

Protocole d'essai clinique

Libellé

Histoire naturelle des Calpaïnopathies

Critères d'inclusion

- Patients des 2 sexes atteints de calpaïnopathie.
- Age : entre 15 et 65 ans
- Critère moléculaire : présence des deux mutations ou, s'il y a une seule mutation identifiée, absence totale ou partielle de calpaïne 3 au western blot).

Date de début de l'essai

01/07/2004

Durée prévue

2 ans

Nombre d'inclusions prévu

86, dont 21 à l'Institut de Myologie

Résumé

Objectif(s) *Description de l'histoire naturelle des calpaïnopathies en vue de déterminer les critères d'évaluation les plus adaptés à de futurs essais thérapeutiques ainsi que la période optimale pour juger de l'évolutivité de la maladie.*

Type d'étude étude physiopathologique/cognitive

Argument(s) Aucun traitement n'est disponible pour cette maladie. Des travaux sont en cours pour une meilleure compréhension de la fonction de la protéine et la physiologie de la maladie.

Ils aideront à trouver des voies pharmacologiques pour traiter ou arrêter la progression de la pathologie et conduiront à des essais cliniques pour lesquels la détermination de l'histoire naturelle de la maladie est un pré-requis essentiel.

Il est indispensable de savoir quel est le meilleur paramètre clinique ou para-clinique pour suivre l'évolution des effets potentiels des traitements.

Cela permettra aussi de déterminer le meilleur muscle à injecter localement dans le cadre d'un futur essai de phase I.

C'est pourquoi nous proposons de commencer d'établir l'histoire naturelle des calpaïnopathies sur 2 ans, avec possibilités de suivre les patients après l'étude clinique,

en distinguant deux groupes de patients, ceux au stade ambulatoire et ceux en fauteuil.

Centre(s) investigateur(s)

- Institut de Myologie (Dr JA. Urtizbera)
- Hendaye-San Sebastian (Dr A. Lopez de Munain)
- Saint-Pierre de la Réunion (Dr C. Mignard, Dr. F. Darcel)

- Outil(s) d'évaluation Tous les 6 mois :
- Examen clinique • Evaluation musculaire quantifiée (QMT) • Fonction motrice (échelle MFM) • Mesure d'indépendance fonctionnelle (MIF) • Scores fonctionnels de Brooke et Vignos
 - Degré d'invalidité (indice de Karnofsky) • Qualité de vie (questionnaire SF36) • Dosage de créatine kinase (CK) • Mesure de la force manuelle • Mesure de la force musculaire par l'ergomètre Biodex
- Début et fin de l'étude :
- Scanner musculaire • Capacité vitale forcée (spiromètre) • Électrocardiogramme, échocardiogramme
- Commentaire(s) Le déficit en calpaïne 3 se traduit par une forme autosomique récessive de dystrophie musculaire progressive.
- Il a été retrouvé dans des isolats génétiques tels que la communauté basque (province de Guipuzcoa), l'île de la Réunion ou les Amish.
- Dans la population générale, ce déficit représente jusqu'à 30-40 % de tous les patients porteurs d'une dystrophie musculaire des ceintures.
- Les principales caractéristiques des calpainopathies sont la faiblesse des muscles du tronc et plus spécifiquement ceux des ceintures ainsi que l'atteinte du compartiment postérieur de la cuisse.
- Les premiers symptômes surviennent dans la deuxième décennie dans 75 % des cas avec une variation allant de 11 à 58 ans. Il n'y a pas d'atteinte faciale, oculomotrice, cardiaque et rarement d'hypertrophie des mollets.
- Des études sur la population basque et réunionnaise ont montré un développement progressif de la maladie aboutissant dans 80 % des cas à une perte de la marche après 20 ans d'évolution, la gravité de la pathologie étant due au type de mutation plutôt qu'à l'âge d'apparition des premiers signes.
- Le diagnostic de calpainopathie est basé sur l'examen clinique complété d'examens complémentaires tels que l'imagerie musculaire (CT-scan), la mise en évidence de mutations restant l'étape indispensable à la confirmation du diagnostic.
- Les cliniciens impliqués dans ce projet sont des experts dans le domaine des myopathies comme en attestent leurs publications.
- De plus, les deux principales équipes cliniques localisées à San Sebastian et à Paris travaillent en étroite collaboration avec le laboratoire Généthon.
- L'étude de l'histoire naturelle des calpainopathies se fera à partir de trois groupes de patients : la population basque, réunionnaise et métropolitaine, tous caractérisés au niveau moléculaire.
- D'autres patients de groupes européens pourront être ajoutés ultérieurement (Bruxelles, Padoue) par *addendum* au protocole.