

277e Réunion Internationale de l'ENMC

Titre : Myopathies congénitales : révision et actualisation de la nomenclature et des lignes directrices diagnostiques

Date : 21-23 JUIN 2024

Rapport simplifié

26 personnes, dont des experts cliniques et de recherche, des spécialistes en nomenclature et des défenseurs des patients représentant 8 pays de 5 continents, se sont réunies à Amsterdam du 21 au 23 juin pour le 277e atelier de l'ENMC. Les objectifs de la réunion étaient d'établir une nomenclature actualisée pour les myopathies congénitales et de réviser les lignes directrices diagnostiques. Le groupe a commencé par convenir que le terme "myopathie congénitale" (CMyo) devrait rester le terme générique utilisé pour décrire un groupe hétérogène de troubles musculaires génétiques qui se manifestent généralement à la naissance (voire prénatalement) ou pendant l'enfance avec hypotonie et faiblesse musculaire. Ils sont généralement non progressifs ou très lentement progressifs. Les traits histopathologiques définissant les myopathies congénitales sont des anomalies structurelles distinctives des fibres musculaires squelettiques sans caractéristiques dystrophiques manifestes. Bien que cela décrive la majorité des patients, il a été reconnu qu'il est important de noter que les patients atteints de myopathies congénitales peuvent consulter initialement à tout âge. De plus, les individus atteints de myopathie congénitale peuvent présenter une évolution et aggravation de la maladie liée à l'âge. Un accord a été trouvé sur un acronyme abrégé à utiliser dans les soins cliniques, la littérature académique et les bases de données en ligne : CMyo.

À l'origine, les définitions des CMyo étaient basées sur les anomalies caractéristiques de la biopsie musculaire. Cependant, étant donné la variabilité désormais évidente des résultats de la biopsie, l'importance de la génétique dans l'approche diagnostique actuelle de ce groupe de troubles et le fait que de nombreux patients atteints de CMyo peuvent ne pas avoir eu de biopsie, une mise à jour et révision de la classification et de la nomenclature existantes des CMyo est nécessaire. Cela dit, une approche basée uniquement sur les gènes pour la nomenclature a aussi ses limites, car les variantes pathogènes dans un gène peuvent être associées à de multiples présentations cliniques, à de multiples caractéristiques de biopsie musculaire et à différents modes de transmission. Par conséquent, une nouvelle classification et nomenclature englobant ces caractéristiques (gène, mode de transmission, histotype, présentations cliniques uniques) est essentielle, car la nomenclature a des implications importantes en termes de mécanismes, de traitement et de prise en charge. De plus, les organisations de patients ont exprimé l'importance d'établir un système clair de classification et de nomenclature, car dans la situation actuelle, il y a un manque de cohérence et de spécificité qui entraîne de la confusion au sein de la communauté des patients ainsi que de la communauté médicale au sens large. Un diagnostic précis et correctement nommé fait partie de l'identité de chaque patient et a également des implications pour le développement de thérapies, les essais cliniques et l'accès aux ressources.

Le groupe a conclu que, bien que la désignation de "myopathie congénitale" soit le point de départ commun, le mode de transmission, le gène et les caractéristiques de la biopsie musculaire, si connues, devraient faire partie du diagnostic plus spécifique d'un individu. Sur cette base, ils ont formulé un cadre pour une nouvelle nomenclature et une classification complémentaire incorporant ces caractéristiques. Un exemple illustratif de cette nouvelle

nomenclature est le suivant : "myopathie congénitale autosomique récessive RYR1 avec des cores". Les éléments incorporés dans cette nomenclature dépendront des connaissances cliniques, génétiques et histopathologiques disponibles pour chaque individu affecté. Dans les cas où le gène est inconnu et/ou la biopsie est indisponible ou non spécifique, le diagnostic de myopathie congénitale seule peut être utilisé, bien que par définition le terme myopathie congénitale ne doit être appliqué qu'aux individus ayant soit une base génétique confirmée (c'est-à-dire des variantes pathogènes dans un gène CMyo connu) soit des caractéristiques musculaires cohérentes. Le groupe a demandé que les bases de données en ligne (par exemple, ClinGen, OMIM, Orphanet) coordonnent leur classification et leur nomenclature pour établir un noyau minimal de systèmes cohérents/compatibles avec lesquels les communautés académiques peuvent travailler et pour refléter les recommandations de cette réunion.

Les informations cliniques supplémentaires concernant la fonction motrice, la distribution de la faiblesse et les comorbidités sont importantes mais ne feraient pas partie du terme diagnostique. Il a également été proposé de conceptualiser les myopathies congénitales autour de trois axes : (1) Gène + mécanisme moléculaire, (2) "Classe" ou syndrome clinique avec les résultats de la biopsie si disponibles, et (3) Impact de la maladie sur la fonction. Un système de classification, distinct mais cohérent avec la nomenclature, a été proposé pour inclure les caractéristiques clés suivantes : 1) Myopathie congénitale; 2) Gène; 3) Mode de transmission; 4) Principales caractéristiques histopathologiques (ou autres caractéristiques phénotypiques) (c'est-à-dire, Myopathie congénitale, liée à RYR1, AR, avec des cores). Les spécificités de la classification phénotypique et histologique supplémentaire seront formalisées par un groupe de travail virtuel.

Le deuxième objectif de l'atelier était de mettre à jour les recommandations pour l'évaluation diagnostique d'une myopathie congénitale suspectée. Pour commencer, le diagnostic de CMyo peut être posé lorsqu'il y a des symptômes cliniques compatibles et soit un diagnostic génétique confirmé qui explique la présentation clinique, soit une biopsie musculaire soutenant le diagnostic d'une myopathie congénitale. Dans les cas où ni l'un ni l'autre ne soient pas disponibles ou n'ont pas encore été obtenus, une myopathie congénitale probable ou possible pourrait être mentionnée, bien que ces patients appartiennent plus précisément à une catégorie plus large de maladies musculaires congénitales permettant de considérer des diagnostics alternatifs. Le groupe a souligné l'importance d'un diagnostic génétique, lorsque possible, pour faciliter le dépistage ciblé des comorbidités spécifiques au sous-type (par exemple, la cardiomyopathie chez les patients atteints de myopathie congénitale liée à la *TTN* confirmée génétiquement), la planification familiale et les essais cliniques.

L'évaluation diagnostique commence toujours par une évaluation clinique complète et souvent multidisciplinaire avec une attention particulière à l'histoire familiale et à l'ascendance. Les analyses génétiques sont généralement la prochaine étape en cas de myopathie congénitale suspectée, avec exclusion appropriée des diagnostics alternatifs en fonction de l'âge. Le type d'analyse génétique peut varier en fonction de l'âge du patient. Les avantages et les inconvénients potentiels de chaque stratégie de test seront décrits dans notre publication finale des lignes directrices diagnostiques pour garantir une prise de décision pleinement informée sur les options de test génétique clinique dans le cadre d'une myopathie congénitale suspectée. Les approches basées sur le séquençage de nouvelle génération (y compris le séquençage de l'exome, du génome ou du panel complet) sont considérées comme la référence ou gold standard. En fin de compte, le choix du test génétique dépend fortement de la disponibilité et de l'expertise dans chaque environnement. Le groupe a souligné que des conseils appropriés

avant et après le test doivent être effectués dans tous les cas quoiqu'il soit le test génétique. Dans certains pays, des conseils supplémentaires sur les implications des options de test pour l'assurance peuvent être nécessaires. Chez les adolescents et les adultes, des tests diagnostiques supplémentaires tels que l'électromyographie (EMG), l'imagerie et la biopsie musculaire peuvent être effectués avant les tests génétiques afin d'exclure d'autres troubles (parfois traitables) plus courants dans la population adulte. Lorsque les tests génétiques ne sont pas informatifs ou sont non concluants, des investigations supplémentaires doivent être effectuées initialement en utilisant des tests cliniquement disponibles (biopsie, imagerie) et peuvent inclure des technologies basées sur la recherche, comme le séquençage de l'ARN à partir du tissu musculaire. À l'avenir, un algorithme diagnostique mis à jour et un manuscrit de lignes directrices de soutien seront complétés par un groupe de travail d'experts.

La réunion s'est conclue en soulignant la nécessité d'éduquer et de sensibiliser davantage la communauté des patients et des professionnels de santé aux myopathies congénitales. Les organisations de défense des patients et les principaux leaders dans le domaine aideront à diffuser cette information dans le monde entier. Nous devons améliorer notre engagement avec les pays à revenu faible et intermédiaire qui sont souvent sous-représentés dans ces réunions académiques. Les discussions futures autour de la nomenclature, du diagnostic et du traitement des CMYo doivent inclure des défenseurs des patients et une représentation mondiale.