

Le rôle de la dystrophine cérébrale
dans la dystrophie musculaire;
**Implications pour les soins cliniques
et recherche translationnelle**

NOVEMBER 2019

LE RÔLE DE LA DYSTROPHINE CÉRÉBRALE DANS LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE

- **Localisation** Hoofddorp, Les Pays-Bas
- **Titre** 249ème atelier de l'ENMC sur le rôle de la dystrophine cérébrale dans la DMD: implications pour la prise en charge et la recherche translationnelle
- **Date** 29 November - 1 December 2019
- **Organisateurs** Dr J. Hendriksen (the Netherlands), Dr. M. Thangarajh (USA), Dr H.E. Kan (the Netherlands) and Prof F. Muntoni (UK)
- **Traductions de ce rapport par:** by Dr Goyenvalle / Dr Vaillend
- **Participants** Dr Y. Aoki (Japan), Dr P. Collin (the Netherlands), Dr M. Colvin (USA), Dr N. Doorenweerd (the Netherlands), Prof A. Ferlini (Italy), Dr A. Goyenvalle (France), Dr J. Hendriksen (the Netherlands), Dr J. Hoskin (UK), Dr H.E. Kan (the Netherlands), Mr F. Lamy (France), Dr K. Maresh (UK), Prof F. Muntoni (UK), Dr E.H. Niks (the Netherlands), Prof U. Schara (Germany), Prof D. Skuse (UK), Prof V. Straub (UK), Prof S. Takeda (Japan), Dr M. Thangarajh (USA), Dr N. Truba (USA), Prof S. Tyagarajan (Switzerland), Dr C. Vaillend (France), Dr M. van Putten (the Netherlands), Prof J. Vissing (Denmark), Dr E. Vroom (the Netherlands).

Thanks to the European NeuroMuscular Centre, last November a workshop on the role of brain dystrophin in muscular dystrophy; Implications for clinical care and translational research took place. The ENMC kindly gave us permission to publish the lay report of this meeting on the WDAD website. The workshop report of the 249th ENMC workshop on brain dystrophin is now online as [journal pre-proof](https://www.enmc.org/download/the-role-of-brain-dystrophin-in-muscular-dystrophy-implications-for-clinical-care-and-translational-research/). The DOI of the article is: 10.1016/j.nmd.2020.08.357.

This lay report is currently translated into several languages including German, French, Italian, Danish and Dutch. We generously thank the ENMC for hosting this workshop and the translators of the report: Prof U Schara, Dr C. Vaillend, Prof. A. Ferlini, Prof J. Vissing, Dr M. van Putten and Dr N. Doorenweerd for their general contribution to making information more accessible to the global muscular dystrophy community.



Le 249ème atelier de l'ENMC s'est tenu du 29 novembre au 1er décembre 2019 et a rassemblé 24 participants, représentants des patients et experts des aspects neuromusculaires, neuropsychologiques et psychiatriques, venus d'Europe, des États-Unis et du Japon. Le sujet de cet atelier concernait les comorbidités cérébrales dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker (DMD et BMD).

Les bases moléculaires de l'atteinte cérébrale chez les patients atteints de DMD et BMD s'éclaircissent progressivement. Nous comprenons maintenant que les symptômes cognitifs, comportementaux et psychiatriques peuvent toucher environ 50% des personnes atteintes de DMD, et des études récentes indiquent également une prévalence élevée de comorbidités cérébrales chez les patients atteints de BMD. Ceci est lié au dysfonctionnement de multiples formes de dystrophine au cours du développement dans différentes

structures du cerveau. Ces atteintes centrales ont une implication clinique importante pour les personnes touchées et leur qualité de vie. Plus important encore, ces comorbidités ne sont souvent pas bien reconnues ni gérées de manière adéquate en milieu clinique. Enfin, les thérapies génétiques en développement ne prennent pas en compte ces atteintes cérébrales, car elles visent principalement à améliorer la fonction des muscles squelettiques et ne ciblent pas le cerveau.

LES ASPECTS EXPÉRIMENTAUX PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES DISCUTÉ

En ce qui concerne les aspects expérimentaux et précliniques, nous avons discuté:

- De la régulation génétique de l'expression des différentes dystrophines dans le cerveau et leur distribution dans différentes régions du cerveau, en attirant l'attention sur les similitudes et les différences entre la condition humaine et les souris modèles;
- Des protéines qui interagissent avec les différentes formes de dystrophine dans différentes régions du cerveau;
- Des corrélats comportementaux et structuraux dans

différents modèles murins porteurs de mutations qui affectent différemment les isoformes cérébrales de dystrophine, et leur évolution au cours du temps;

- De l'effet d'une restauration postnatale des dystrophines à l'aide de différentes thérapies génétiques.

En ce qui concerne les sujets cliniques, nous avons discuté:

- De l'incidence et de la gravité des atteintes cérébrales associées à la DMD / BMD;
- De ce que peut nous apprendre l'imagerie cérébrale sur le phénotype dû à une perte de dystrophine (chez les patients atteints

de DMD et de BMD);

- De ce que peut nous apprendre le phénotype humain pour orienter l'évaluation plus en profondeur des modèles de souris mdx déficients en isoformes de la dystrophine, et inversement, quelles caractéristiques émergentes des études chez la souris devraient être explorées plus avant chez les patients;
- Des normes de soins recommandées pour l'évaluation et la gestion de ces altérations cérébrales; et v) des options de traitement pouvant améliorer les résultats chez les patients atteints de DMD / BMD, chez qui des troubles neuropsychiatriques sont détectés.

Les représentants des groupes de défense des droits des patients ont élégamment expliqué à quel point les symptômes cognitifs sont fréquents et significatifs chez les personnes touchées, et ont souligné le fardeau supplémentaire que ces symptômes entraînent pour les familles. Trop souvent, les spécialistes neuromusculaires se concentrent exclusivement sur les complications musculaires et cardiaques, accordant peu d'attention au diagnostic précoce et à l'intervention pour les problèmes cérébraux. Il est encourageant de savoir qu'au moins une partie des aspects comportementaux de la DMD peut être améliorée par certains traitements, mais ces thérapies ne sont pas systématiquement utilisées; et des recherches supplémentaires

sont nécessaires pour étudier les mécanismes sous-jacents de ces comorbidités, afin d'envisager des interventions plus spécifiques. Les participants ont accepté de collaborer davantage sur les registres des patients, les modèles expérimentaux et les études cliniques en lien avec ces thématiques, et des groupes de travail spécifiques ont été formés pour traiter des domaines spécifiques. Cette collaboration sera également facilitée par la subvention de l'Union Européenne H2020 récemment obtenue pour étudier l'atteinte centrale dans les dystrophinopathies (Brain INvolvement in Dystrophinopathies: BIND) et qui débutera en janvier 2020. Un rapport complet de la conférence est en cours de préparation et sera publié dans Neuromuscular Disorders.

CONTACT

MANAGING DIRECTOR

Dr. A. Breukel
ENMC

+31 35 54 80 482 / +31 631901121
breukel@enmc.org

OPERATIONAL MANAGER

A. Zittersteijn
ENMC

+31 35 54 80 481 / +31 651838224
enmc@enmc.org

The European Neuromuscular Centre (ENMC) was founded in 1992 by a group of European patient associations that dedicated itself to bring leading researchers and clinicians from all over the world together. To achieve this goal, ENMC applies a concept unique in the scientific world, which consists of organising and financing workshops on application basis. Topics of the workshops vary from outcome measures, clinical trial readiness and preclinical studies, to diagnosis and care for all neuromuscular diseases.