

## **Lay report**

Lieu : Hoofddorp, Pays-bas

Titre:

265<sup>ème</sup> Wokshop international de l'ENMC.

Imagerie appliquée aux essais cliniques dans la dystrophie facio-scapulo-humérale(FSHD).

**Date:** 22 au 24 Avril 2022

**Organisateurs:** Giorgio Tasca (Italie), Shahram Attarian (France), John Vissing (Danemark), Jordi Diaz-Manera (Grande Bretagne).

**Participants:** Hermien Kan (Pays-bas), Nens van Alfen (Pays-bas), Anna Pichiecchio (Italie), Pierre Carlier (France), Robert-Yves Carlier (France), Sabrina Sacconi (France), Roberto Fernandez Torron (Espagne), Francesco Santini (Suisse), Teresa Gerhalter (Allemagne), David Bendahan (France), Doris Leung (USA), Linda Heskamp (Grande Bretagne), Kristen Meiburger (Italie), Nicol Voermans (Pays-bas), Aurea Martins-Bach (Grande Bretagne), Olof Dahlqvist Leinhard (Suède). Mauro Monforte (Italie).

Sanne Vincenten (Pays-bas) en formation.

Maria Vriens-Munoz Bravo (Pays-bas), Raj Badiani (Grande Bretagne) and Michal Rataj (Pologne) comme représentants des patients.

George Padberg (Pays-bas) comme auditeur.

Le 265<sup>ème</sup> Wokshop international de l'ENMC.

Imagerie appliquée aux essais cliniques dans la dystrophie facio-scapulo-humérale(FSHD) eu la forme d'un meeting hybride avec 21 participants présents et 5 participants connectés à distance.

La dystrophie facio-scapulo-humérale, une des plus fréquentes dystrophies musculaires est sur le point de franchir le seuil d'entrée dans les essais thérapeutiques.

La communauté scientifique s'est engagée à atteindre le stade des essais cliniques, et deux grands consortiums consacrés à accélérer développement de médicaments ont été créés (le FSHD Clinical Trial Research Network, basé aux États-Unis, CTRN, et plus récemment le FSHD European Trial Network, ETN).

Il faut noter que la FSHD est unique, dans son mécanisme génétique et très particulière dans la progression des altérations musculaires, comparé aux autres dystrophies musculaires.

L'imagerie musculaire par résonance magnétique (IRM) s'est récemment imposée comme un outil important pour diagnostiquer et suivre l'évolution de différents troubles neuromusculaires. Dans le cas de la FSHD, les données dérivées des études IRM ont largement contribué à une meilleure compréhension de cette maladie et de sa progression variable dans le temps.

Cependant, un besoin majeur non encore satisfait est de clairement déterminer l'importance de l'imagerie musculaire pour le diagnostic et le suivi des patients FSHD, et d'établir son rôle dans le cadre d'un essai clinique.

Cet atelier a été l'occasion de réunir les experts du domaine, qui ont partagé leurs connaissances et leurs expériences, et une occasion sans précédent de consacrer du temps à la discussion sur

l'utilité et l'harmonisation des techniques d'imagerie spécifiques à la FSHD. Aucune réunion précédente n'avait été spécifiquement consacrée à ces questions jusqu'à présent.

Pour préparer l'atelier, une enquête sur les installations d'imagerie (IRM, échographie) disponibles dans chacun des centres participants et utilisées pour l'évaluation de la FSHD a été diffusée. Les résultats de cette enquête seront communiqués.

### **Première Journée.**

La session 1 sur l'utilisation de " l'IRM qualitative » présidée par Giorgio Tasca s'est intéressée à l'application des séquences IRM conventionnelles/standard (principalement T1w et T2w-STIR) pour relever les défis diagnostiques et donner des indices sur l'activité et la progression de la maladie, particulièrement hétérogène dans la FSHD. L'expérience de différents centres neuromusculaires en Italie, en France et en Espagne a été présentée. La possibilité de tirer des informations similaires à partir de l'évaluation visuelle des images des protocoles d'IRM quantitative (Dixon), les différences constatées chez les patients atteints de FSHD de type 1 par rapport à ceux de type 2, ainsi que les différences entre les sexes ont été discutées.

### **Deuxième Journée.**

La session 2 présidée par John Vissing sur l'utilisation de « l'IRM quantitative » a traité de l'application de protocoles IRM capables de mesurer le contenu en graisse et de la dynamique du contenu en eau des muscles individuels.

L'expérience de différents centres (situés au Danemark, en Italie, aux Pays-Bas et aux Etats-Unis) avec l'utilisation de ces techniques dans des cohortes transversales et longitudinales de patients FSHD a été présentée. Les résultats communs et les différences dans les protocoles d'acquisition ont été discutés, et une proposition d'analyse partagée des données a été faite comme point d'action de l'atelier.

La possibilité d'avoir des informations quantitatives sur la graisse et l'eau sur une étude du corps en entier dans des temps d'acquisition courts en utilisant différents protocoles, dont l'application pourrait être adaptée en fonction des compromis nécessaires à une mise en œuvre multicentrique et aux ressources techniques disponibles dans les différents centres, a également été présentée.

La session 3 présidée par Shahram Attarian a abordé « l'expérience des essais utilisant l'IRM ». L'IRM musculaire a déjà été utilisée dans le cadre de deux essais interventionnels multicentriques internationaux sur la FSHD (ATYR1940 de aTyr pharma et Redux4 de Fulcrum therapeutics). Les participants impliqués ont partagé leur expérience et ont souligné comment les biomarqueurs IRM ont été mis en œuvre, à la fois pour le recrutement et comme résultats, et quelles leçons ont été tirées, également par rapport à des expériences similaires dans d'autres maladies neuromusculaires. Olov Dahlqvist Leinhard (représentant de la société AMRA medical, connecté à distance le temps de l'exposé et de la discussion suivante) a illustré leur protocole, le pipeline d'analyse et les différents biomarqueurs dérivés de l'IRM concernant le volume musculaire et l'analyse du contenu en graisse qui ont été utilisés dans l'essai ReDux4.

La session 4 présidée par Jordi Diaz-Manera s'est intéressée aux "corrélations entre les outils d'évaluation fonctionnelle et les autres techniques ».

La pertinence clinique des mesures d'imagerie a été abordée par une analyse détaillée des preuves disponibles. Les données suggèrent que l'IRM quantitative est capable de détecter des changements dans la structure musculaire avant que les patients ne connaissent une aggravation clinique, et que certains paramètres pourraient être utiles pour prédire les changements dans la fonction musculaire au fil du temps.

Des méthodes alimentées par l'intelligence artificielle pour la segmentation musculaire, qui est une étape essentielle mais qui prend actuellement beaucoup de temps pour l'imagerie quantitative, ont également été présentées. Des techniques innovantes capables de détecter la fibrose et la spectroscopie IRM ont été les sujets des dernières présentations de cette session.

La session 5 présidée par Nens van Alfen a porté sur « Muscles et ultrasons ».

L'échographie est une technique non invasive capable de visualiser les muscles et d'évaluer leurs caractéristiques structurelles. Un protocole détaillé utilisé pour l'étude des patients neuromusculaires, et de la FSHD en particulier, a été présenté et discuté entre les participants, avec un intérêt général pour une application possible dans différents centres. Des données échographiques transversales et longitudinales, également pour les muscles faciaux, qui sont difficiles à évaluer par d'autres techniques d'imagerie, ont été montrées par le groupe néerlandais. Les techniques de deep-learning pour la segmentation automatique des muscles par ultrasons, ont été présentées en parallèle avec les exposés de la session précédente. La journée a ainsi été clôturée.

### **Troisième journée**

Elle a été entièrement consacrée à la discussion générale. Les participants se sont accordés sur l'utilité diagnostique de l'IRM dans un contexte particulier, et sur son rôle dans la stratification des patients pour l'entrée dans un essai clinique.

L'expertise en matière d'échographie est actuellement limitée à des centres spécifiques, mais elle apparaît comme une technique sûrement intéressante qui, si elle était standardisée, pourrait contribuer à fournir des informations supplémentaires à l'IRM, également dans le cadre d'un essai clinique.

En ce qui concerne l'IRM quantitative, des efforts doivent être faits pour harmoniser et améliorer les protocoles qui avaient déjà été mis en œuvre dans des essais précédents. Les chercheurs doivent s'efforcer de couvrir le corps en entier, étant donné l'hétérogénéité et l'imprévisibilité de la FSHD, et d'inclure des séquences spécifiques pour évaluer l'activité de la maladie. L'idée d'adapter le choix du ou des biomarqueurs d'imagerie spécifiques, en fonction de l'action du médicament étudié, est également clairement apparue.

Il y a un consensus sur la nécessité d'effectuer une analyse globale des données quantitatives d'IRM publiées dans les différentes études d'histoire naturelle, dans le but d'augmenter la validité et éventuellement d'obtenir des informations supplémentaires sur le mécanisme et la progression de la maladie. Les étapes vers la mise en œuvre des nouveaux protocoles d'imagerie avancée, qui pourraient fournir des informations plus complètes dans un temps d'acquisition

plus court, doivent être poursuivies. Une coordination avec le groupe de travail sur l'imagerie déjà en place au sein du CTRN est indispensable pour optimiser les efforts, et des réunions conjointes, en ligne et en direct, seront organisées à cette fin.

**Afin de diffuser les résultats du workshop, ceux-ci seront présentés lors des prochaines réunions de l'ETN de la FSHD et lors du congrès de l'IRC de la FSHD en 2022, en plus du rapport complet qui sera publié dans Neuromuscular Disorders.**