

Le 270e workshop de l'ENMC s'est tenu du 10 au 12 mars 2023 et a réuni 20 représentants d'associations de patients et de l'industrie ainsi que des experts neuromusculaires et cliniques de 8 pays européens et des États-Unis. L'objectif principal de cet atelier était le développement d'une procédure commune pour optimiser la fiabilité de la détermination du nombre de copies du gène SMN2 et de mettre en place des réseaux entre les laboratoires et les cliniciens dans ce domaine.

Par le passé, la détermination du nombre de copies du gène SMN2 était principalement informative et servait surtout à élaborer des corrélations génotype-phénotype. Cependant, ce biomarqueur génomique est actuellement l'un des principaux déterminants de la décision thérapeutique, en particulier pour les patients identifiés par les programmes de dépistage néonatal. Alors que la confirmation génétique de la SMA est relativement simple en détectant l'absence des deux copies du gène SMN1 (maternelle et paternelle ; 95 % des patients peuvent être diagnostiqués avec un simple test qualitatif), l'évaluation du nombre de copies du gène SMN2 nécessite des méthodologies quantitatives qui ne sont pas simples à mettre en œuvre dans la plupart des laboratoires. Dans ce contexte, le double test d'échantillons d'ADN entre laboratoires peut révéler une discordance surprenante pouvant aller jusqu'à 40 %. La quantification du gène SMN2 devrait être rigoureusement mise en œuvre dans tout laboratoire effectuant des tests SMA, quelle que soit son expertise.

La qualité de l'échantillon d'ADN ainsi que les contrôles d'étalonnage positifs et négatifs sont d'une importance capitale pour tester n'importe quel échantillon ; en outre, les laboratoires devraient mettre en œuvre des tests parallèles effectués dans différents laboratoires pour résoudre les cas ambigus. Le groupe est convenu de recommander l'utilisation d'une technologie permettant de déterminer le nombre exact de copies du gène SMN2 et d'indiquer le nombre précis de copies du gène SMN2 dans le rapport. À cette fin, une session de l'atelier a été consacrée à la discussion avec les spécialistes de différentes sociétés qui fabriquent des kits de laboratoire pour la détermination du nombre de copies du gène SMN2 ; le groupe a proposé d'élaborer une série de recommandations à l'intention des sociétés qui contribueront à minimiser le risque d'erreurs, quelle que soit l'expertise des laboratoires individuels.

Une grande attention a également été accordée à la gestion des cas présentant une discordance génotype-phénotype (symptômes graves chez les patients présentant un nombre plus élevé de copies du gène SMN2 ou vice versa) et des cas présentant un nombre élevé de copies du gène SMN2 (> 4) : le groupe a convenu de la définition d'un protocole dédié et de la création d'un réseau européen qui peut partager des protocoles, échanger des échantillons si nécessaire et soutenir les centres ayant moins d'expérience dans les diagnostics les plus complexes. En outre, un registre européen de patients présentant quatre copies du gène SMN2 a été proposé afin de mieux définir l'histoire naturelle de la maladie.

Outre le nombre de copies, les variantes ponctuelles et structurelles du gène SMN2 ont également fait l'objet d'une discussion, soulignant la nécessité de mieux étudier ces facteurs. Les participants ont convenu que les variants modificateurs positifs validés du gène SMN2 (c.859G>C et c.835-44A>G) devraient être testés et signalés systématiquement dans tout contexte diagnostique (lié ou non au dépistage néonatal), bien qu'il n'y ait pas suffisamment de données pour modifier les décisions thérapeutiques sur la base de ces variants. En outre, il a été noté que les conséquences cliniques des structures hybrides ne sont pas encore claires et nécessitent des études supplémentaires avec des techniques NGS ainsi qu'une base de données sur l'évolution clinique.

L'une des sessions de l'atelier était consacrée au dépistage chez le nouveau-né. Tous les participants ont convenu de la nécessité d'établir un flux de travail clair pour le diagnostic et la gestion des patients identifiés par le dépistage néonatal, avec un processus de communication optimisé. Cela

devrait également inclure la présence d'un expert en maladies neuromusculaires lors de la première réunion avec la famille, afin de fournir des informations plus complètes et d'effectuer une évaluation clinique précise de l'enfant. La prise en charge par un centre de référence spécialisé, réalisant le test de confirmation et l'évaluation des marqueurs pronostiques, est vivement encouragée. La nécessité d'un diagnostic et d'une prise en charge des patients dans les meilleurs délais a également été soulignée : le groupe de travail propose d'élaborer une recommandation concernant le délai entre la première consultation avec la famille, le test de confirmation et le début du traitement. Un autre point crucial est celui des patients pré-symptomatiques avec quatre copies du gène SMN2, pour lesquels la stratégie "wait-and-see" est parfois utilisée : la principale préoccupation de cette stratégie est liée au risque de manifestation précoce de la maladie chez ces patients, qui peut se manifester pendant la petite enfance, ce qui aggrave le résultat thérapeutique. Pour cette raison, il a été souligné que, du point de vue biologique/physiopathologique, un traitement précoce des patients présentant quatre copies du gène SMN2 est conseillé et qu'il est nécessaire de collecter des données cliniques supplémentaires sur ces patients afin d'obtenir l'approbation du traitement par les organismes de réglementation.

En ce qui concerne la prise en charge et le traitement des patients symptomatiques, il a été noté avec inquiétude que le nombre de copies du gène SMN2 a parfois été utilisé comme critère réglementaire pour déterminer l'accès aux thérapies de la SMA dans certaines régions, et il a été convenu que la décision de traitement devrait être indépendante du nombre de copies du gène SMN2. Une fois encore, il a été proposé de définir un délai d'exécution recommandé pour le test génétique de confirmation (configuré comme une véritable urgence médicale) afin d'éviter de perdre un temps précieux pour initier le traitement.

Enfin, les biomarqueurs disponibles manquent de reproductibilité et de données longitudinales et ne sont donc pas adaptés pour prédire et surveiller la réponse au traitement et le pronostic des patients (en particulier pour les patients pré-symptomatiques) ; pour cette raison, le groupe de travail encourage les futures études collaboratives internationales qui pourraient aider à définir la validité des biomarqueurs candidats actuellement disponibles et à évaluer tout nouveau biomarqueur.

Comme résultats spécifiques de cet atelier, les participants ont convenu de définir une procédure opérationnelle standard pour la détermination du nombre de copies du gène SMN2 et un flux de travail spécifique pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de SMA identifiés dans le cadre du dépistage néonatal, ainsi que d'engager des efforts de collaboration pour la création d'un réseau européen afin de résoudre les divergences entre les centres experts. Ces efforts seront poursuivis au cours de l'année 2023.

Un rapport complet sera publié dans *Neuromuscular Disorders*.