

Rapport du groupe de travail ENMC n°272

Localisation: Hoofddorp, The Netherlands

Titre: La myosite à inclusions : 10 ans de progrès – révision des critères de diagnostic ENMC 2013 et préparation aux essais thérapeutiques

Date: 16-18 Juin 2023

Organisateurs: Chris Wehl (USA), Marianne de Visser (The Netherlands), Jens Schmidt (Germany)

Participants: Helene Alexandersson (Sweden), Lindsay Alfano (USA), Yves Allenbach (France), Umesh Badrising (The Netherlands), Olivier Benveniste (France), Salman Bhai (USA), Jan De Bleecker (Belgium), Marie Christine Breeveld (patient representative, the Netherlands), Hector Chinoy (UK), Louise Diederichsen (Denmark), Mazen Dimachkie (USA), Steven Greenberg (USA), Mridul Johari (Australia), James Lilleker (UK), Ulrika Lindgren (Sweden), Tom Lloyd (USA), Pedro Machado (UK), Tahseen Mozaffar (USA), Roland Mischke (patient representative, Germany), Elie Naddaf (USA), Merrilee Needham (Australia), Ichizo Nishino (Japan), Anders Oldfors (Sweden), Christiaan Saris (The Netherlands), Werner Stenzel (Germany), Giorgio Tasca (UK)

Traduction par :

Arab	- Elie Naddaf
Danish	- Louise Diederichsen
Dutch	- Marie Christine Breeveld, Marianne de Visser
Finnish	- Mridul Johari
French	- Olivier Benveniste
German	- Roland Mischke/Jens Schmidt
Italian	- Giorgio Tasca
Japanese	- Ichizo Nishino
Urdu	- Tahseen Mozaffar
Portuguese	- Pedro Machado
Spanish	- Umesh Badrising
Swedish	- Helene Alexandersson

Le 272e atelier de l'ENMC sur la myosite à inclusions (MI), intitulé « 10 ans de progrès – révision des critères de diagnostic de l'ENMC 2013 et préparation aux essais thérapeutiques », a eu lieu les 16 et 18 juin 2023. Vingt-neuf participants du monde entier, dont deux représentants de patients, ont été réunis pour revoir les critères de diagnostic, plus de 10 ans après l'atelier ENMC de 2011 sur la MI. Les leçons tirées de l'histoire naturelle actuelle et des essais thérapeutiques antérieurs ont été partagés pour élaborer des lignes directrices consensuelles sur la conception des essais et les futurs critères de jugement des résultats. Deux essais effectués récemment avec les médicaments Bimagrumb et Arimoclomol n'ont pas atteint les critères de jugement de ces essais, ce qui a donné lieu à des discussions sur les critères les plus appropriés. L'atelier avait aussi pour objectif d'identifier des biomarqueurs prometteurs pour le diagnostic de la MI et de surveillance de la progression de la maladie. Il a été recommandé qu'à l'heure actuelle, en l'absence d'une thérapie efficace, le suivi des personnes atteintes de MI devait suivre les recommandations actuelles en vigueur.

Au début de l'atelier, les deux représentants des patients ont planté le décor en partageant leur parcours de soins avec les autres participants. Ils ont également exprimé leurs souhaits concernant les priorités cliniques et de recherche : sensibiliser les généralistes et les autres

médecins spécialistes à la MI, concentrer la recherche sur les besoins non satisfaits des patients, et noter le besoin urgent d'option thérapeutique pour les troubles de la déglutition (dysphagie), qui sont très gênants et socialement mal vécus.

La première partie de l'atelier a largement abordé les caractéristiques cliniques et pathologiques, à la fois communes et rares, ce qui a été très utile pour l'élaboration de critères diagnostiques. Il est primordial d'établir un diagnostic de MI le plus tôt possible, et le groupe a souligné la nécessité d'établir des lignes directrices simples et générales en matière de diagnostic. Une telle ligne directrice permettra non seulement d'exclure les maladies qui peuvent se présenter comme des imitations de MI, mais aussi de permettre l'inscription des patients MI à de futurs essais thérapeutiques. Les patients peuvent présenter des caractéristiques inhabituelles, mais aussi l'image typique peut évoluer. Étant donné l'impact sérieux d'un diagnostic de MI, la discussion concernant la biopsie musculaire a mené à la recommandation qu'une biopsie devait être effectuée chez tous avec un ensemble minimal d'études histologiques sur la biopsie.

Les études épidémiologiques ont montré une grande variabilité de la fréquence de la MI dans différentes parties du monde. Des études récentes ont montré qu'il est important de reconnaître qu'il peut y avoir des différences liées au sexe et à l'ethnie dans les manifestations cliniques, en particulier la gravité de la faiblesse des jambes et la difficulté à avaler. Il a été démontré de façon convaincante que la survie est quelque peu raccourcie chez les patients MI. Dans cette partie de l'atelier, les mécanismes de la maladie ont été rappelés, en particulier le rôle de l'inflammation comme facteur prédominant.

La deuxième partie de l'atelier a porté sur la découverte de nouveaux outils potentiels pour le diagnostic. Divers outils d'imagerie ont été présentés, y compris l'IRM musculaire (imagerie par résonance magnétique), l'échographie musculaire et la TEP (tomographie par émission de positons). Finalement à ce jour, l'IRM semble être la plus appropriée pour faire progresser l'approche diagnostique. L'échographie musculaire s'est révélée prometteuse parce qu'elle est rapide et non-invasive pour le patient, et sans doute applicable comme outil d'appoint. Il a été noté que l'expertise dans la réalisation et l'interprétation des différentes études sur ces différents outils varie à travers le monde.

Des biomarqueurs dans le sérum et les tissus musculaires pourront être utilisés à des fins de diagnostic. Les biomarqueurs sériques pourraient éventuellement aider à l'avenir à appuyer un diagnostic lorsqu'une biopsie n'est pas possible.

Une grande partie de l'atelier a été consacrée à la révision des critères de diagnostic de 2011. Cela visait à les rendre aussi complets que possible pour l'inscription des patients dans les essais cliniques, et, d'autre part, pour éviter les erreurs de diagnostic. Il a été souligné à maintes reprises qu'il existe une différence importante entre les recommandations pour les cliniciens sur la façon de diagnostiquer la MI dans les contextes de soins en santé générale et les recommandations requises pour les études en recherche.

Au cours de la troisième partie de l'atelier, les critères de jugement pour les essais cliniques ont été abordées. Quels sont les résultats actuellement disponibles et quelles en sont leurs limites? Pour la conception d'essais futurs, il est de la plus haute importance de connaître l'histoire naturelle de la maladie, mais il faut faire preuve de prudence lorsqu'on extrapole de ces études. Il est clair que chez les patients atteints de MI, l'évaluation des difficultés à avaler est primordiale, ce qui est un symptôme souvent méconnu. Les difficultés à avaler sont un déterminant majeur de la morbidité à mesure que la maladie progresse.

Il y a consensus sur l'utilisation de l'IBM-FRS (Functional Rating Scale, questionnaire évaluant la fonction des bras et des jambes et de la déglutition) comme critère d'évaluation principal pour un essai où l'efficacité et l'innocuité d'un médicament sont testés. Les participants ont également convenu que, dans les premiers essais, l'IRM quantitative comme biomarqueur pourrait être utilisée pour évaluer si un médicament fonctionne.

Enfin, un programme de recherche a été créé puisque de nombreux présentateurs ont conclu que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour affiner les critères de jugement et les biomarqueurs.

Un rapport complet sera publié dans la revue médicale Neuromuscular Disorders.