

280^{ème} atelier international de l'ENMC

Lieu : Hoofddorp, Pays-Bas

Titre : Critères diagnostiques et critères d'évaluation dans les myopathies mitochondriales primitives

Date : 22-24 novembre 2024

Organisateurs : Prof. M. Mancuso (Italie), Prof. C. Kornblum (Allemagne) Chercheurs en début de carrière (ECR) : Dr. P. Lopriore (Italie), Dr. L. Semmler (Allemagne)

Traductions de ce rapport en : Allemand par Dr. Luisa Semmler ; Italien par Dr. Piervito Lopriore ; Espagnol par Dr. Marcello Bellusci ; Français par Prof. Manuel Schiff ; Danois par Prof. John Vissing ; Néerlandais par Dr. Mirian Janssen ; Hongrois par Prof. Rita Horvath

Participants : Prof. M. Mancuso (Italie), Prof. C. Kornblum (Allemagne), Dr. R. Artuch (Espagne), Dr. M. Bellusci (Espagne), Prof. E. Bertini (Italie), Prof. V. Carelli (Italie), Dr. J. van den Aemele (Royaume-Uni), Prof. F. Distelmaier (Allemagne), Prof. M. Hirano (USA), Prof. R. Horvath (Royaume-Uni), Dr. M. Janssen (Pays-Bas), Prof. A. Karaa (France/USA), Prof. T. Klopstock (Allemagne), Dr. C. Lamperti (Italie), Prof. R. McFarland (Royaume-Uni), Dr. Y. Ng (Royaume-Uni), Prof. M. Schiff (France), Prof. S. Servidei (Italie), Prof. T. Taivassalo (USA), Prof. J. Vissing (Danemark), Dr. P. Lopriore (Italie), Dr. L. Semmler (Allemagne), K. Waller (représentante des patients, Royaume-Uni), Dr. V. Stoyanova-Beninska (Pays-Bas)

Contexte et objectifs :

Les maladies mitochondriales primitives sont un groupe d'affections génétiques qui affectent la structure ou la fonction du système de phosphorylation oxydative mitochondriale (OXPHOS). Elles résultent de mutations de l'ADN nucléaire (ADNn) ou de l'ADN mitochondrial (ADNmt) et sont considérées comme l'une des erreurs innées du métabolisme les plus courantes, avec une prévalence estimée à environ 1 adulte sur 5 000. Les MPM affectent souvent le système nerveux périphérique et les muscles, ce qui en fait un groupe important de maladies neuromusculaires héréditaires. Le diagnostic clinique des maladies mitochondriales primitives est difficile en raison de leur nature multisystémique, qui nécessite l'implication de diverses spécialités médicales. De plus, le domaine est confronté à des obstacles importants, notamment un manque d'informations complètes sur l'histoire naturelle des maladies mitochondriales primitives et les biomarqueurs actuels utilisés pour le diagnostic et la prédiction de la gravité, qui manquent de sensibilité et de spécificité. Les myopathies mitochondriales primitives (MMP) représentent un sous-groupe de maladies mitochondriales qui affectent principalement le muscle squelettique. Ces troubles peuvent se présenter à tout âge, mais les phénotypes plus graves se manifestent souvent plus tôt dans la vie. En novembre 2016, la plupart des participants proposés à cet atelier se sont réunis à Rome et ont publié un document de consensus sur « critères d'évaluation et préparation aux essais cliniques dans les myopathies mitochondriales primitives chez les enfants et les adultes »¹. Au cours de cette réunion, les MMP ont été pour la première fois clairement définies comme une entité spécifique et des recommandations sur les critères d'évaluation ont été fournies pour les enfants et les adultes. De nombreux essais cliniques, basés sur ces critères d'évaluations, ont été réalisés, sont en cours ou sont sur le point de commencer et plusieurs études observationnelles ont déjà été publiées sur les MMP depuis lors. En outre, plus de dix sociétés pharmaceutiques ont annoncé le développement de nouvelles molécules ciblant les MMP. Plus précisément, le consensus sur les MMP doit être mis à jour et élargi pour inclure de nouveaux

critères d'évaluation, ceux rapportés par les patients (PROM) et de nouveaux biomarqueurs potentiels pour les études d'histoire naturelle des MMP et les essais cliniques interventionnels. En outre, des conseils sur l'utilisation des nouvelles technologies numériques de santé dans les MMP sont nécessaires pour exploiter leur potentiel. Ainsi, les principaux objectifs de l'atelier étaient :

- revoir et mettre à jour la définition des MMP, en harmonisant les critères de diagnostic des MMP et leurs phénotypes
- partager et examiner les données d'histoire naturelle chez les adultes et les enfants
- explorer les critères d'évaluation et les défis de la vie réelle en élargissant les expériences du document de consensus précédent et en tirant les leçons des essais cliniques passés et actuels
- parvenir à un consensus sur un ensemble optimal de critères d'évaluation, de PROM, de mesures de résultats fonctionnels, de biomarqueurs de maladies et de mesures de la charge de morbidité pour les études d'histoire naturelle et les essais thérapeutiques
- explorer de nouvelles technologies numériques de santé à appliquer dans le domaine.

Résultats de l'atelier

Avant cette réunion, notre groupe a procédé à une revue approfondie de la littérature en se concentrant sur les études sur les MMP à partir de 2017 (l'année de publication du consensus précédent). En particulier, les études sur les critères d'évaluation utilisés dans la MMP ont été analysées. De plus, nous avons recherché des articles pertinents dans des domaines connexes tels que les myopathies métaboliques et les maladies neuromusculaires en général. En guise de travail préparatoire, nous avons mené plusieurs enquêtes en ligne en suivant le « processus Delphi » pour préparer la réunion et faciliter la recherche d'un consensus.

Lors de l'atelier, les sessions ont commencé par un aperçu de l'état actuel des registres européens et Nord-Américains, des projets en cours (en particulier des collaborations internationales) et de la structure des réseaux nationaux et internationaux. Ensuite, une discussion générale sur les essais cliniques a eu lieu. De plus, le responsable de l'engagement et de la défense des droits des patients à la Fondation Lily a présenté un aperçu de la perspective des patients concernant les paramètres utiles à inclure dans les essais cliniques et les contraintes respectives auxquelles les patients sont confrontés en matière de participation aux essais cliniques. Un expert de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a ensuite expliqué en détail ce qu'il faut pour mettre en œuvre des essais cliniques dans les maladies rares et ultra-rares et comment progresser dans l'identification de nouveaux médicaments.

Définition des MMP

Les MMP ont été définies comme des « maladies mitochondriales génétiquement déterminées avec une implication marquée des muscles squelettiques. D'autres maladies musculaires, avec une dysfonction mitochondriale secondaire, ne sont pas considérées comme des MMP ». Deux types principaux de MMP ont été proposés, en fonction de la présence ou non de d'une ophtalmoplégie externe progressive (OEP), une affection qui touche les muscles oculaires. Il y a eu un consensus selon lequel des activités enzymatiques normales de la chaîne respiratoire mitochondriale n'excluent pas une MMP, car dans les MMP adultes, les activités enzymatiques peuvent être normales. Si une MMP est suspectée, un test génétique sur l'ADN extrait du sang est une approche de première intention appropriée. Cependant, si le test ADN est négatif, ou pour confirmer le diagnostic, une biopsie musculaire peut être nécessaire dans certains cas. En cas d'antécédents familiaux maternels ou de présentation typique de MMP, la recherche des mutations/délétions spécifiques communes de l'ADNmt peut être utile avant le séquençage de l'exome ou du génome. Les grandes délétions de l'ADNmt chez les adultes peuvent être détectées dans le muscle et le sédiment urinaire, et ces sources sont plus appropriées pour l'extraction de l'ADN que le sang.

Critères d'évaluation des MMP

PROMS (critères d'évaluation rapportées par les patients)

Certaines des échelles précédemment validées, telles que la section IV du NMDAS/NPMDS, l'échelle de sévérité de la fatigue (FSS), etc., ont été discutées. Certaines d'entre elles ont été validées dans des cohortes en vie réelle, d'autres spécifiquement créées pour les MMP ou les maladies mitochondriales primitives. Un ensemble de différents PROMs, couvrant des sujets tels que la douleur, la fatigue, l'intolérance à l'exercice, les activités de la vie quotidienne, la charge des aidants, en s'appuyant également sur l'expérience d'autres maladies neuromusculaires comme la myasthénie et les myopathies métaboliques, a été proposé.

Échelles cliniques

Plusieurs échelles ont été conçues spécifiquement pour les maladies mitochondriales, y compris l'échelle adulte des maladies mitochondriales de Newcastle (NMDAS), l'échelle pédiatrique des maladies mitochondriales de Newcastle (NPMDS) et l'échelle internationale pédiatrique des maladies mitochondriales (IPMDS). En outre, d'autres échelles ont été adoptées dans le domaine plus large de la recherche neuromusculaire. Les participants ont accepté les échelles spécifiques aux MMP pour les études sur les MMP. Nous avons également conclu que plusieurs autres échelles, principalement axées sur les symptômes moteurs, seraient utiles. Celles-ci comprennent l'échelle fonctionnelle motrice Hammersmith et le score composite *Gait, Stair, Gower Manoeuvre et Chair* (GSGC). De plus, nous sommes mis d'accord sur des échelles ayant une portée plus large, comprenant deux échelles multidimensionnelles : l'évaluation globale du médecin (PhGA) et l'impression globale clinique (CGI). Nous avons également approuvé une échelle pour évaluer la fatigue chez les patients adultes atteints de MMP et le *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) pour évaluer la qualité de vie des enfants atteints de MMP.

Tests fonctionnels et critères d'évaluation des performances

Bien que les tests fonctionnels et les critères d'évaluation de performance aient été discutés dans deux groupes séparés, nous avons tous reconnu un chevauchement significatif entre les deux. Nous sommes convenus des tests suivants pour évaluer la capacité de marche : le test de marche de 6 minutes, le test de marche de 6 minutes avec pente (distance en mètres marchée/minute), le test de marche de 12 minutes et la vitesse de marche spontanée. Pour les adultes uniquement, nous recommandons le test *Quick Motor Function Test* (QMFT), le test *Timed Up-and-Go* et le test des cinq fois assis à debout pour évaluer la fonction motrice. De plus, nous recommandons d'évaluer l'équilibre dans différentes conditions, telles que la position en tandem avec les yeux ouverts et fermés. Pour les enfants, nous avons évalué positivement des batteries d'évaluation telles que le *North Star Ambulatory Assessment* (NSAA) et l'*Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE).

Concernant les critères d'évaluation des performances, nous avons conclu que l'épreuve d'effort cardiopulmonaire (CPET) est appropriée pour les adultes et les enfants de plus de 6 ans. Si un participant n'est pas compatible avec le CPET, une épreuve d'effort sous maximale évaluant le lactate sanguin et la fréquence cardiaque peut être effectuée à la place. De plus, réaliser le test de 30 secondes assis-debout pourrait être utile tant chez les adultes que chez les enfants. Lorsqu'une faiblesse respiratoire est suspectée, nous sommes convenus de mesurer la pression inspiratoire maximale (MIP).

Biomarqueurs

Actuellement, la pratique clinique utilise diverses méthodes pour distinguer les maladies mitochondriales des autres pathologies, y compris les examens de laboratoire sanguins urinaires, l'analyse du liquide céphalorachidien, la biopsie musculaire et des techniques d'imagerie. Des études récentes ont exploré de nouveaux biomarqueurs potentiels, en particulier deux marqueurs sanguins :

le facteur de différenciation de la croissance 15 (GDF-15) et le facteur de croissance des fibroblastes 21 (FGF-21). Ces paramètres ont été étudiés pour leur utilité dans le diagnostic différentiel des MMP et comme marqueurs cliniques de suivi. Cependant, tous les paramètres étudiés manquaient de spécificité et de sensibilité comme attendu pour un biomarqueur fiable. Nous avons conclu qu'il est nécessaire de collecter davantage de données avant de recommander l'utilisation systématique de l'un de ces nouveaux biomarqueurs. À notre avis, un biomarqueur pour différencier les phénotypes est inutile, car cette distinction est déjà réalisable par des investigations cliniques.

Technologies numériques de santé

Tous les membres ont convenu qu'il n'existe actuellement pas de technologies numériques de santé validées pour l'évaluation des MMP à ce jour ; aucune étude sur ce sujet n'ayant été publiée. Davantage d'études doivent être réalisées pour développer et valider de tels outils pour les MMP. Sur la base de la littérature et de l'expérience provenant d'autres maladies neuromusculaires, le groupe a proposé un ensemble de technologies numériques qui pourraient être utilisées dans les futures études axées sur les MMP. Plus précisément, le groupe s'est concentré sur l'analyse de la marche et du mouvement à l'aide de technologies portables (comme un accéléromètre pour enregistrer l'activité physique à distance), de technologies non portables (comme un tapis de marche), de semelles personnalisées ou d'outils de surveillance basés sur smartphone (pour les enfants). De plus, des outils numériques évaluant les paramètres du sommeil, la faiblesse pharyngée et la respiration ont été approuvés.

Impact pour les patients et leurs familles

Notre atelier a défini les MMP et leurs phénotypes associés, a évalué les critères d'évaluation utiles pour l'évaluation de l'histoire naturelle et a discuté des mesures à mettre en œuvre dans les essais cliniques futurs. Rassembler plus de données sur l'histoire naturelle des MMP est crucial pour les patients et leurs familles, car cela asseoit les bases des thérapies futures. De plus, comprendre le fardeau et le point de vue des patients et des familles est particulièrement important, car cela peut aider à sélectionner les paramètres appropriés pour les essais cliniques futurs. Ainsi, nous nous assurerons à ce que ces essais évaluent non seulement les « avancées académiques » des médicaments en cours d'investigation, mais se concentrent également sur des paramètres qui représentent les bénéfices notables pour les patients dans leur vie quotidienne. Cet effort collaboratif entre chercheurs et patients est essentiel pour avancer dans le domaine de la médecine mitochondriale

Référence

1. Mancuso, M., McFarland, R., Klopstock, T., Hirano, M., & consortium on Trial Readiness in Mitochondrial Myopathies (2017). International Workshop:: Outcome measures and clinical trial readiness in primary mitochondrial myopathies in children and adults. Consensus recommendations. 16-18 November 2016, Rome, Italy. *Neuromuscular disorders : NMD*, 27(12), 1126–1137. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.08.006>

Un rapport complet va être publié dans la revue *Neuromuscular Disorders* (PDF)