

279ème workshop international ENMC :

Lieu : Hoofddorp, Pays-Bas

Titre : Classification, soins cliniques, mesures des résultats et biomarqueurs dans la FSHD infantile : vers une standardisation des soins cliniques et une préparation aux essais cliniques.

Date : du 1er au 3 novembre 2024

Organisateurs : Dr C. E. Erasmus (Pays-Bas), Prof. K. Mathews (États-Unis), Dr K. de Valle (Australie), Prof. T. Willis (Royaume-Uni).

Traductions de ce rapport par :

Allemand par Wolfgang Müller-Felber

Suédois par Thomas Sejersen

Français par Francoise Marcenac

Néerlandais par Jildou Dijkstra

Espagnol par Andrés Nacimiento

Portugais par Cristiane Moreno

Italien par Valeria Sansone

Participants :

Tracey Willis, Katy de Valle, Katherine Mathews, Corrie Erasmus, Nicol Voermans, Wolfgang Müller-Felber, Thomas Sejersen, Tayla Dor, Valeria Sansone, Meredith James, Andrea Klein, Derek Willis, Sam Geuens, Andres Nacimiento, Ria de Haas, Ian Woodcock, Jeff Statland, Linda Lowes, Hugh McMillan, Christiane Moreno, Bettina Henzi, Jildou Dijkstra, Michelle Mellion, Anke Langer, Ally Roets, Pierre Laurian, Violeta Stoyanova, Georgio Tasca, Renatta Knox, Amy Halseth, Ash Dugar.

Résumé du workshop :

Le 279e workshop international de l'ENMC s'est déroulé du 1er au 3 novembre 2024 à Hoofddorp, aux Pays-Bas. Vingt-sept participants, dont des cliniciens, des experts en recherche, des défenseurs des droits des patients et des représentants de l'industrie, provenant de 14 pays différents, ont pris part à ce workshop.

Contexte et objectifs :

La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, ou FSHD, est une maladie génétique qui affecte les muscles. Elle se manifeste d'abord par un affaiblissement des muscles du visage et des épaules, puis s'étend progressivement aux jambes, au torse et à d'autres muscles. Bien que la FSHD soit souvent considérée comme une maladie affectant les adultes, de nombreuses personnes atteintes développent des symptômes dès l'enfance. Les personnes qui présentent des symptômes dès la petite enfance souffrent souvent de limitations physiques et d'invalidité. Les récentes initiatives des réseaux de recherche internationaux ont révélé les besoins spécifiques des enfants atteints de FSHD. Cependant, il n'existe pas encore de prise en charge standardisée à l'échelle mondiale ni de méthodes cohérentes pour suivre les symptômes chez cette population jeune. Les méthodologies de collecte des données et d'évaluation des symptômes varient d'une étude à l'autre, ce qui complique la comparaison des résultats. Des essais cliniques de traitements potentiels pour les adultes et les

adolescents plus âgés atteints de FSHD sont en cours. Il est essentiel de décrire (ou de classifier) le spectre de la maladie chez l'enfant, d'établir des lignes directrices standardisées pour les soins et de trouver des moyens précis de mesurer la progression de la maladie afin de garantir que les enfants puissent bénéficier des nouveaux traitements à mesure qu'ils apparaissent.

L'objectif de ce workshop était de décrire les groupes cliniques identifiés (ou phénotypes) et de s'accorder sur la classification/terminologie et les marqueurs de gravité pour les enfants atteints de FSHD. Il s'agissait également de revoir et d'affiner les lignes directrices actuelles en matière de soins, et d'identifier des lacunes dans les connaissances. Il visait également à identifier les challenges et les éléments favorisant les essais cliniques impliquant des enfants, à encourager la collaboration entre les professionnels de santé du monde entier et à impliquer les entreprises pharmaceutiques afin de contribuer à la conception d'essais cliniques répondant au mieux aux besoins de tous les enfants, y compris ceux se trouvant à l'extrême la plus grave du spectre. Une enquête réalisée auprès des participants avant la réunion a permis d'orienter les discussions.

Session 1 : Histoire naturelle et classification des phénotypes cliniques dans la FSHD pédiatrique.

Le workshop a débuté par une présentation générale de la FSHD chez les enfants. Les participants ont convenu que la FSHD représente un continuum de la maladie dont l'apparition peut survenir à différents âges. Un consensus s'est dégagé pour abandonner l'utilisation du terme « FSHD infantile ». La FSHD à apparition précoce avec faiblesse faciale avant l'âge de 5 ans a été suggérée comme alternative.

Environ la moitié des patients atteints de FSHD présentent des symptômes avant l'âge de 18 ans, avec un large éventail de manifestations cliniques. La diversité des manifestations de la FSHD a été mise en évidence dans plusieurs études longitudinales qui suivent les patients au fil du temps. À une extrémité de ce spectre se trouvent les enfants présentant une faiblesse évidente, une progression plus rapide de la maladie et un taux plus élevé d'atteinte d'autres systèmes, notamment une perte auditive, des problèmes de vision et, dans certains cas, des difficultés d'apprentissage ou de l'épilepsie.

Lorsqu'on examine le spectre de la maladie, les options de classification des groupes peuvent être liées à la génétique, à la présentation clinique ou aux taux de progression basés sur les résultats génétiques ou les IRM. La division en sous-groupes cliniques doit tenir compte du contexte et de l'objectif de la création des sous-groupes, par exemple dans le cadre d'essais cliniques, de la biologie sous-jacente ou de la prise en charge clinique. Les chercheurs de tous domaines doivent veiller à décrire avec soin la population qu'ils étudient. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier les meilleurs facteurs prédictifs et les rythmes de progression des symptômes.

Session 2 : lignes directrices sur la prise en charge clinique de la FSHD pédiatrique

La deuxième session portait sur la prise en charge clinique de la FSHD pédiatrique. À ce jour, il n'existe aucunes lignes directrices spécifiques à la prise en charge clinique de la FSHD pédiatrique. Il a été convenu que les lignes directrices devraient couvrir les aspects généraux ainsi que les caractéristiques propres à la FSHD pédiatrique, telles que les troubles de la vision et la perte auditive. En outre, il convient de prendre en considération l'importance des aspects psychologiques, de la rééducation et des activités sportives, ainsi que la transition des jeunes vers les soins pour adultes. Les représentants des patients ont souligné l'importance d'aborder les questions liées à la communication et à la participation sociale, ainsi que leur lien avec la santé mentale et le fonctionnement psychique.

Session 3 : mesures des résultats cliniques

La session a mis en évidence la complexité de l'évaluation précise de la fonction motrice et de la qualité de vie à l'aide de mesures basées sur les performances rapportées par les patients (PRO) et assistées par des technologies plus complexes dans le cas de la FSHD pédiatrique. L'influence de la croissance et du développement de l'enfant sur la fonction motrice a été soulignée. Des outils clés tels que FSHD-COM Peds et Reachable Workspace fournissent des moyens fiables pour mesurer les mouvements, même s'ils ne conviennent pas à toutes les situations. La nécessité de disposer de données normatives adaptées à l'âge, ainsi que d'un ensemble standardisé de mesures pour décrire la fonction, a été soulignée, et ce, dans le but de les utiliser dans les registres et les essais de recherche. Les PRO ont montré que les enfants atteints de FSHD souffrent davantage de douleurs et de fatigue et ont une qualité de vie inférieure à celle de leurs pairs en bonne santé. Les appareils portables et les évaluations vidéo permettent de recueillir des données sur les mouvements réels des enfants atteints de FSHD, bien que le soutien constant des parents et la standardisation dans le cadre familial restent un défi.

Plusieurs considérations relatives à la planification d'essais cliniques pédiatriques sur la FSHD ont été abordées. Outre le besoin de mesures de résultats cliniquement significatives, la nécessité de critères d'inclusion/exclusion soigneusement étudiés a été soulignée. Les challenges actuels comprennent la définition de mesures de résultats clés, la compréhension du taux de progression de la maladie et la prise en compte de l'impact de la croissance normale sur les muscles et le développement, qui pourrait être confondu avec l'effet du traitement. Des considérations pratiques, telles que la réalisation d'IRM musculaires et de biopsies chez les jeunes enfants, ont également été abordées. Les considérations éthiques relatives aux essais pédiatriques ont souligné l'importance du consentement et de la distinction entre un essai et un traitement, en utilisant un langage clair et accessible. Les perspectives réglementaires et pharmaceutiques ont exploré les processus d'autorisation des médicaments et les considérations particulières au développement de médicaments pédiatriques, depuis la validation de biomarqueurs jusqu'à la collaboration avec les autorités réglementaires. La session s'est conclue sur la nécessité de mettre en place une infrastructure d'essais et d'impliquer les patients afin de garantir un accès équitable aux traitements futurs.

Session 4 : préparation aux essais cliniques et participation des patients

La dernière session a abordé plusieurs challenges liés à la planification d'essais cliniques sur la FSHD chez les enfants. La nécessité de disposer de biomarqueurs précis pour mesurer l'évolution ou la progression de la maladie et évaluer l'efficacité du traitement a été soulignée. Il a été reconnu que la variabilité de la gravité et de la progression de la maladie et du taux d'évolution chez les enfants atteints de FSHD rend la conception d'essais plus complexe. Les biomarqueurs ou les informations cliniques liées à la santé peuvent servir à poser le diagnostic, à surveiller l'évolution de la maladie ou à évaluer l'efficacité du traitement. Des marqueurs sanguins sont à l'étude, mais ils présentent des limites. L'imagerie musculaire par IRM et l'échographie permettent de suivre l'évolution des muscles au fil du temps et présentent des avantages et des inconvénients distincts. Les projets futurs et en cours dans le domaine de l'IRM musculaire et de l'échographie permettront de clarifier le rythme et la nature des changements chez les enfants. Un représentant des patients a souligné l'importance d'inclure des populations diverses dans les essais afin d'améliorer les données de sécurité et de proposer des options de traitement pour tous. Cette session a également mis en évidence le rôle que jouent des groupes de patients tels que la FSHD Society dans le soutien à la recherche, les partenariats et la défense des intérêts des familles touchées par la FSHD infantile. Les discussions ont également porté sur la nécessité de protocoles mondiaux standardisés et de mesures de résultats

communes pour les essais pédiatriques sur la FSHD afin de mieux comparer les données et d'assurer leur cohérence.

Conclusions et consensus :

Un consensus s'est dégagé sur le fait que le terme « FSHD infantile » ne devrait plus être utilisé et que la FSHD est une palette de maladies. Il a également été convenu que lorsque l'on parle de FSHD chez les enfants, il est important de décrire la population concernée (par exemple, âge d'apparition, résultats des tests génétiques, autres). Il est clair que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour établir une sous-catégorie pédiatrique basée sur des mesures observées et vérifiées.

Un consensus a également été atteint sur la nécessité de prendre en compte la prise en charge clinique de la FSHD pédiatrique, y compris (mais sans s'y limiter) les aspects spécifiques à la maladie, les soins psychologiques et la gestion de la transition vers l'âge adulte.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour définir les principaux critères d'évaluation des soins cliniques, comprendre le taux de progression de la maladie et prendre en compte l'impact de la croissance normale sur l'évaluation de ces critères, ainsi que pour étudier les biomarqueurs IRM et échographiques.

Des protocoles globaux et standardisés ainsi que des mesures de résultats communes à tous les essais cliniques sur la FSHD pédiatrique sont nécessaires pour permettre une comparaison significative des données et garantir la cohérence entre les études.

Prochaines étapes :

- Mise en place d'un groupe de travail sur les mesures des résultats afin d'élaborer un ensemble minimal de données recommandées, tant pour les soins cliniques que pour la recherche clinique, y compris les essais thérapeutiques.
- Mise en place d'un groupe de travail sur les standards de soins afin d'élaborer des recommandations consensuelles pour les enfants atteints de FSHD. Ce document servira de complément aux prochaines lignes directrices sur les soins de la FSHD, qui devraient être publiées en 2024/2025.

Les deux groupes de travail collaboreront étroitement avec l'International Clinical Research Network (ICRN), un réseau mondial de chercheurs et de cliniciens qui œuvrent à l'amélioration de la compréhension et du traitement de la FSHD.

- Les représentants des patients mettront à jour le « Guide pour les écoles » de la FSHD Society afin de le rendre applicable dans le monde entier. Ils élaboreront également une foire aux questions qui servira de source d'information pour les enfants et les jeunes atteints de FSHD ainsi que pour leurs parents.
- En 2025, lors du Congrès international de recherche sur la FSHD (IRC) aux Pays-Bas, les résultats des groupes de travail et de l'atelier seront diffusés.
- Un rapport complet sera publié dans la revue Neuromuscular Disorders dans les six mois.