ; 90(7) : p 1094-101.
- [346] : JT. Kissel, MP. McDermott, JR. Mendell et al. (2001) The FSH-DY Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of albuterol in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2001 ; 57 : p 1434 –1440
- [347] : AE. Campbell, J. Oliva, MP. Yates et al. (2017) BET bromodomain inhibitors and agonists of the beta-2 adrenergic receptor identified in screens for compounds that inhibit DUX4 expression in FSHD muscle cells. *Skelet Muscle*. 2017 Sep 4 ; 7(1) : 16.
- [348] : SM. Pulido, AC. Passaquin, WJ. Leijendekker et al. (1998) Creatine supplementation



improves intracellular Ca<sup>2+</sup> handling and survival in mdx skeletal muscle cells. *GEBS Lett* 1998 ; 439 : p 357–362.

[349] : GJ. Kemp, DJ. Taylor, JF. Dunn et al. (1993) Cellular energetics of dystrophic muscle. *J Neurol Sci* 1993 ; 116 : p 201–206.

[350] : RB. Kreider, S. Douglas Kalman, Jose Antonio et al. (2017) International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017 ; 14 : 18.

[351] : MC. Walter, H. Lochmüller, P. Reilich et al. (2000) Creatine monohydrate in muscular dystrophies : a double-blind placebo controlled clinical study. *Neurology* 2000 ; 54 : p 1848–1850.

[352] : MR. Rose et R. Tawil. (2004) Drug treatment for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; (2) : CD002276.

[353] : ClinicalTrials.gov. (2016) Effect of Creatine Monohydrate on Functional Muscle Strength in Children With FSHD. Consultable en ligne sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948244>. Dernière mise à jour : Août 2019

[354] : Gilles Carnac, Barbara Vernus et Anne Bonniou. Myostatin in the Pathophysiology of Skeletal Muscle. *Curr Genomics.* 2007 Nov ; 8(7) : p 415–422.

[355] : SM. Roth, S. Walsh. (2004) Myostatin: a therapeutic target for skeletal muscle wasting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004 May ; 7(3) : p 259-263.

[356] : S. Bogdanovich, TO. Krag, ER. Barton et al. (2002) Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* 2002 ; 420 (6914) : p 418–421.

[357] : KR. Wagner, AC. McPherron, N. Winik et al. (2002) Loss of myostatin attenuates severity of muscular dystrophy in mdx mice. *Ann Neurol* 2002 ; 52(6) : p 832–836.

[358] : Z. Bo Li, J. Zhang et KR. Wagner. (2012) Inhibition of myostatin reverses muscle fibrosis through apoptosis. *J Cell Sci* 2012 ; 125 (pt 17) : p 3957–3965.

[359] : KR. Wagner, X. Liu, X. Chang et al. (2005) Muscle regeneration in the prolonged absence of myostatin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : p 2519–2524.

[360] : M. Schuelke, KR. Wagner, LE. Stolz et al. (2004) Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med.* 2004 Jun 24 ; 350(26) : p 2682-2688.

[361] : F. Rahimov, OD. King, LC. Warsing et al. (2011) Gene expression profiling of skeletal muscles treated with a soluble activin type IIB receptor. *Physiol Genomics.* 2011 Apr ; 43(8) : p 398–407.

[362] : S. Pasteuning-Vuhman, JW. Boertje-van der Meulen, M. van Putten M et al. (2017) New function of the myostatin/activin type I receptor (ALK4) as a mediator of muscle atrophy and muscle regeneration. *FASEB J.* 2017 Jan ; 31(1) : p 238-255.

[363] : KR. Wagner, JL. Fleckenstein, AA. Amato et al. (2008) A phase I/II trial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2008 ; 63(5) : p 561–571.

[364] : CE. Glasser, MR. Gartner, D. Wilson et al. (2018) Locally acting ACE-083 increases muscle volume in healthy volunteers. *Muscle Nerve.* 2018 Jun ; 57(6) : p 921-926.

[365] : J. Statland, A. Amato, E. Bravver et al. (2018) Preliminary results from a phase 2 study to evaluate ACE-083, a local muscle therapeutic, in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy (S38.001). *Neurology* 2018 ; 90(15 supplement) : S38.

[366] : ClinicalTrials.gov. (2016) Study of ACE-083 in Patients With Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD). Consultable en ligne sur :

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02927080>. Dernière mise à jour : Novembre 2019.

[367] : BH. Elsheikh, E. Bollman, M. Peruggia et al. (2007) Pilot trial of diltiazem in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*. 2007 Apr 24 ; 68(17) : p 1428-1429.

[368] : ClinicalTrials.gov. (2014) Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Biological Activity of ATYR1940 in Adult Patients With Muscular Dystrophy. NCT02239224. Consultable en ligne sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02239224>. Dernière mise à jour : juillet 2017.

[369] : ClinicalTrials.gov. (2015) Safety, Tolerability, PK, and Activity of ATYR1940 in Patients With Muscular Dystrophy - Study Extension. NCT02531217. Consultable en ligne sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02531217?term=ATYR1940>. Dernière mise à jour : juin 2018.

[370] : ClinicalTrials.gov. (2015) Evaluate Safety and Biological Activity of ATYR1940 in Patients With Early Onset Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD). NCT02603562. Consultable en ligne sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02603562?term=ATYR1940&draw=2&rank=5>. Dernière mise à jour : mai 2017.

[371] : ClinicalTrials.gov. (2015) The Safety and Biological Activity of ATYR1940 in Patients With Limb Girdle or Facioscapulohumeral Muscular Dystrophies (FSHD). NCT02579239. Consultable en ligne sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02579239?term=ATYR1940&rank=4>. Dernière mise à jour : mai 2017.

[372] : ClinicalTrials.gov. (2016) Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Biological Activity of ATYR1940 in Patients With Limb Girdle and Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD). NCT02836418. Consultable en ligne sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02836418?term=ATYR1940>. Dernière mise à jour : avril 2017.

[373] : K. Arahata, T. Ishihara, H. Fukunaga et al. (1995). Inflammatory response in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): immunocytochemical and genetic analyses. *Muscle Nerve* 2 : S56–S66.

[374] : G. Frisullo, R. Frusciante, V. Nociti et al. (2011). CD8(+) T cells in facioscapulohumeral muscular dystrophy patients with inflammatory features at muscle MRI. *J Clin Immunol* 31 : p 155–166.

[375] : R. Tawil, MP. McDermott, S. Pandya et al. (1997) The FSH-DY Group. A pilot study of prednisone in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 1997 ; 48 : p 46 – 49.

[376] : EL. van der Kooi, JC. de Greef, M. Wohlgemuth et al. (2006) No effect of folic acid and methionine supplementation on D4Z4 methylation in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2006 ; 16 : p 766–769.

[377] : C. Sitzia, A. Farini, F. Colleoni et al. (2015) Improvement of endurance of DMD animal model using natural polyphenols. *Biomed Res Int*. (2015) 2015 : 680615.

[378] : C. Sitzia, M. Meregalli, M. Belicchi et al. (2019) Preliminary Evidences of Safety and Efficacy of Flavonoids- and Omega 3-Based Compound for Muscular Dystrophies Treatment: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Pilot Clinical Trial. *Front Neurol*. 2019 Jul 23 ; 10 : p 755.

[379] : JC. de Greef, YD. Krom, B. den Hamer et al. (2018) Smchd1 haploinsufficiency

exacerbates the phenotype of a transgenic FSHD1 mouse model. *Hum Mol Genet.* 2018 Feb 15 ; 27(4) : p 716-731.

[380] : J. Balog, PE. Thijssen, S. Shadle et al. (2015) Increased DUX4 expression during muscle differentiation correlates with decreased SMCHD1 protein levels at D4Z4. *Epigenetics.* 2015 ; 10(12) : p 1133–1142.

[381] : . Ana Cuenda et Simon Rousseau. (2007) p38 MAP-Kinases pathway regulation, function and role in human diseases. *Biochimica et Biophysica Acta* 1773 (2007) : p 1358- 1375.

[382] : Jonathan Oliva, Scott Galasinski, Amelia Richey et al. (2019) Clinically advanced p38 inhibitors suppress DUX4 expression in cellular and animal models of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* June 12, 2019 : jpet.119.259663.

[383] : ClinicalTrials.gov. (2019) Efficacy and Safety of Losmapimod in Subjects With Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD) (FSHD). NCT04003974. Consultable en ligne sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04003974>. Dernière mise à jour : décembre 2019.

[384] : ClinicalTrials.gov. (2019) Evaluation of Safety, Tolerability, and Changes in Biomarker and Clinical Outcome Assessments of Losmapimod for FSHD1 (FSHD). NCT04004000. Consultable en ligne sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04004000>. Dernière mise à jour : août 2019.

[385] : AE. Campbell, SC. Shadle, S. Jagannathan et al. (2018) NuRD and CAF-1-mediated silencing of the D4Z4 array is modulated by DUX4-induced MBD3L proteins. *Elife.* 2018 Mar 13 ; 7.

[386] : GJ. Block, D. Narayanan, AM. Amell et al. (2013) Wnt/beta-catenin signaling suppresses DUX4 expression and prevents apoptosis of FSHD muscle cells. *Hum. Mol. Genet* ; 22 : p 4661 – 4672.

[387] : LA. Moyle, E. Blanc, O. Jaka et al. (2016) Ret function in muscle stem cells points to tyrosine kinase inhibitor therapy for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Elife*, 5.

[388] : JM. Crudele et JS. Chamberlain JS. (2019) AAV-based gene therapies for the muscular dystrophies. *Hum Mol Genet.* 2019 Oct 1 ; 28(R1) : R102-R107.

[389] : LM. Wallace, NY. Saad, NK. Pyne et al. (2017) Pre-clinical Safety and Off-Target Studies to Support Translation of AAV-Mediated RNAi Therapy for FSHD. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2018 ; 8 : p 121–130.

[390] : SN. Pandey, YC. Lee, T. Yokota et al. (2014) Morpholino treatment improves muscle function and pathology of Pitx1 transgenic mice. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 2014 Feb ; 22(2) : p 390–396.

[391] : AC. Marsollier, L. Ciszewski, V. Mariot et al. (2016) Antisense targeting of 3 end elements involved in DUX4 mRNA processing is an efficient therapeutic strategy for facioscapulohumeral dystrophy : a new gene-silencing approach. *Hum Mol Genet* 2016 ; 25(8) : p 1468–1478.

[392] : Eugénie Anseau, Céline Vanderplanck, Armelle Wauters et al. (2017) Antisense Oligonucleotides Used to Target the DUX4 mRNA as Therapeutic Approaches in FacioScapuloHumeral Muscular Dystrophy (FSHD). *Genes (Basel).* 2017 Mar ; 8(3) : p 93.

[393] : JT. Vilquin, JP. Marolleau, S. Sacconi et al. (2005) Normal growth and regenerating

ability of myoblasts from unaffected muscles of facioscapulohumeral muscular dystrophy patients. *Gene Ther.* 2005 Nov ; 12(22) : p 1651-1662.

[394] : C. Dib, Y. Bou Saada, P. Dmitriev et al. (2016) Correction of the FSHD myoblast differentiation defect by fusion with healthy myoblasts. *J Cell Physiol.* 2016 Jan ; 231(1) : p 62-71.

[395] : R. Morosetti, M. Mirabella, C. Gliubizzi et al. (2007) Isolation and characterization of mesoangioblasts from facioscapulohumeral muscular dystrophy muscle biopsies. *Stem Cells* 2007 ; 25 : p 3173–3182.

[396] : R. Morosetti, T. Gidaro, A. Broccolini et al. (2011) Mesoangioblasts from facioscapulohumeral muscular dystrophy display in vivo a variable myogenic ability predictable by their in vitro behavior. *Cell Transplant.* 2011 ; 20(8) : p 1299-1313

[397] : ClinicalTrials.gov. (2017) Study of Testosterone and rHGH in FSHD (STARFISH). NCT03123913. Consultable en ligne sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03123913>. Dernière mise à jour : avril 2020.

[398] : GENE BIOCELLS US INC. Genea Biocells Announces FDA Orphan Drug Designation for GBC0905 for the Treatment of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD). Mai 2018. Consultable en ligne sur : <https://www.businesswire.com/news/home/20180531005455/en/Genea-Biocells-Announces-FDA-Orphan-Drug-Designation>. Dernière consultation le : 3 janvier 2019.

[399] : P. Tessarz et T. Kouzarides. (2014) Histone core modifications regulating nucleosome structure and dynamics. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15 : p 703–708

[400] : F. Wang, CB. Marshall et M. Ikura. (2013) Transcriptional/epigenetic regulator CBP/p300 in tumorigenesis: structural and functional versatility in target recognition. *Cell Mol Life Sci.* 2013 Nov ; 70(21) : p 3989-4008.

[401] : NG. Iyer, H. Ozdag et C. Caldas. (2004) p300/CBP and cancer. *Oncogene* 23 : p 4225–4231.

[402] : K. Balasubramanyam, M. Altaf, RA. Varier et al. (2004) Polyisoprenylated benzophenone, garcinol, a natural histone acetyltransferase inhibitor, represses chromatin transcription and alters global gene expression. *J. Biol. Chem.* 279 : p 33716–33726.

[403] : JH. Shrimp, AW. Sorum, JM. Garlick et al. (2016) Characterizing the covalent targets of a small molecule inhibitor of the lysine acetyltransferase P300. *ACS Med. Chem. Lett.* 7 : p 151–155.

[404] : OD. Lau, TK. Kundu, RE. Soccio et al. (2000) HATs off: selective synthetic inhibitors of the histone acetyltransferases p300 and PCAF. *Mol Cell.* 2000 Mar ; 5(3) : p 589-95.

[405] : LM. Lasko, CG. Jakob, RP. Edalji et al. (2017) Discovery of a selective catalytic p300/CBP inhibitor that targets lineage-specific tumours. *Nature* 550 : p 128–132.

[406] : RM. Michaelides, Arthur Kluge, Michael Patane et al. (2018) Discovery of Spiro Oxazolidinediones as Selective, Orally Bioavailable Inhibitors of p300/CBP Histone Acetyltransferases. *ACS Med. Chem. Lett.* 2018 ; 9 : p 28–33.

[407] : Darko Bosnakovski, Meiricris T. da Silva, Sithara T. Sunny et al. (2019) A novel P300 inhibitor reverses DUX4-mediated global histone H3 hyperacetylation, target gene expression, and cell death. *Science Advances* 11 Sep 2019 : Vol. 5, no. 9, eaaw7781.

## Résumé

La Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD) fait partie des maladies neuromusculaires les plus fréquentes à l'âge adulte avec une prévalence de 12 pour 100 000 personnes. Lourde de conséquences, elle touche aussi les femmes, les hommes ainsi les enfants de tout groupe ethnique. Majoritairement d'origine autosomique dominante, elle apparaît en général avant l'âge de 20 ans. Il existe néanmoins des formes qui se déclarent plus tôt avec des manifestations avant l'âge de 5 ans pour les atteintes faciales et avant l'âge de 10 ans pour les atteintes scapulo-humérales que l'on nomme FSHD infantile. D'une grande variabilité d'une personne à l'autre y compris au sein d'une même famille tant sur la sévérité que sur l'âge de déclaration des premiers symptômes, elle se caractérise généralement par une faiblesse et/ou une atrophie progressive des muscles du visage, des épaules ainsi que ceux des membres supérieurs puis progresse au reste du corps. La maladie s'accompagne parfois de manifestations extra-musculaires comme des atteintes oculaires et auditives.

Elle est causée par la perte d'un nombre critique de répétitions macrosatellites D4Z4 (inférieur à 11 répétitions) dans la région subtélomérique du chromosome 4, pathogène seulement lorsqu'elle survient sur un allèle permissif, le 4qA. Ceci entraîne hypométhylation, relaxation de la chromatine et dérégulation transcriptionnelle de certains gènes à proximité, en particulier le gène DUX4. 95 % des patients répondent à ce schéma, on parle alors de FSHD de type 1. Chez 5 % des patients, on ne retrouve pas de contraction pathologique D4Z4 mais pourtant ils présentent des changements chromatiniens similaires à ceux présentés précédemment. Dans une grande majorité, on retrouve des mutations du gène SMCHD1 ou DNMT3B présent sur d'autres chromosomes et responsable entre autres, de réguler l'état de la chromatine. On parle alors de patients FSHD 2.

Sans approche curative, l'identification récente de l'activation aberrante de la transcription du gène DUX4 comme étant la cause fondamentale de la FSHD, gène impliqué par exemple dans les phénomènes d'apoptose, d'altération de la myogenèse ou encore d'inflammation, permet maintenant une approche ciblée du développement thérapeutique. Oligonucléotides antisens, petites molécules ciblant DUX4 ou ses avals sont autant d'armes qui seront très prochainement mises à la disposition de l'équipe de soins qui se doit d'être multidisciplinaire. D'autres thérapies innovantes sont également à l'étude. L'espoir est donc, plus que de raison permis.

**Mots clés :** FSHD, dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, DUX4, thérapie génique, nouvelles thérapies, chromosome 4, méthylation de l'ADN, répétitions D4Z4, soins multidisciplinaires