

ENMC 233 workshop

Préparation aux essais cliniques pour les Calpaïnopathies

Date: du 15 au 17 septembre 2017

Emplacement: Naarden, Pays-Bas

Organisateurs: Dr Isabelle Richard (Evry, France), Dr J. Andoni Urtizberea (Hendaye, France)

Description: Le 233ème atelier de l'ENMC intitulé «Préparation aux essais cliniques pour les Calpaïnopathies» s'est déroulé du 15 au 17 septembre 2017 à Naarden, aux Pays-Bas. Cet atelier a réuni un groupe pluridisciplinaire venant de 9 pays différents (France, Allemagne, Italie, Danemark, Espagne, Royaume-Uni, Japon, Brésil et Etats-Unis), comprenant 18 cliniciens et chercheurs et deux représentants d'associations de patients (Associazione Italiana Calpaina 3, Italie et Coalition to cure Calpain3, USA).

Contexte: La calpaïnopathie ou dystrophie musculaire des ceintures de type 2A (LGMD2A) est due à des mutations du gène CAPN3, codant pour une enzyme appelée calpaïne 3. Cette maladie se caractérise par une faiblesse musculaire lentement évolutive affectant sélectivement la musculature des deux ceintures. Il n'existe pas de traitement pour cette maladie à ce jour. L'émergence de nouvelles approches thérapeutiques telle que la thérapie génique a conduit à mettre en place cet atelier pour une discussion entre médecins et chercheurs sur la préparation aux essais cliniques des calpaïnopathies.

Discussions et réalisations: Après une introduction historique du sujet par Michel Fardeau, les différents sujets abordés ont porté sur les 5 thèmes suivants: 1) une présentation générale de LGMD2A 2) les patients, bases de données et registres 3) les études d'histoire naturelle de LGMD2A 4) la fonction de la calpaïne 3, les modèles et thérapies et 5) le plan de travail pour les actions futures.

Dans la plupart des pays, il semble que LGMD2A soit généralement la forme la plus fréquente de LGMD. La majorité des patients présentent un phénotype clinique classique avec une implication significative et sélective du compartiment postérieur de la cuisse. Des présentations inhabituelles de calpaïnopathie avec des contractures importantes, une présentation pseudo-métaboliques, des formes bénignes ou un mode de transmission non conventionnel (autosomique dominant) ont été présentées et discutées. La fonction respiratoire peut être compromise dans une proportion de patients. L'évaluation et la surveillance de la fonction respiratoire devraient donc faire partie des normes de soins, bien rarement dramatiquement atteinte dans LGMD2A. Les problèmes cardiaques sont peu fréquents et sont probablement une coïncidence. Le cours de la maladie est généralement lent.

Le diagnostic moléculaire de la calpaïnopathie est compliqué par le fait que, dans un certain nombre de cas, le niveau de protéine est préservé en Western Blot ou que, lorsqu'une diminution est observée, elle peut correspondre à une déficience secondaire. Une corrélation entre l'expression de la protéine - type de mutation et la sévérité de la maladie a été rapportée mais la confirmation de ces observations nécessiterait des études supplémentaires. Les participants ont souligné que, malgré l'introduction du séquençage de nouvelle génération dans le processus diagnostique de la calpaïnopathie primaire, l'analyse de biopsie reste une

aide précieuse pour une meilleure compréhension de la corrélation entre l'expression des protéines et l'évolution clinique.

La discussion a souligné que pour l'instant, aucun critère clinique spécifique n'a été clairement défini pour une application dans une évaluation thérapeutique, soulignant le besoin de données supplémentaires sur l'évolution clinique de LGMD2A. Dans ce cadre, l'imagerie musculaire pourrait être utilisée en tant qu'outil de suivi de progression des muscles affectés. L'importance des registres de patients a également été discutée. Il existe une base de données internationale gérée par la Coalition to cure Calpain3 et quelques registres spécifiques LGMD2A existent dans certains pays. En complément, il semble qu'une base de données européenne globale serait d'un grand intérêt. Dans la dernière session, et parmi d'autres options thérapeutiques, une approche de transfert de gène médié par l'AAV a été présentée avec des résultats prometteurs. Néanmoins, il est clair que des études plus fondamentales sont encore nécessaires car la fonction de la calpaine 3 n'est pas encore pleinement comprise.

Participants: Alicia Alonso (Barcelone, Espagne); Robert-Yves Carlier (Garches, France); Vincent Carson (Lancaster, PA, USA); Bruno Eymard (Paris, France); Michel Fardeau (Paris, France); Marie-Laurence Gourlay (Evry, France); Michela Guglieri (Newcastle, Royaume-Uni); Jean-Yves Hogrel (Paris, France); Bruno Kullmann (Milan, Italie); Jennifer Levy-Keizer (États-Unis); William Lostal (Evry, France); Yasuko Ono (Tokyo, Japon); Hélène Prigent (Garches, France); Isabelle Richard (Evry, France); Amets Saenz (Saint-Sébastien, Espagne); Claudio Semplicini (Padoue, Italie); J. Andoni Urtizberea (Hendaye, France); Mariz Vainzof (Sao Paulo, Brésil); John Vissing (Copenhague, Danemark); Maggie Walter (Munich, Allemagne)

Un rapport complet de cet atelier de l'ENMC sera publié dans Neuromuscular Disorders