

# Résumé de l'atelier de l'European Neuromuscular Center (ENMC) sur les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) 11-13 Mars 2022 à Naarden (Hollande).

Ce document est un court résumé en français du document original en anglais\*.

## Introduction

Cet atelier s'est tenu dans un format hybride, présentiel et en ligne. Il y avait des cliniciens et des chercheurs, des experts de l'industrie et des représentants des associations de patients, de plusieurs pays, Espagne et France. L'atelier précédent datait de 2011, de grandes avancées ont eu lieu depuis.

Les buts de ce meeting étaient de :

- 1 Prendre connaissance des études pré-cliniques et décider de quelles stratégies pourraient être utilisées pour développer de nouveaux traitements dans les SMC.
- 2 Partager les données sur l'histoire naturelle des SMC chez l'adulte et l'enfant.
- 3 Etablir des critères de mesure pour assurer la cohérence entre les différents centres et essais cliniques.

Cet atelier était structuré en 7 sessions.

Il y avait des représentants des associations de malade. Marguerite Friconneau du groupe d'intérêt myasthénie de l'AFM-Téléthon a insisté sur le rôle des patients dans la recherche et à quel point il pouvait être difficile aux chercheurs de de les joindre.

Ignacio Escuder (ASMIC : Asiciacio de Sindrom Miastenico Congenito), association espagnole créée en 2015 a présenté les buts de son association : améliorer la qualité de vie des patients SMC et de leurs proches, informer pour garantir leur intégration dans la société, aider pour l'ouverture de nouvelles recherches et l'amélioration des recherches existantes, être un point de contact pour les malades et leurs familles.

## Session 1. Nouvelle classification SMC et histoire naturelle

A l'heure actuelle le système OMIM ne classe pas les SMC. Présentation d'un nouveau système de classification type Orphanet (pré-synaptique, synaptique, post-synaptique, glycosylation), puis une subdivision. Toutefois, certaines formes (AGRN) ne rentrent pas dans une classification claire.

Présentation des données de l'histoire naturelle des patients SMC en pédiatrie (101 patients de 78 familles).

Il semblerait que les meilleurs résultats après traitement ainsi qu'une évolution moindre se produisent lorsque les mutations génétiques sont directement liées à la déficience en Rach.

Présentation de la littérature (assez pauvre actuellement) chez les adultes.

## Session 2. Nouveaux phénotypes dans les SMC

- De nombreux nouveaux gènes ont été isolés, avec les phénotypes associés (voir document original).
- Présentation des SMC présynaptiques.



- Un diagnostic précoce permet une amélioration des symptômes et du pronostic.
- Il semblerait que dans les gènes découverts récemment, la frontière soit floue avec les myopathies.
  - o Ainsi, la pyridostigmine (traitement du symptôme de la myasthénie auto-immune et de certaines SMC) a été utile dans certaines myopathies congénitales. Cela peut donner des indications pour comprendre les mécanismes sous-jacents, ainsi que pour déterminer quels patients pourraient bénéficier d'un traitement approprié.
  - o Inversement, des SMC présentent une forme de maladie des ceintures.
- Une étude italienne (revue de littérature) montre une certaine stabilité de l'état général des patients avec le temps, rarement une progression, avec une moindre gravité pour ceux qui sont atteints à l'âge adulte, et une très grande hétérogénéité entre les SMC.

### Session 3. Séquençage de nouvelle génération : futur et questions

Présentation de la plateforme GPAP- Phenostore de mise en commun de données génétiques standardisées, pour rechercher si des cas similaires ont été trouvés dans d'autres pays.

### Session 4. Conception des essais dans les SMC : perspectives et questions

- Tirées des recherches sur la Duchenne en particulier, une révision des échelles fonctionnelles : un chercheur a proposé des pistes de travail et d'amélioration pour les rendre fiables et l'utilisation des standards de prise en charge pour comprendre et anticiper les trajectoires des malades à partir d'un génotype.
- Liées au rôle de l'acquisition digitale et à la place de plus en plus grande du partenariat avec les patients : la nécessité d'obtenir des résultats qui ont du sens pour les malades.

### Session 5. Etudes sur l'histoire naturelle des SMC – données préliminaires

Le défi : plus de 30 gènes impliqués, une charge variable pour le malade, suivant les mutations, et le manque de résultats validés par manque d'échelles fiables et reconnues, des variations faibles et la difficulté à évaluer la fatigue.

### Session 5 & 6. Modèles animaux et nouvelles thérapies

- Présentation du développement d'anticorps MUSK pour traiter les SMC DOK-7.
- Thérapies potentielles GFPT1 (test) par supplémentation de galactose et thérapie génique.
- Développement des modèles de souris DOK-7
- Thérapie génique DOK-7 (2 programmes distincts).
- Test de thérapie génique pour l'agrine chez la souris.

### Session 7. Marqueurs biologiques non-cliniques dans les SMC

- Revue des possibilités de l'EMG pour le diagnostic, et quelquefois suggérer le mécanisme pathogène sous-jacent.



- Travail en cours sur les possibilités d'analyse des biomarqueurs (biopsies liquides), avec discussion de les utiliser à la place de la biopsie.

## Session 8. Session de conclusion

Durant cette session, les participants ont identifié les manques dans les connaissances actuelles, discuté de plusieurs points et de sujets de collaboration. L'importance des collaborations avec les organisations de patients a été soulignée, ce qui permettrait d'augmenter l'impact de la recherche. Il a été décidé de s'engager plus avant avec les organisations pour mettre plus de patients dans les bases de données, de comprendre l'histoire naturelle des SMC, diffuser l'information, créer des questionnaires accessibles, et préparer des programmes d'éducation.

Pour faciliter la découverte de nouveaux gènes il a été suggéré de partager les protocoles de laboratoire et de soumettre les exomes de SMC inconnus au GPAP.

L'importance d'apporter les échantillons dans les banques de données a été également soulignée. Une large part de l'atelier était dédiée aux critères d'évaluation et il a été recommandé que ceux-ci soient adaptés aux modèles cliniques sous-jacents et aux gènes.

Pour aider les essais cliniques, il a été suggéré de mettre en commun les protocoles cliniques, ainsi que les données pré-cliniques et cliniques. Parallèlement à l'utilisation d'infrastructures de données existantes comme le registre EURO-NMD, ceci permettrait d'assurer une meilleure préparation des essais cliniques. D'autres suggestions concernaient le MCID (« Minimum Clinically Important Difference »), les critères d'évaluation qui peuvent être appliqués aux téléconsultations, et regarder les essais cliniques dans la myasthénie auto-immune, y compris PROMS (« Patient Reported Outcome Measures »). Il a été également suggéré de penser aux patients débutants ou arrêtants une thérapie pour comprendre la sensibilité au changement.

Finalement, le désir des patients d'être inclus dans le processus de recherche et dans la dissémination de l'information a été de nouveau souligné.

\*Publication originale : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960896622007301?via%3Dihub>

**260th ENMC International Workshop : Congenital myasthenic syndromes 11-13 March 2022, Naarden, The Netherlands - Sally Spendiff, Yin Dong, Lorenzo Maggi, Pedro M Rodríguez Cruz, David Beeson, Hanns Lochmüller**

