

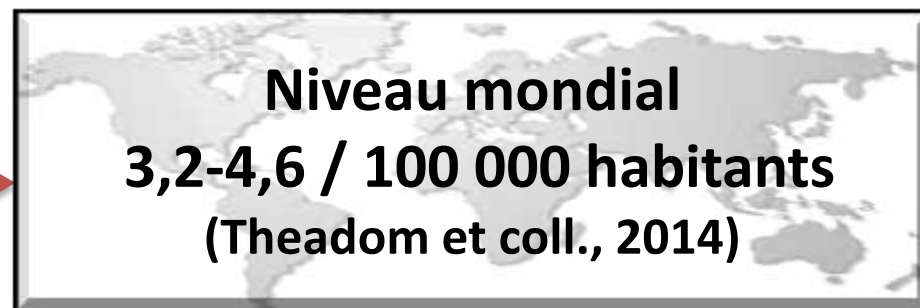


**Présence d'un stress oxydant
chez les patients atteints de Dystrophie
Facioscapulohumérale :
vers un apport personnalisé en antioxydants**

Dalila Laoudj-Chenivesse

Dystrophie Facioscapulohumérale

Prévalence



Europe
4 / 100 000 habitants
+ fréquente en Europe
52 000 patients
(Orphanet, 2014)



Atrophie et faiblesse musculaire dans des territoires préférentiels

Premiers symptômes: le plus souvent à l'adolescence ou à l'âge adulte



Atrophie et faiblesse musculaire dans des territoires préférentiels

Évolution lente et progressive

TROUBLES DE LA MARCHÉ



**Perte de la marche
(20% à partir de 40 ans)**

APPAREIL OCULAIRE

75% Syndrome de Coats
Altérations des vaisseaux de la rétine

APPAREIL AUDITIF

60% patients



ETAT EMOTIONNEL PSYCHIATRIQUE

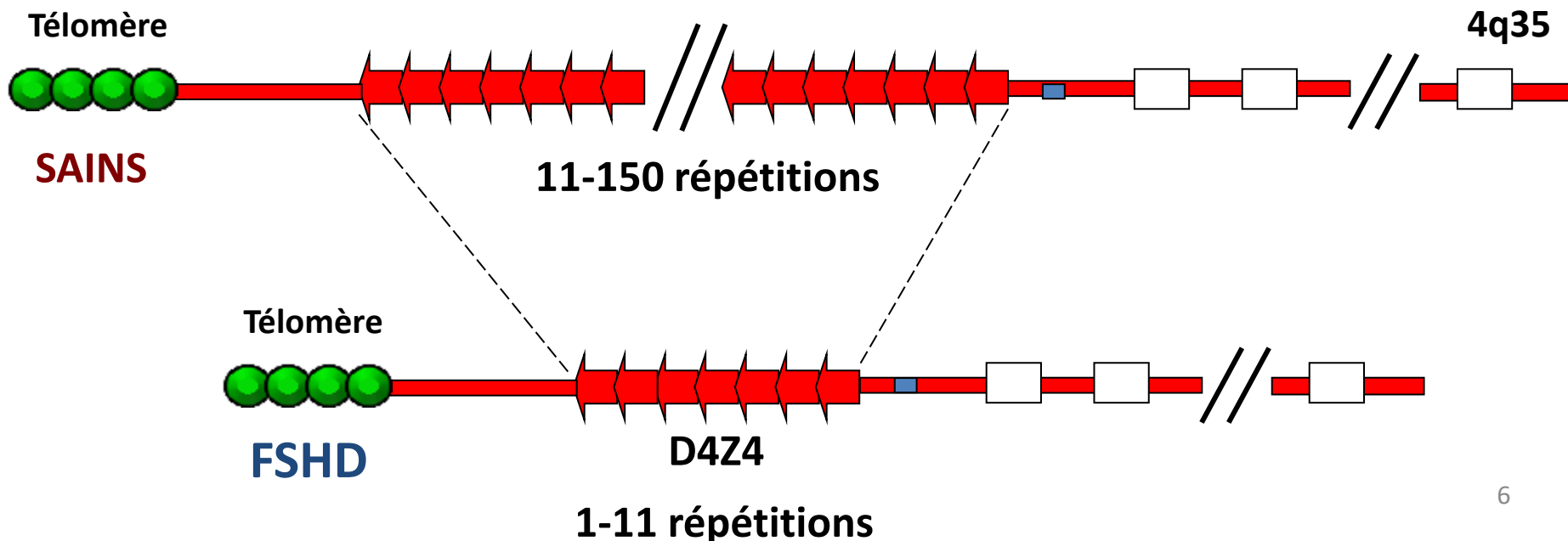
10 à 12 % dépression
61 % baisse motivation

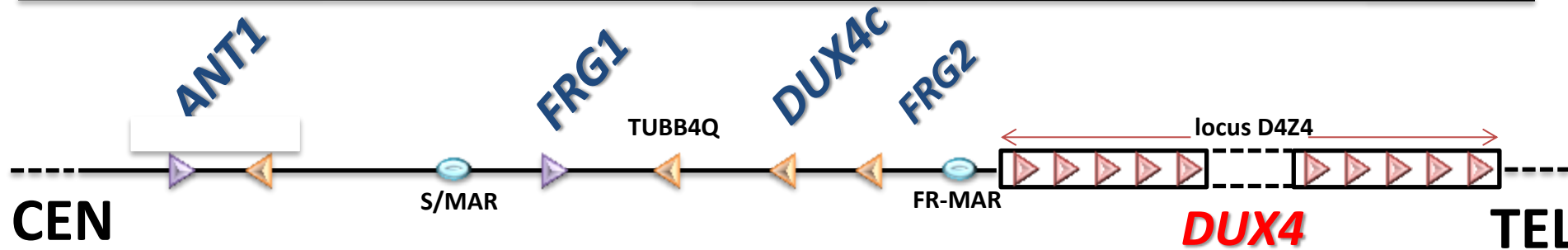
ATTEINTE CARDIAQUE

(troubles de conduction ou arythmie)

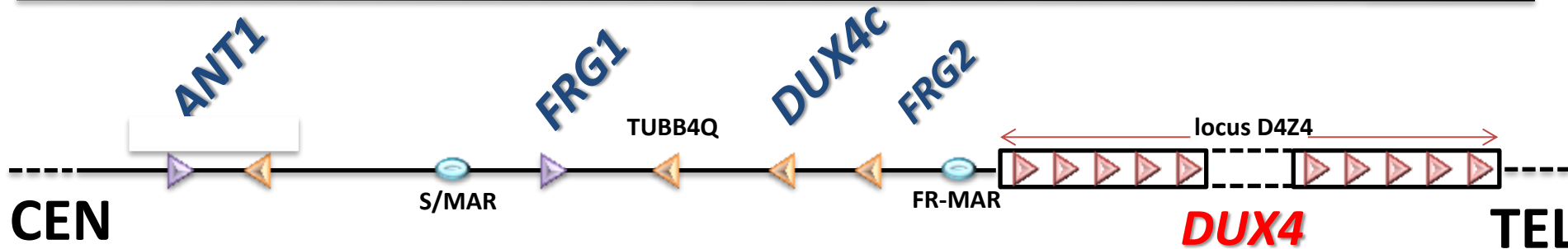
Forme majeure FSHD (FSHD1)
anomalie génétique autosomique dominante
extrémité du bras long du chromosome 4, en 4q35
(Wijmenga et coll., 1990a, Wijmenga et coll., 1990b)

Délétion d'un nombre de répétitions
de 3,3 kilobases - D4Z4.





CONDITION GENETIQUE:
Expression du gène *DUX4*



CONDITION GENETIQUE:
Expression du gène *DUX4*

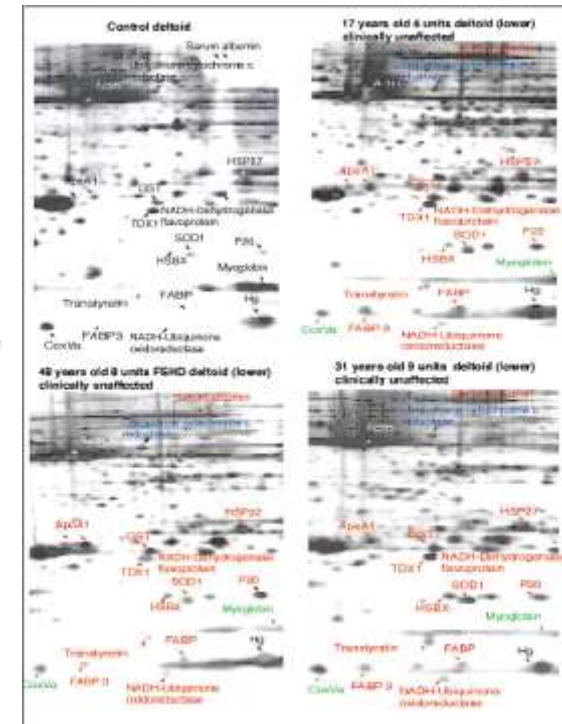
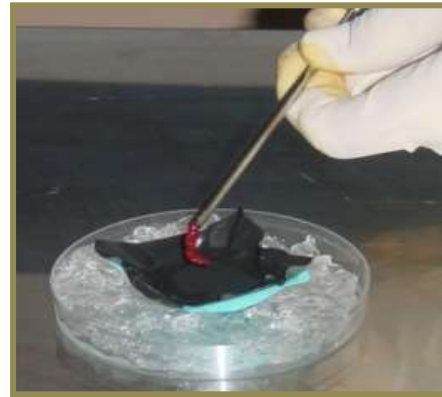
CONDITION EPIGENETIQUE:
Hypo méthylation de l'ADN (ouverture de la chromatine et transcription du gène *DUX4* et d'autres gènes (*DUX4c*, *FRG2*,...)) qui pourraient agir comme modificateurs.

Contraction de la série
répétée D4Z4 (FSHD1)

**Malgré les progrès importants dans la compréhension du
locus morbide**

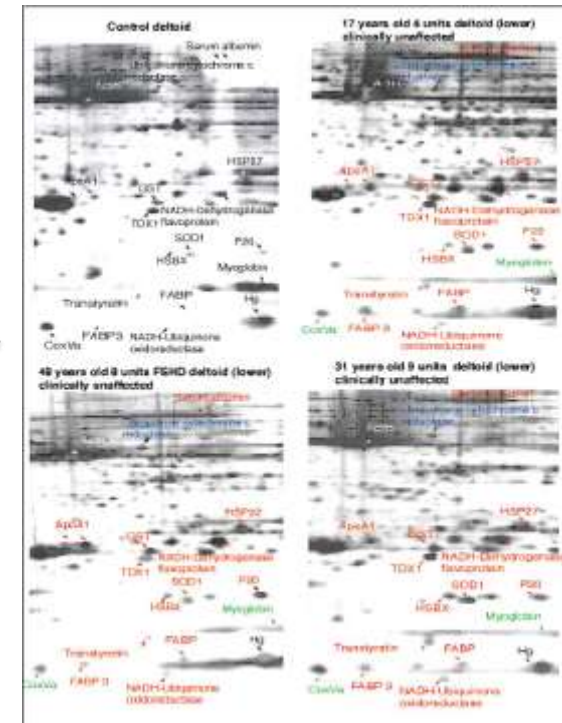
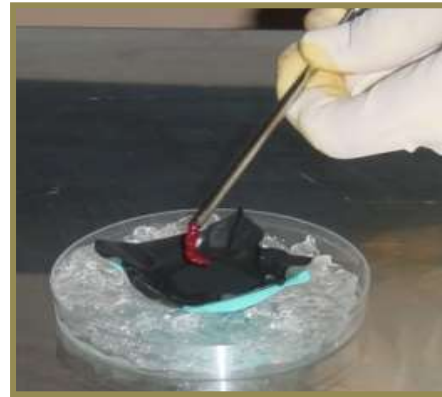
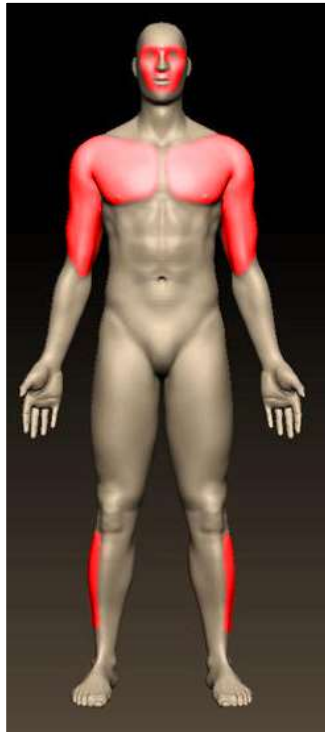


**Mécanismes physiopathologiques incompris
Aucun traitement curatif**




Altération de l'expression de protéines associées au stress oxydant et à la fonction mitochondriale





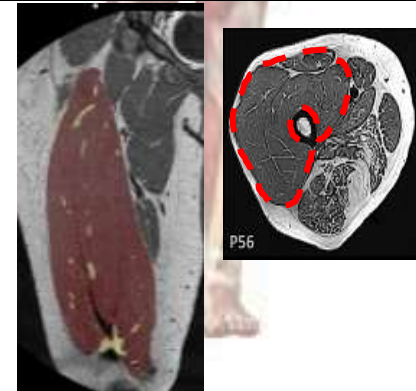
Présence d'un stress oxydant et d'une dysfonction mitochondriale ?

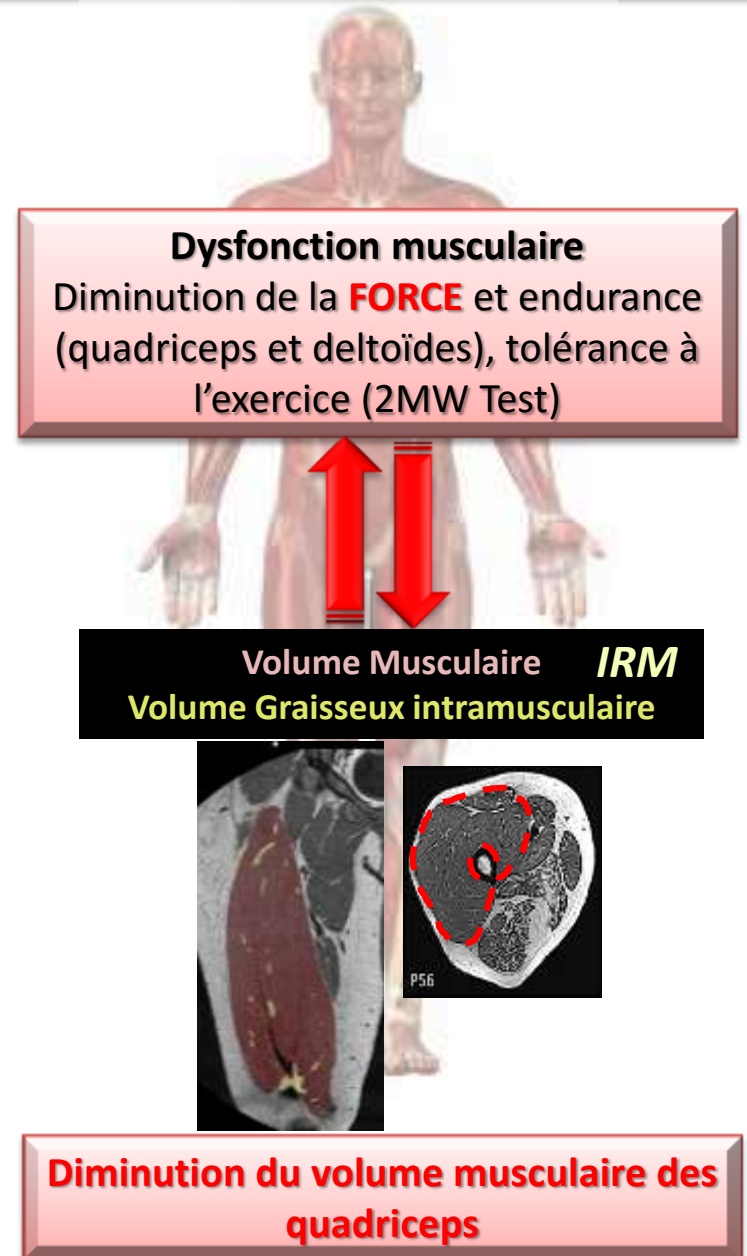


Dysfonction musculaire
Diminution de la force et endurance
(quadriceps et deltoïdes), tolérance à
l'exercice (2MW Test)

Dysfonction musculaire
Diminution de la force et endurance
(quadriceps et deltoïdes), tolérance à
l'exercice (2MW Test)

Volume Musculaire **IRM**
Volume Graisseux intramusculaire



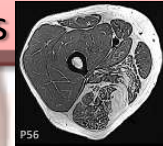


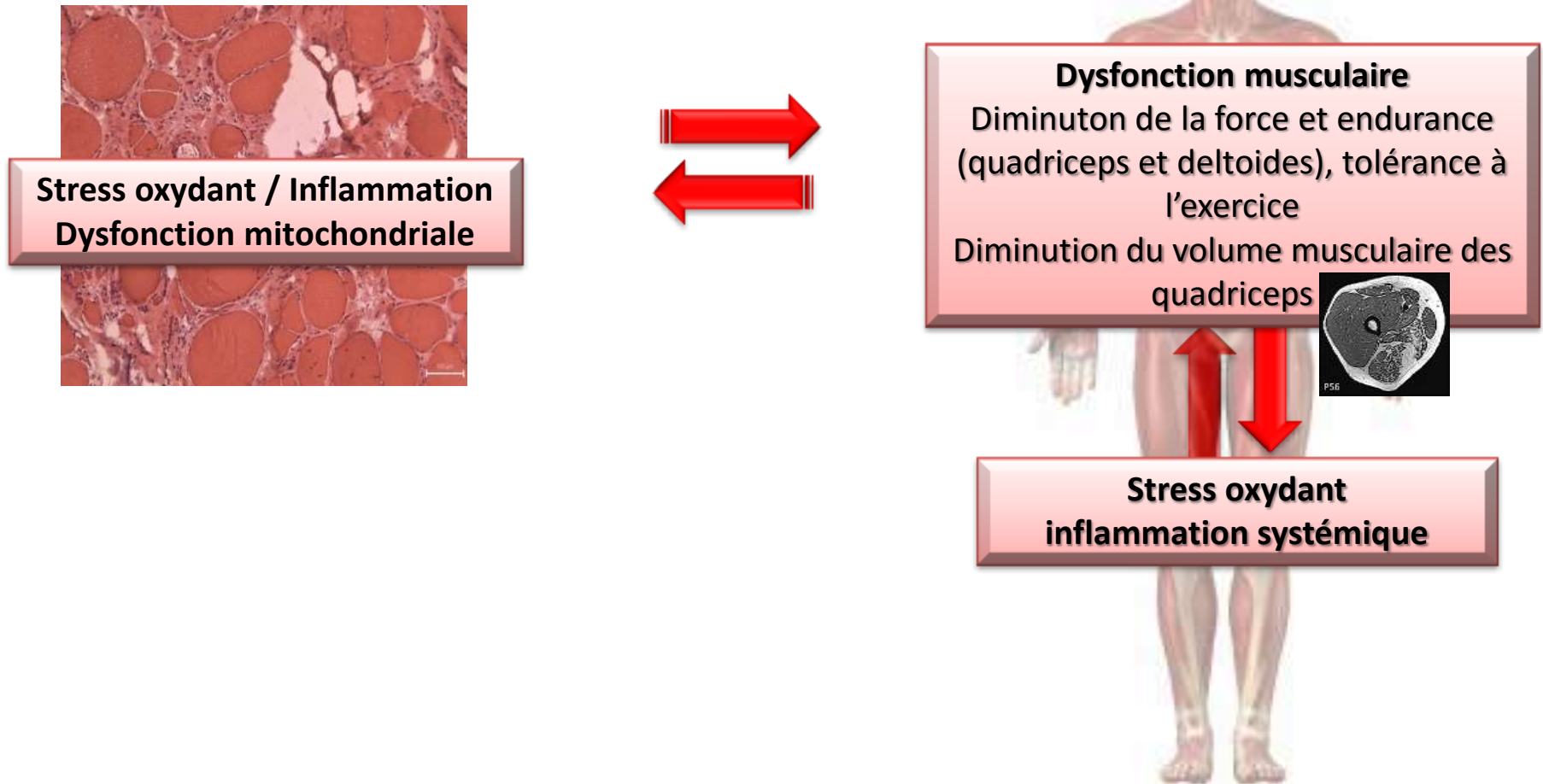


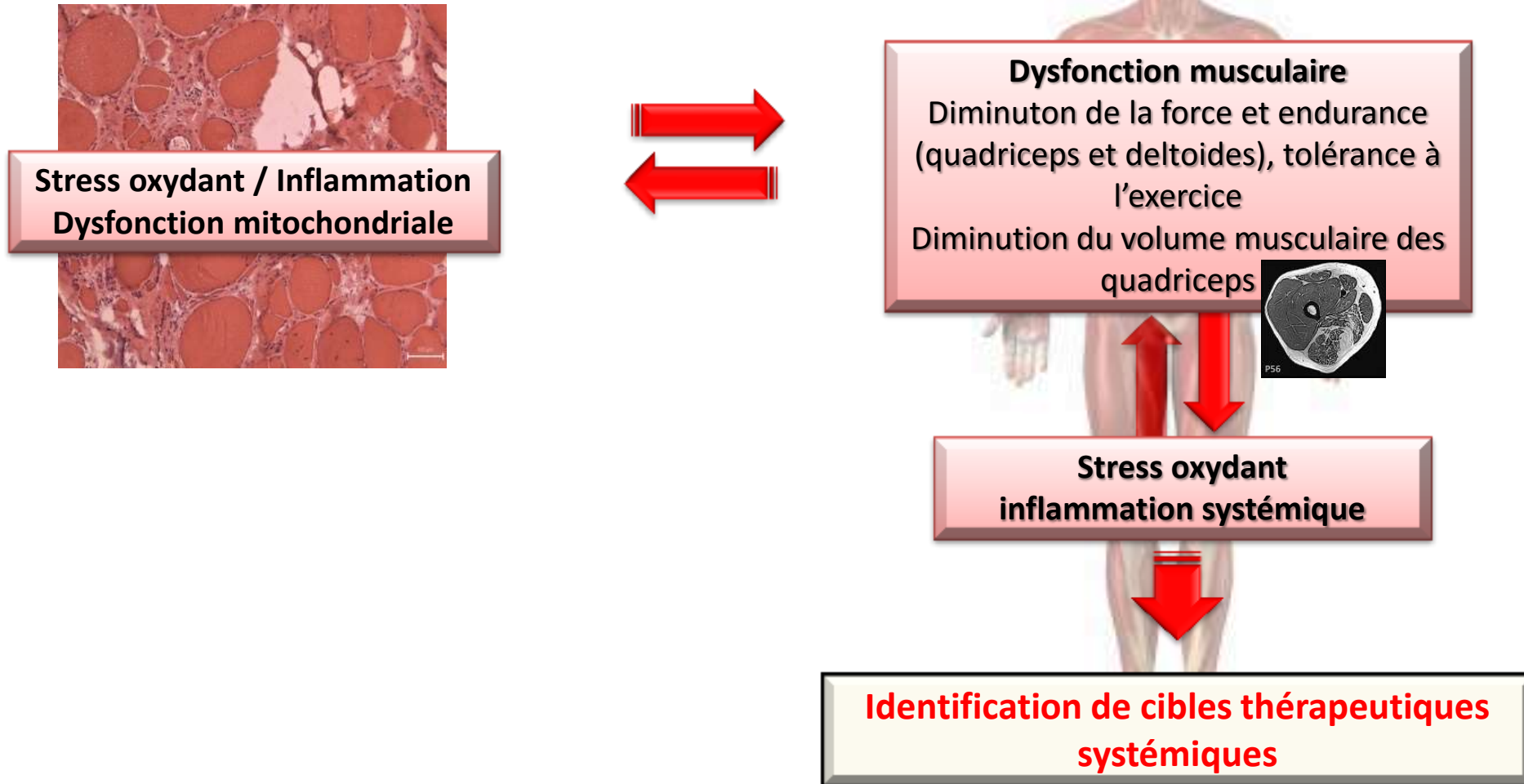
Stress oxydant / Inflammation
Dysfonction mitochondriale



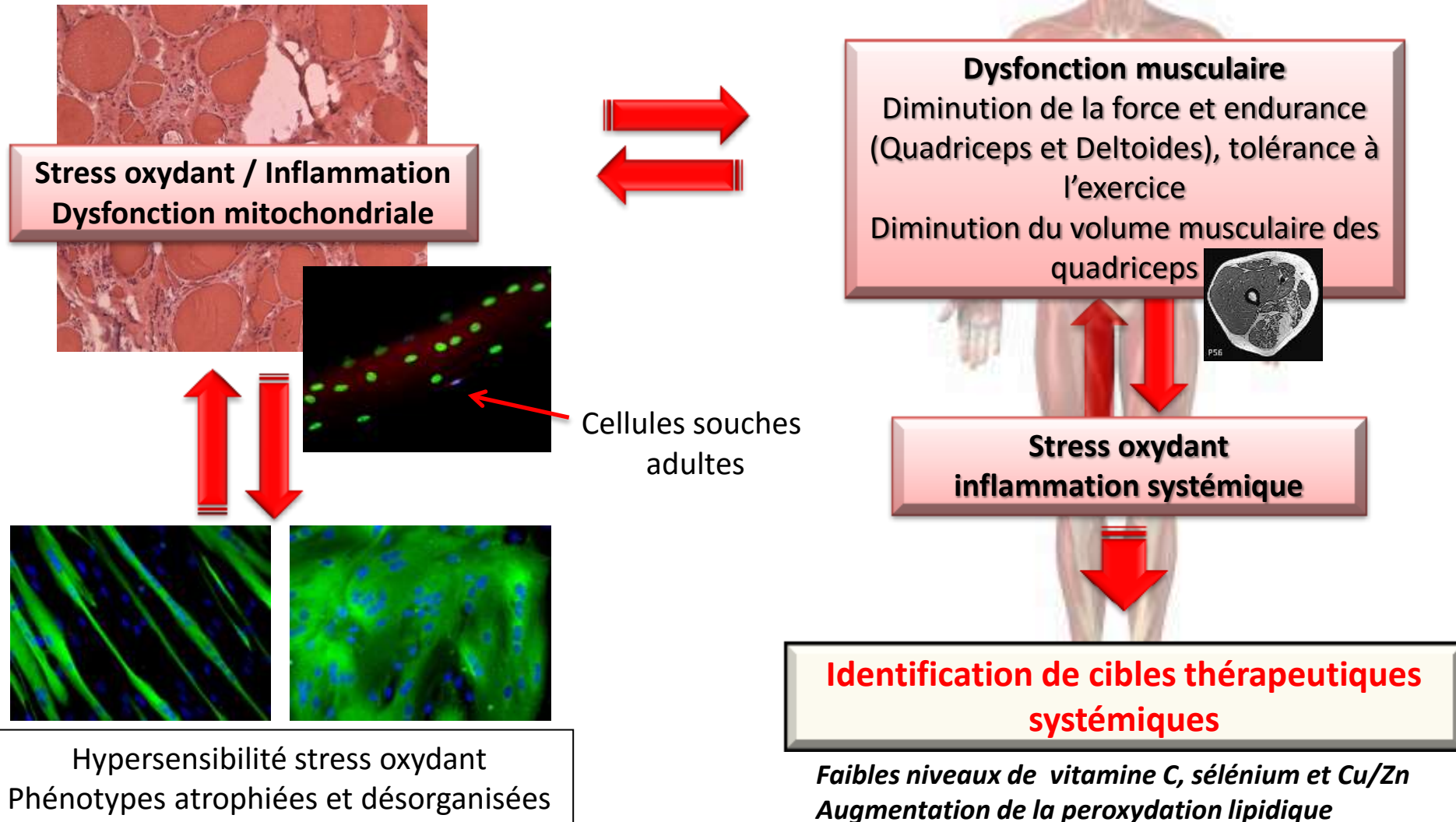
Dysfonction musculaire
Diminution de la force et endurance
(quadriceps et deltoïdes), tolérance à
l'exercice (2MW Test)
Diminution du volume musculaire des
quadriceps



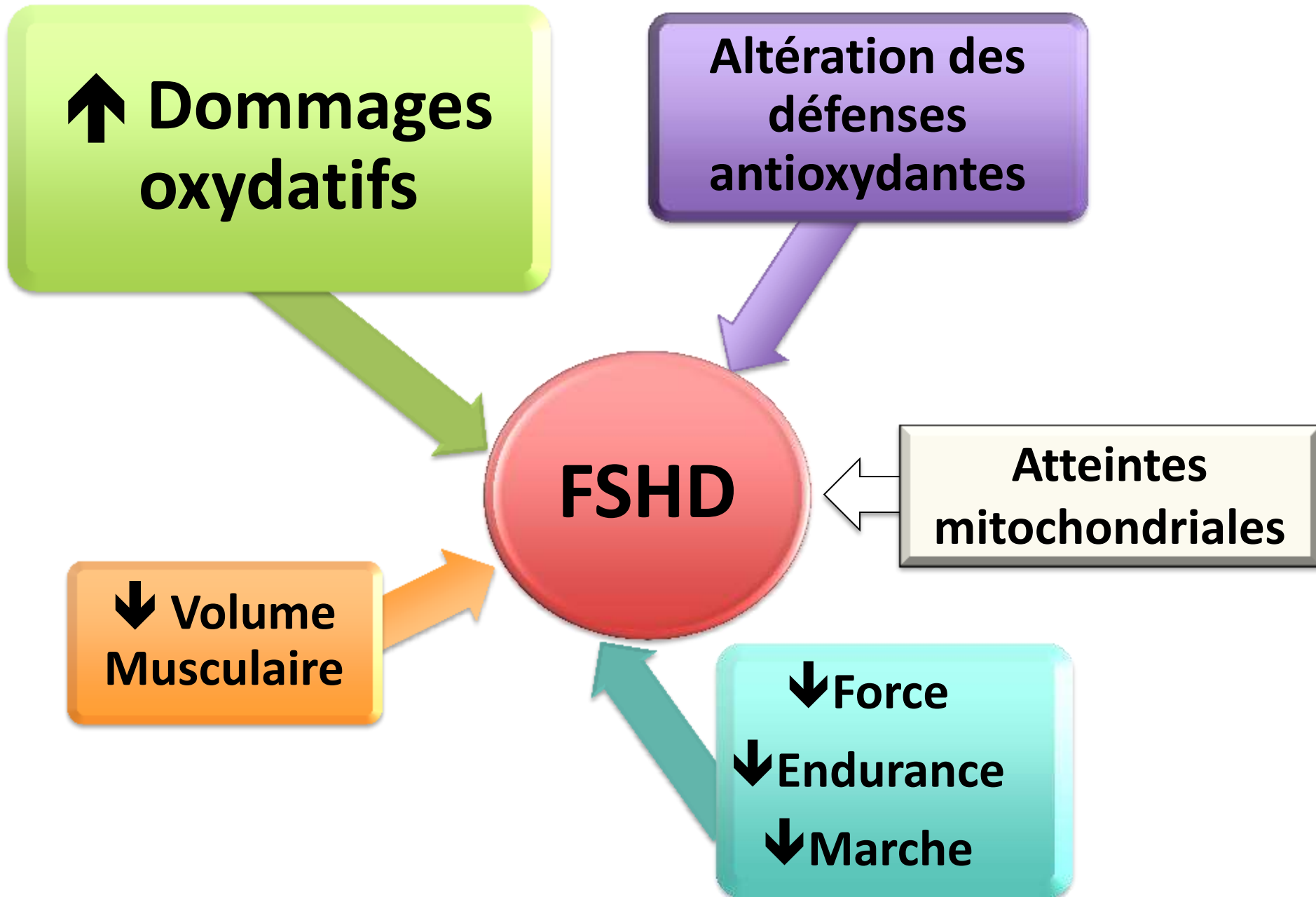




Faibles niveaux de vitamine C, sélénium et Cu/Zn
Augmentation de la peroxydation lipidique



Analyses physiologiques, biochimiques et fonctionnelles



Essai clinique

**Randomisé en double aveugle
contre placebo**

54 patients (17 semaines)

**EFFET D'UNE SUPPLEMENTATION
EN ANTIOXYDANTS
SUR LA FONCTION MUSCULAIRE
LE STRESS OXYDANT**

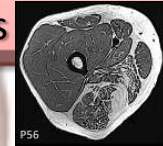
Essai clinique

Randomisé en double aveugle
contre placebo

54 patients (17 semaines)

EFFET D'UNE SUPPLEMENTATION
EN ANTIOXYDANTS
SUR LA FONCTION MUSCULAIRE
LE STRESS OXYDANT

Dysfonction musculaire
Diminution de la force et endurance
(Quadriceps et Deltoides), tolérance à
l'exercice
Diminution du volume musculaire des
quadriceps



Stress oxydant
inflammation systémique

**Identification de cibles thérapeutiques
systémiques**

Faibles niveaux de vitamine C, sélénium et Cu/Zn
Augmentation de la peroxydation lipidique



EVALUATIONS DES EFFETS D'UNE SUPPLEMENTATION EN ANTIOXIDANTS

Randomisé, double aveugle contre placebo

Evaluation de 145 patients par téléphone



Recrutement de 54 patients



Exclusion de 1 patient



N=26 Suppl.

N=27 Placébo

500 mg de Vitamine C
400 mg de Vitamine E
25 mg de Gluconate de Zinc
200 mg de Sélénométhionine

EVALUATIONS DES EFFETS D'UNE SUPPLEMENTATION EN ANTIOXIDANTS

Randomisé, double aveugle contre placebo

Evaluation de 145 patients par téléphone

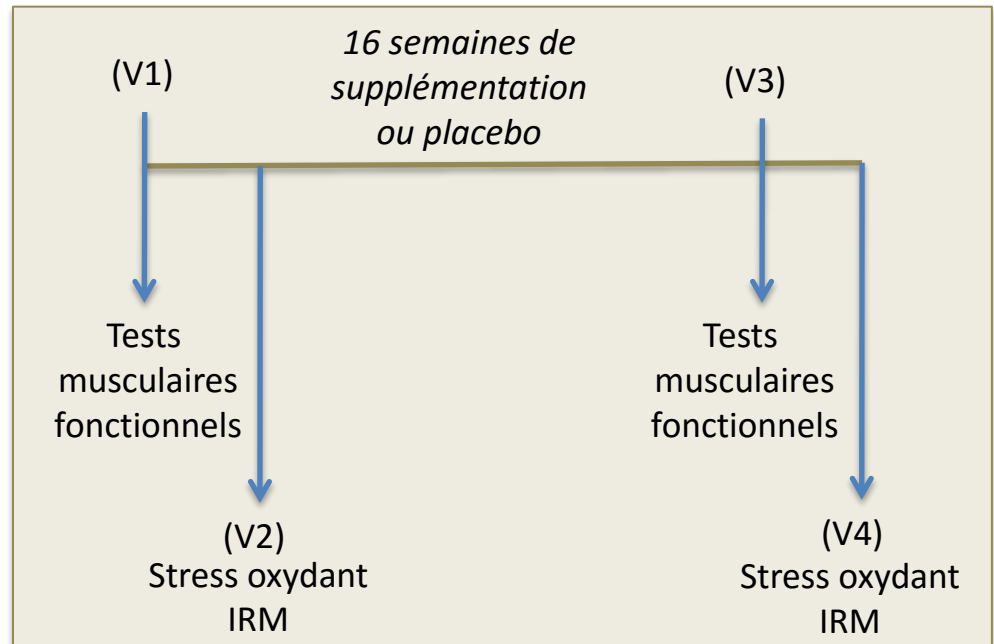
Recrutement de 54 patients

Exclusion de 1 patient

N=26 Suppl.

500 mg de Vitamine C
400 mg de Vitamine E
25 mg de Gluconate de Zinc
200 mg de Sélénométhionine

N=27 Placébo



Design: Critères de jugement principal

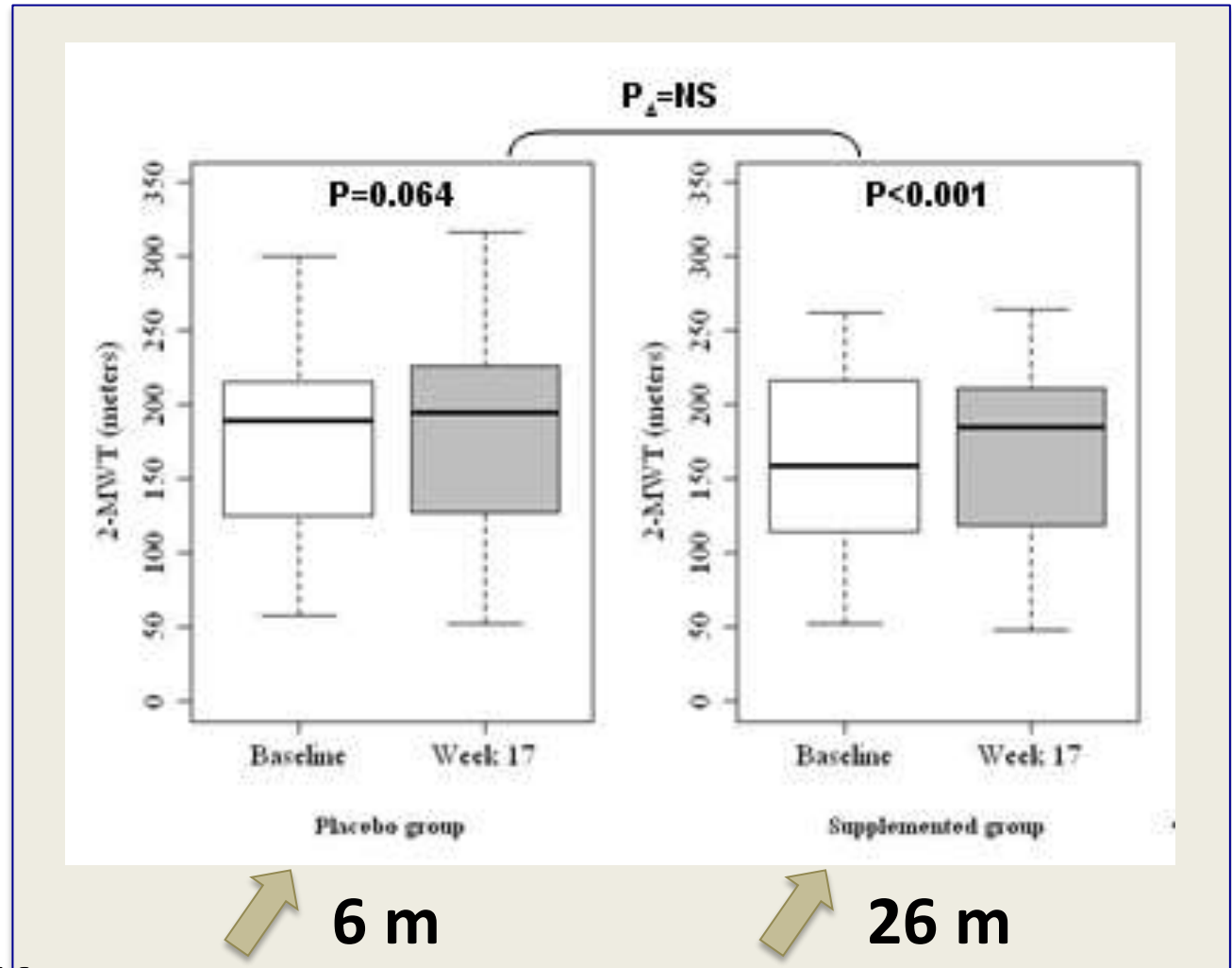
⇒ Changements dans les performances physiques

Design: Critères de jugement principal

⇒ Changements dans les performances physiques

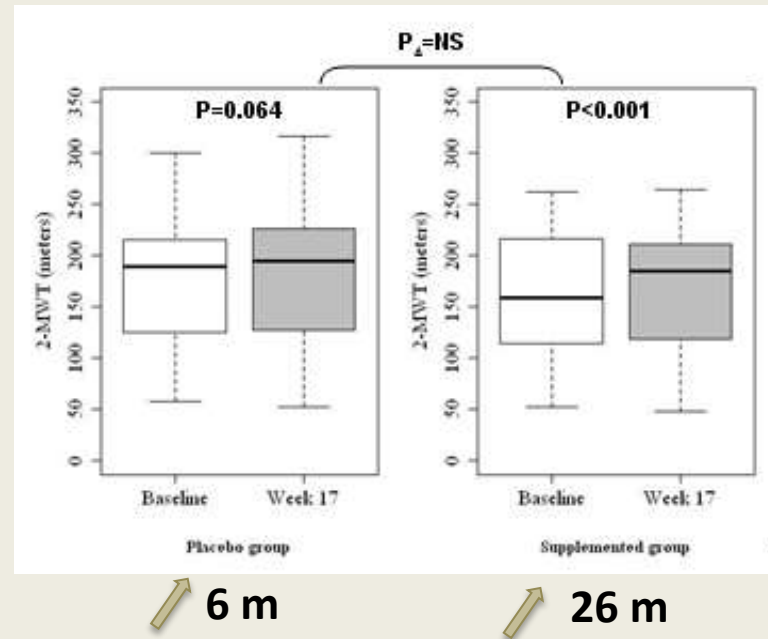


Aller-retour autour de cônes placés dans un couloir de 30 m pendant 2' le plus vite possible



Design: Critères de jugement principal

⇒ Changements dans les performances physiques



STEPPAGE ?

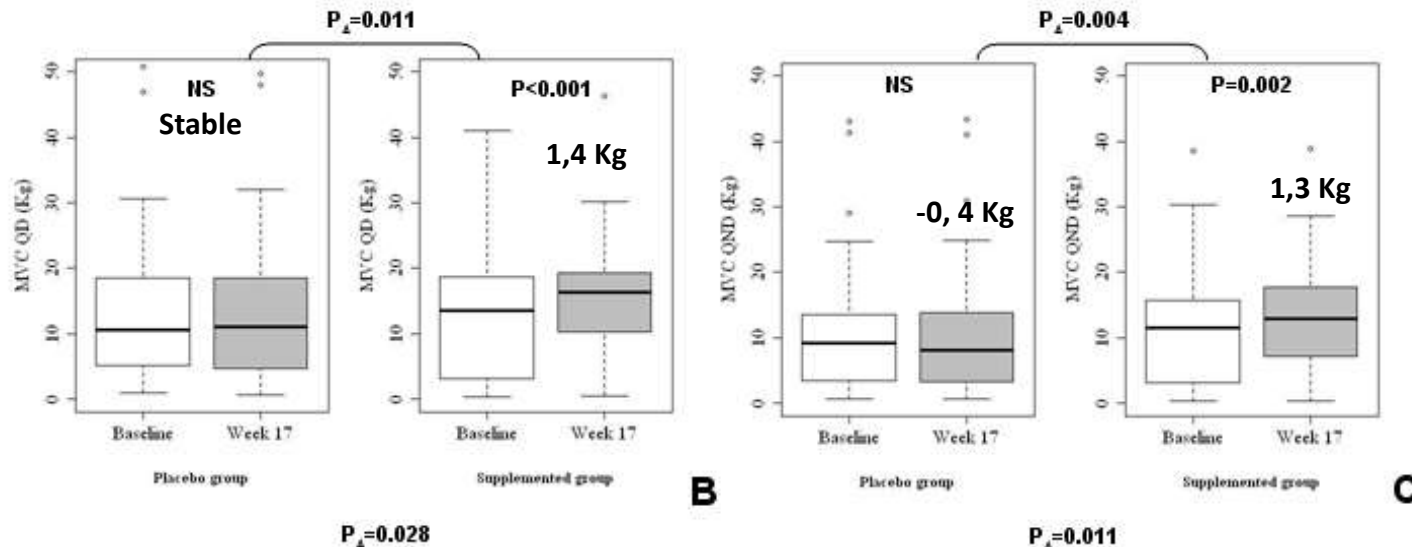
Nombre plus élevé dans Groupe Supplémenté

Design: Critères de jugement principal

⇒ Changements dans les performances physiques



Force CVM_Q : 5 CVM_Q (3 valeurs reproductibles avec 10% de variabilité). Meilleure valeur retenue.

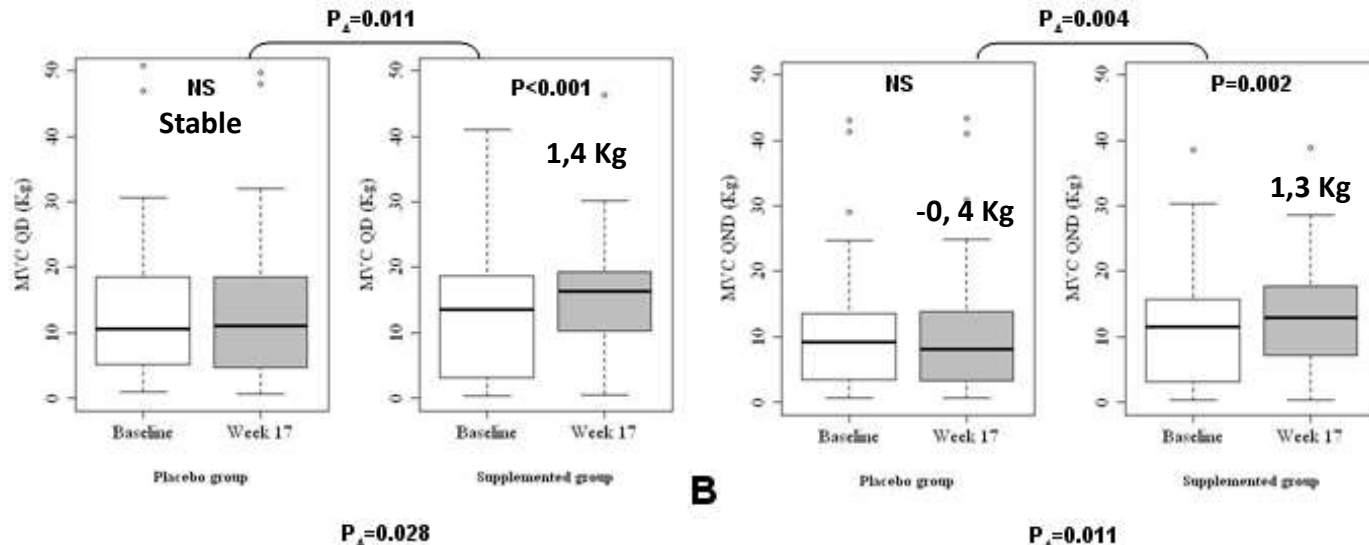
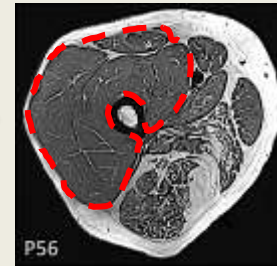
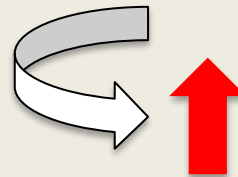


Design: Critères de jugement principal

⇒ Changements dans les performances physiques



Force CVM_Q : 5 CVM_Q (3 valeurs reproductibles avec 10% de variabilité). Meilleure valeur retenue.

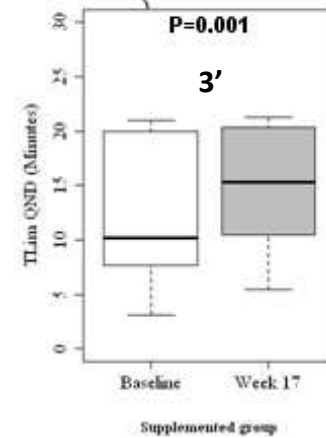
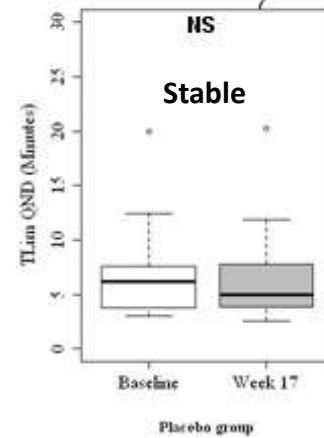
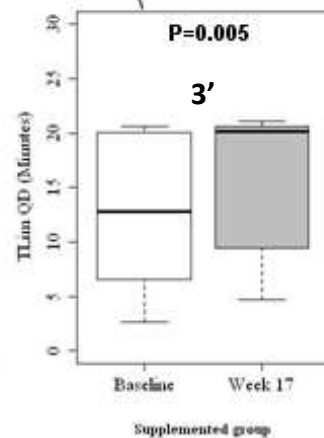
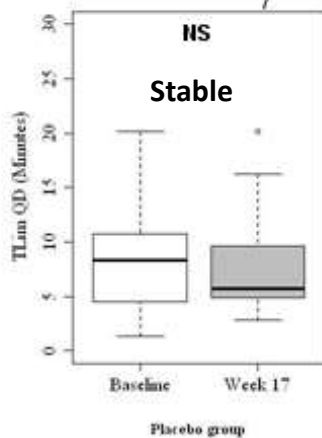


Design: Critères de jugement principal

⇒ Changements dans les performances physiques



Endurance T_{limQ} : extension maximale de chaque jambe en suivant un rythme de 10 mouvements contre un poids correspondant à 30% de la **CVM_Q** par min imposé par un signal sonore jusqu' à épuisement

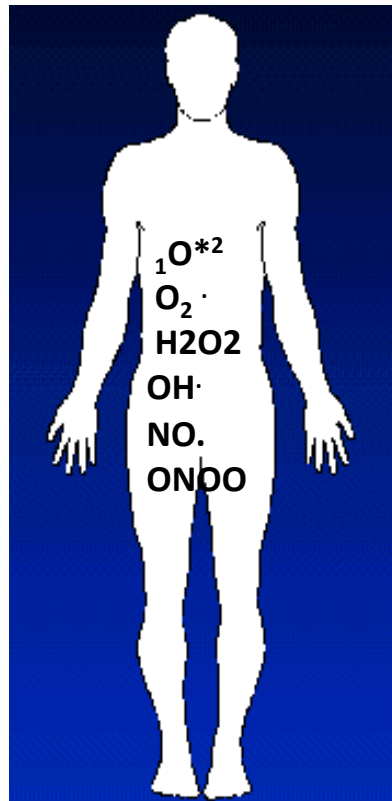


D

E

Design: Critères de jugement secondaires

➔ Changements dans les défenses AO et marqueurs du SO



stress oxydant

Antioxydants

1/ Système Enzymatique
(GSH, GSH-Px, CuZnSOD) ➔


2/ Système non-enzymatique ➔




Vitamine C
Vitamine E
Cu/Zn

➔ Sang: lipides peroxydés, Anticorps anti LDL oxydés, Urine: ADN oxydé et isoprostanes


Analyses physiologiques, biochimiques et fonctionnelles

 **Stress Oxydant**

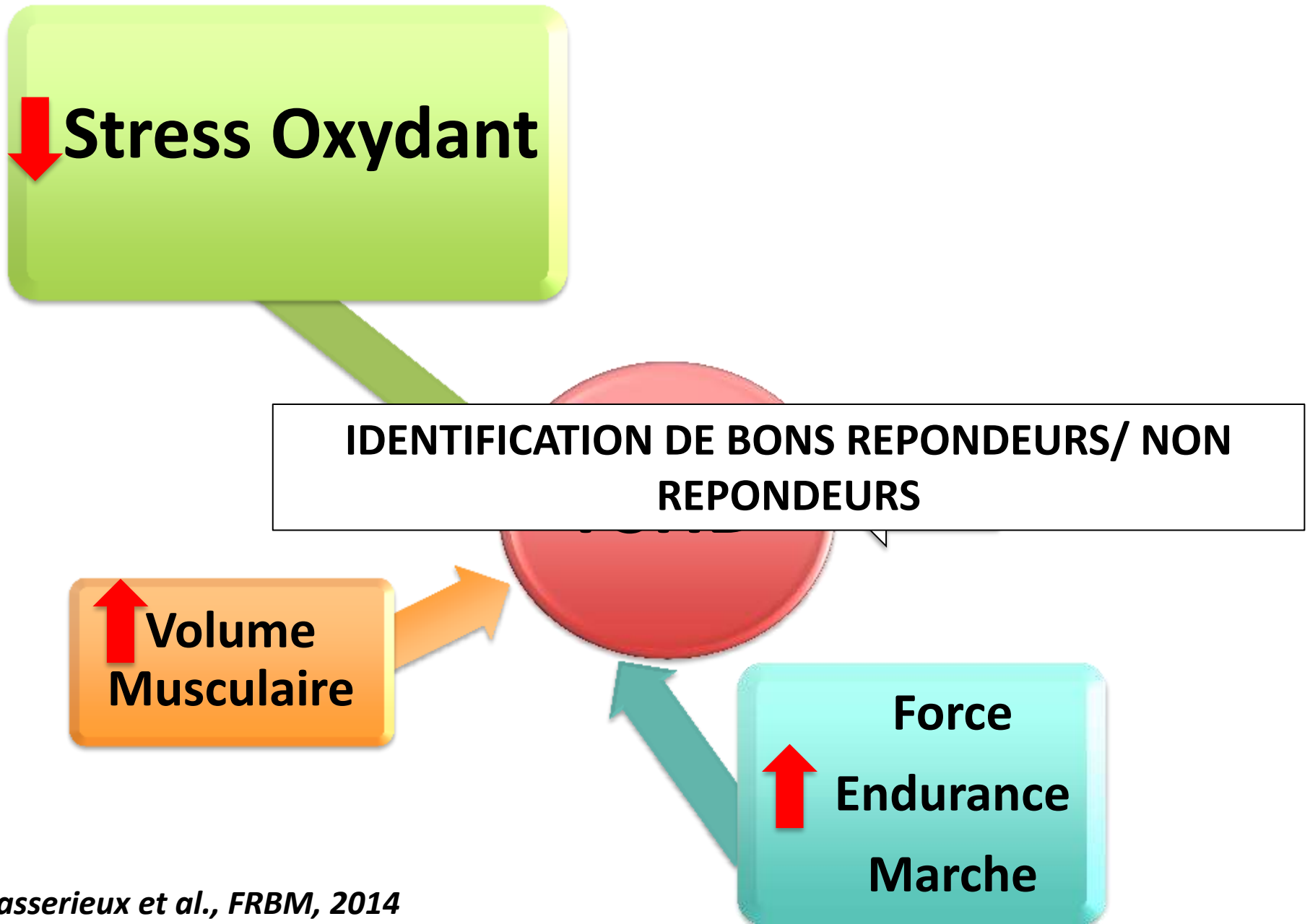
**EFFET SIGNIFICATIF D'UNE SUPPLEMENTATION EN
AO
SUR LA FONCTION MUSCULAIRE
LE STRESS OXYDANT**

 **Volume
Musculaire**


**Force
Endurance
Marche**



Analyses physiologiques, biochimiques et fonctionnelles



Analyses physiologiques, biochimiques et fonctionnelles



**Effet d'une supplémentation adaptée aux défauts propres
de chaque patient sur 3 ans
(150 patients actuellement recrutés)**

Analyses physiologiques, biochimiques et fonctionnelles

FORCE
CMV_Q

**Effet d'une supplémentation adaptée aux défauts propres
de chaque patient sur 3 ans
(150 patients actuellement recrutés)**

Analyses physiologiques, biochimiques et fonctionnelles

FORCE
CMV_Q

**Effet d'une supplémentation adaptée aux défauts propres
de chaque patient sur 3 ans
(150 patients actuellement recrutés)**

**Evolution de la qualité vie (questionnaire SF-36)
Evolution des déficits en vitamines et oligoéléments**



Jacques Mercier

Marietta Barro

Ahmed Turki

Emilie Passerieux

Gerald Hugon

Sandrine Arbogast

Nour El Katib

Annick Bourret

Vinicius Dias WILSON

Claire Thomas-Junius

Sébastien Bommart

Fabien Pillard

Service Physiologie clinique

***J. Pincemail, CHU Liège,
Belgique***





***Je vous remercie de
votre attention !***