

263^{ème} workshop de l'ENMC : résumé simplifié.

Lieu: réunion hybride, en partie à l'hôtel Marriott et en partie en visioconférence.

Titre: Point sur les femmes porteuses de dystrophinopathie: amélioration des recommandations pour la prévention, le diagnostic, la surveillance et le traitement.

Date: du 13 au 15 Mai 2022

Organisateurs: Pr A. Ferlini Italie, Dr Anna Sarkozy Royaume-Uni, Dr John Bourke Royaume-Uni, Pr Rosaline Quinlivan Royaume-Uni

Participants : Pr John Vissing Danemark, Dr Michela Guglieri Royaume-Uni, Dr Nicol Voermans Pays-Bas, Dr Erik Niks Pays-Bas, Dr Anca Floran Allemagne, Dr Ines Barthelemy France, Dr Saskia Houwen Pays-Bas, Dr Fernanda Fortunato Italie, Ms Aleksandra Pietrusz Royaume-Uni, Ms Lidia Gonzalez Quereda Espagne, Ms Elizabeth Vroom Pays-Bas, Pr. Teresinha Evangelista France, Pr. Linda Cripe Etats-Unis, Dr Rahul Padke Royaume-Uni, Prof. Luisa Politano Italie

Description et objectifs du workshop

Le 263^{ème} workshop de l'ENMC s'est tenu en mode hybride (à la fois en présentiel et en visioconférence), du 13 au 15 mai 2022, et a réuni 19 experts européens et américains recouvrant une large palette de spécialités, dans l'objectif de discuter du diagnostic, des caractéristiques cliniques et de l'impact des manifestations musculaires squelettiques et cardiaques chez les femmes porteuses de variants pathologiques (mutations) dans le gène *DMD*. Le workshop a également fait le point sur les conséquences sur le plan du suivi médical, y compris cardiologique. En raison des restrictions associées à la pandémie de COVID, deux sessions avaient eu lieu en visioconférence en Juin et Novembre 2021, afin de préparer ce workshop.

Contexte

Un éventail de présentations cliniques peut être rencontré chez les femmes porteuses d'une mutation dans le gène *DMD* : certaines peuvent être asymptomatiques ou présenter des anomalies de leur bilan sanguin ou cardiologique (cette situation étant celle la plus fréquente), d'autres femmes ne présentent aucun symptôme autre qu'une augmentation des créatine kinases plasmatiques, d'autres encore peuvent développer une cardiomyopathie et certaines enfin des douleurs et une faiblesse musculaires. Chez certaines femmes, la faiblesse musculaire et la symptomatologie cardiaque peuvent avoir un impact significatif sur leur qualité de vie.

La façon optimale de prendre en charge ces femmes n'est pas clairement définie en raison du manque de données d'histoire naturelle et de recherche sur le sujet. Ce workshop a été organisé afin d'identifier ce qui est déjà connu de la recherche et quelles seraient les questions restantes. De plus, les besoins de soins de ces femmes présentant des symptômes ont été discutés et ont abouti à des recommandations consensuelles incluant la nécessité d'une approche plus globale et systématique de prise en charge.

Points-clés abordés au cours du workshop

Les participants ont partagé leur expertise clinique et les données de recherche dans ce domaine, et un débat animé a permis de mettre en exergue les points suivants :

- La terminologie actuellement utilisée pour décrire les femmes asymptomatiques, qui inclut «porteuse de *DMD/BMD* » et « porteuse symptomatique » n'est pas adaptée pour les femmes présentant des symptômes. Le terme « porteuse d'une mutation dans le gène *DMD* » devrait être utilisé uniquement pour décrire une femme portant une mutation dans le gène *DMD* et par ailleurs asymptomatique et présentant des examens normaux.

- S'agissant des femmes chez lesquelles une symptomatologie clinique est clairement identifiée (signes cliniques ou symptômes), le terme « porteuse symptomatique » ne paraît pas approprié. Ces femmes devraient être décrites comme des « patientes atteintes de dystrophinopathie » incluant les « patientes avec dystrophie musculaire et/ou cardiomyopathie dues à une dystrophinopathie »
- Les femmes atteintes développent possiblement des symptômes en lien avec l'inactivation majoritaire de l'un de leurs deux chromosomes X. Toutefois, les résultats présentés sur ce sujet sont contradictoires et l'équilibre d'inactivation du X ne peut pas permettre de prédire si une femme sera atteinte ni à quel degré. Pour cette raison, et à ce stade, l'analyse de l'inactivation du X ne paraît pas utile sur le plan clinique.
- Afin d'améliorer l'accès au diagnostic, aux soins et aux thérapies, il existe un réel besoin d'informer sur le fait que les femmes porteuses d'une mutation dans le gène *DMD* sont susceptibles de développer des symptômes musculaires et/ou cardiaques. Il s'agit généralement, mais pas toujours, des mères et sœurs des garçons malades.
- Il existe également un besoin d'améliorer l'information des professionnels de santé (par exemple, les neurologues et neurologues pédiatriques, les généticiens médicaux, les cardiologues, et les généralistes) sur l'éventail des phénotypes possibles et leur importance. Ainsi, les femmes atteintes pourront bénéficier de la totalité des mesures préventives, incluant un diagnostic génétique, une prise en charge thérapeutique adaptée, ainsi que les options de diagnostic pré-natal ou pré-implantatoire.
- Un rôle important peut également être envisagé pour les psychologues scolaires, dans le cadre de l'évaluation de problèmes cognitifs liés au déficit en dystrophine dans l'encéphale de ces femmes.
- Il existe un besoin réel d'accélérer la recherche et la collecte de données systématique, étant donné le manque de données de recherche et nos connaissances actuelles sur le sujet.

Les recommandations suivantes ont été émises :

- Les participants se sont accordés sur le fait que le terme « porteuse symptomatique » est peu utile et devrait être remplacé afin de refléter le tableau clinique.
- Les standards de soins devraient *a minima* inclure un dépistage génétique complet de toutes les femmes à risque d'être porteuses d'une mutation dans le gène *DMD*.
- Toutes les femmes confirmées porteuses d'une mutation dans le gène *DMD* devraient être référées à un médecin spécialiste des maladies neuromusculaires et en cardiologie pour une évaluation approfondie.
- Le travail entrepris pour améliorer l'information relative aux femmes porteuses de mutations dans le gène *DMD* doit se poursuivre à différents niveaux, et il a été admis que le rôle des associations de patients pourrait être particulièrement important sur ce point.
- Il a été reconnu que les collaborations de recherche internationales sont un élément clé pour améliorer les standards de soins et de traitements pour les femmes atteintes. Cela peut inclure la mise en place de registres de patients et des études d'histoire naturelle permettant d'obtenir des données robustes d'évaluation quantitative pour les essais cliniques et les demandes de financement de la recherche.