

## 268<sup>ème</sup> atelier de l'ENMC (30 septembre – 2 octobre 2022)

### Diagnostic génétique, classification clinique, outils d'évaluation et biomarqueurs dans la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD) : pertinence pour les essais thérapeutiques.

**Lieu:** Courtyard by Marriott Amsterdam Airport, Hoofddorp, Pays-Bas

**Titre:** Diagnostic génétique, classification clinique, outils d'évaluation et biomarqueurs dans la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD) : pertinence pour les essais thérapeutiques.

**Organisateurs:** Dr Nicol Voermans (Pays-Bas), Dr Richard Lemmers (Pays-Bas), Karlien Mul (Pays-Bas), Julie Dumonceaux (Royaume Uni).

**Participants:** Giorgio Tasca (Italie, en visio), Sheila Hawkins (Royaume Uni, représentant de patients), María Gómez Rodulfo (Espagne, représentant de patients), Alexandre Méjat (France, représentant de patients), Jamshid Arjomand (Etats Unis, représentant de patients), Emma Weatherley (Australie, en visio), Pilar Camaño (Espagne), Valérie Race (Belgique), Emiliano Giardina (Italie), Nienke van der Stoep (Pays-Bas, en visio), Sarah Burton-Jones (Royaume Uni), Victoria Williams (Royaume Uni, en visio), Frédérique Magdinier (France), Federica Montagnese (Allemagne, jeune chercheur), Elena Carraro (Italie, jeune chercheur, en visio), Piraye Oflazer (Turquie), Emma Matthews (Royaume Uni, en visio), Katy de Valle (Australie, jeune chercheur), Giulia Ricci (Italie), Bob Bloch (Etats Unis), Sabrina Sacconi (France, en visio), Enrico Bugardini (Royaume Uni), Alexandra Belayew (Belgique), Peter Jones (Etats Unis, en visio), Yann Péréon (France), Lorenzo Guizzaro (Pays-Bas).

**Description et objectifs de l'atelier :** Le 268<sup>ème</sup> atelier de l'ENMC s'est tenu sous la forme d'une réunion hybride du 30 septembre au 2 octobre 2022 et a rassemblé 31 experts couvrant un large champ de spécialités, venant d'Europe, des Etats-Unis et d'Australie, pour discuter diagnostic génétique, classification clinique, outils d'évaluations et biomarqueurs de la FSHD.

**Background :** Lors des dernières années, plus de 20 sociétés pharmaceutiques ont annoncé le développement de programmes spécifiques sur la FSHD. Fulcrum Therapeutics est la seule avec un essai thérapeutique de phase 3 en cours, avec son médicament candidat Losmapimod, qui réduit l'expression de *DUX4*. Quelques autres sociétés ont annoncé être en préparation finale de nouveaux médicaments et plusieurs études de phases 1-2 sont attendues dans les toutes prochaines années. Ces avancées soulignent l'importance de la collaboration entre experts européens pour être prêts pour les essais cliniques. Pour cela, FSHD Europe a lancé le réseau FSHD European Trial Network (FSHD ETN). [Voermans 2021]

#### Principaux points discutés lors de l'atelier

Les participants ont partagé leur expertise de cliniciens et de chercheurs dans le domaine et les discussions animées ont mis en exergue les points suivants :

#### Groupe de travail 1 : Diagnostic génétique

- Une vue d'ensemble de la génétique de la FSHD et les différentes techniques de diagnostic génétique ont été présentées, y compris les défis et limitations actuelles.
- La démarche diagnostique de la FSH de type 2 a été précisée et un consensus a été proposé : il s'agit d'un phénotype clinique de FSHD avec réduction sévère de la méthylation de l'ADN dans les régions D4Z4 des chromosomes 4 et 10 (incluant un chromosome permissif de la FSHD)

induite par un variant pathogène dans un gène modificateur de la chromatine (souvent *SMCHD1*).

- La démarche et la complexité du diagnostic pré-implantatoire et du diagnostic prénatal ont été discutées.
- La première phase d'évaluation qualitative par l'European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) a eu lieu en 2021.

#### Groupe de travail 2 : Classification clinique et outils d'évaluation

- Les bonnes pratiques de prise en charge clinique des patients FSHD ont été discutées sur leur versant adulte et pédiatrique, ainsi que du point de vue rééducatif.
- Une vue d'ensemble des outils d'évaluation disponibles (à la fois côté médecins et patients) a été présentée.
- Un sondage a été mené pendant l'atelier sur le retour d'expérience des participants quant aux différents outils d'évaluation et à leurs préférences pour certains d'entre eux.

#### Groupe de travail 3 : Biomarqueurs

- Les biomarqueurs actuellement utilisés pour évaluer la sévérité de la maladie ou l'efficacité thérapeutique ont été présentés et l'intérêt potentiel de chacun d'entre eux activement discuté.
- Les attentes des patients et des agences réglementaires ont été entendues.
- Les leçons de l'essai thérapeutique Fulcrum ont été discutées.

#### De façon générale:

- FSHD Europe, FSHD Global et la FSHD Society ont présenté leurs objectifs et leurs principaux projets.
- Les représentants de la FSHD Society ont rapporté leur vécu de l'étude de phase 3 Fulcrum, ainsi que les résultats du sondage FSHD European Patient Survey sur les attentes des patients pour les essais à venir.

#### **Les recommandations suivantes ont été formulées :**

#### Groupe de travail 1 : Diagnostic génétique

- Dans le but d'obtenir un minimum d'informations cliniques au moment du diagnostic génétique, un formulaire de recueil de données uniformisé sera établi et sera fourni à tous les cliniciens demandeurs de tests génétiques.
- La liste des laboratoires de génétique réalisant les diagnostics de FSHD sera complétée et mise en ligne sur le site de FSHD Europe, en y incluant les techniques disponibles. Ceci devrait améliorer l'accessibilité au diagnostic génétique en Europe et permettre aux différents centres de se contacter et se coordonner.
- Les règles de bonne pratique ENMC sur le diagnostic génétique seront mises à jour. Elles remplaceront la version de 2010. [Lemmers, 2011]
- Compte tenu de la complexité du diagnostic génétique et de ses implications pour le diagnostic pré-implantatoire et le diagnostic prénatal, les cliniciens doivent s'assurer que le conseil génétique a été précocement discuté avec la famille. Une fois la transition enfant/adulte de la prise en charge effectuée, il faudra vérifier que les jeunes adultes sont parfaitement informés des

conséquences génétique de leur maladie et qu'ils ont pu discuter relations intimes et contraception.

- Une enquête internationale auprès des neurologues et des généticiens cliniques, sur les difficultés du diagnostic génétique de la FSHD, sera réalisée dans l'objectif de souligner l'importance des informations cliniques au moment des demandes de tests génétiques.
- Le GT1 va poursuivre par des réunions virtuelles régulières pour travailler sur les livrables ci-dessus et pour former les centres les moins expérimentés.

#### Groupe de travail 2 : Classification clinique et outils d'évaluation

- Des réunions virtuelles seront régulièrement organisées pour atteindre un consensus sur un set optimal d'outils d'évaluation qui pourront être utilisés à la fois pour les essais thérapeutiques et la prise en charge courante des patients FSHD.
- Le GT2 va également travailler sur un formulaire d'évaluation clinique qui pourra être utilisé lors de la prise en charge clinique des patients FSHD.
- Des médecins ou chercheurs, plus spécifiquement experts dans les formes pédiatriques de FSHD, seront impliqués dans le GT2 pour avoir une meilleure perspective pédiatrique.
- La contrainte que représentent les outils d'évaluation lors d'une consultation sera mise en balance avec les attentes des patients et le temps dédié aux discussions thérapeutiques.

#### Groupes de travail 3 : Biomarqueurs

- Le GT3 va établir des procédures opérationnelles standards (Standard Operating Procedures, SOPs) pour la détection de DUX4.
- Des règles de bonne pratique concernant les informations minimales requises pour les publications portant sur des modèles animaux de FSHD seront publiées.
- Le GT3 va diffuser auprès des chercheurs un questionnaire pour identifier les manques et besoins dans le développement de nouveaux biomarqueurs pour la FSHD.

#### De façon générale :

- Les possibilités de collaboration entre FSHD Europe, FSHD Society et FSHD global ont été discutées, incluant la traduction dans différentes langues des informations détaillées présentes sur le site WEB de la FSHD Society, de façon à toucher les pays qui ne sont pas encore activement impliqués
- La FSHD Society va discuter avec FSHD Europe et l'ETN afin d'évaluer les possibilités de coopération pour l'organisation des FSHD International Research Conferences, et si une conférence de patients peut prendre place en même temps (FSHD Connect).
- Les différents réseaux (TREAT-NMD, ETN, CTRN (FSHD Clinical Trial network)) vont collaborer le plus possible pour des sujets génériques et travailler régionalement chaque fois que nécessaire, tous tournés vers le même objectif.

#### **Références**

Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: workshop 9<sup>th</sup> June 2010, LUMC, Leiden, The Netherlands. Lemmers RJ, O'Shea S, Padberg GW, Lunt PW, van der Maarel SM. Neuromuscul Disord. 2012 May;22(5):463-70.

Voermans NC, Vriens-Munoz Bravo M, Padberg GW, Laforêt P; FSHD European Trial Network workshop study group, van Alfen N, Attarian S, Badrising UA, Bugiardini P, Camano González P, Carlier RY, Desguerre I, Diaz-Manera J, Dumonceaux J, van Engelen BG, Evangelista T, Khosla S, Lópezde Munain A, van der Maarel SM, Mejat A, Monforte M, Montagnese F, Mul K, Oflazer P, Porter B, Quijano Roy S, Ricci E, Sacconi S, Sansone VA, Schoser B, Statland J, Stumpe E, Tasca G, Tawil R, Turner C, Vissing J. *Neuromuscul Disord.* 2021 Sep;31(9):907-918.

1<sup>st</sup> FSHD European Trial Network workshop: Working towards trial readiness across Europe.