

AVANCÉES dans la maladie de Kennedy

- > *Amyotrophie bulbo-spinale de l'adulte*
- > *Amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X*
- > *Atrophie musculaire bulbo-spinale*
- > Spinal and bulbar muscular atrophy
- > SBMA

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



La maladie de Kennedy (ou amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X) est une maladie rare d'origine génétique. Elle se manifeste à l'âge adulte par une faiblesse musculaire progressive et des troubles hormonaux. Elle est caractérisée par une dégénérescence des motoneurones périphériques, les cellules nerveuses situées dans le bulbe rachidien (bulbo-) et la moelle épinière (-spinale) qui transmettent l'ordre de contraction aux muscles, associée à une atteinte de certaines glandes endocrines.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2020, présente les actualités de l'année écoulée concernant la recherche dans la maladie de Kennedy : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales. Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations dans les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans la maladie de Kennedy :

WEB www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > Maladie de Kennedy



Sommaire

Rédaction

▪ Myoinfo,
Département d'information sur
les maladies neuromusculaires
de l'AFM, Évry

Validation

▪ Dr. J. Andoni Urtizbera,
Institut de Myologie, Hôpital
Pitié-Salpêtrière, Paris.

À quoi la maladie de Kennedy est-elle due ?	3
Une répétition de triplets anormale dans le gène qui code le récepteur des androgènes	3
Des récepteurs aux androgènes anormaux toxiques	5
Des études cliniques observationnelles	7
Des anomalies hépatiques	7
Objectiver les difficultés d'élocution	7
Des essais cliniques	8
La leuproréline	8
Des essais à court terme	8
Une étude à long terme	9
Compenser la baisse de créatine	9
Essai MEXPRESS	10
Exercice physique <i>versus</i> étirements musculaires	11
Des recommandations de prise en charge internationales	11
Autres avancées médico-scientifiques	12
Des pistes thérapeutiques à l'étude	12
Dégrader les récepteurs des androgènes anormaux	12
Inhiber une voie de signalisation activée par les récepteurs des androgènes anormaux	12
Rôle potentiel du rétrovirus-K endogène (ERVK) ?	13
Des gènes impliqués dans la formation de la jonction neuromusculaire	13
De l'intérêt de l'IRM comme outil de diagnostic et de suivi de la maladie	13
Des évènements médico-scientifiques	14
Congrès international de la <i>World Muscle Society</i>	14
Conférence annuelle de la <i>KDA</i>	14



Un champ de recherche actif dans la maladie de Kennedy

41 publications scientifiques

entre mai 2019 et mai 2020

1 médicament commercialisé au Japon

au 31 mai 2020



À quoi la maladie de Kennedy est-elle due ?

La maladie de Kennedy (ou amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X ou syndrome de Kennedy ou encore SBMA pour *spinal and bulbar muscular atrophy*) est une forme particulière d'amyotrophie spinale qui touche avant tout l'adulte.

Les amyotrophies bulbo-spinales sont des maladies neuromusculaires extrêmement rares. Elles sont d'origine génétique et touchent le motoneurone périphérique.

Qu'est-ce que le motoneurone périphérique ?

Un motoneurone est un neurone (cellule nerveuse) qui achemine et transmet les ordres de motricité (l'influx nerveux) du cerveau et de la moelle épinière vers les muscles qui effectuent le mouvement.

On distingue les **motoneurones centraux**, situés dans le cerveau, qui intègrent et acheminent l'influx nerveux du cerveau et du cervelet vers la moelle épinière des **motoneurones périphériques** qui reçoivent l'influx nerveux des motoneurones centraux et l'acheminent aux muscles.

- Dans la maladie de Kennedy, cette atteinte du motoneurone, responsable d'une faiblesse musculaire (difficultés à la marche, gêne pour avaler...), est associée à des signes d'insuffisance androgénique (augmentation du volume de la poitrine, troubles de l'érection...) d'importance variable. Ces symptômes sont d'évolution relativement lente.
- La **maladie de Kennedy** se transmet selon un mode récessif lié au chromosome X : seuls les hommes sont atteints, les femmes peuvent être porteuses de l'anomalie génétique, mais ne présentent en général aucun symptôme.

Une répétition de triplets anormale dans le gène qui code le récepteur des androgènes

La maladie de Kennedy est due à une anomalie génétique située dans le **gène AR** (sur le chromosome X) qui code le **récepteur des androgènes**.

Ce gène est exprimé préférentiellement dans les organes sexuels mais aussi dans le muscle, la peau et les motoneurones de la moelle épinière et du tronc cérébral.

- Selon les personnes, le gène **AR** contient normalement entre 9 et 36 répétitions d'une petite séquence d'ADN, constituée de trois nucléotides CAG. Ce triplet CAG code l'acide aminé glutamine.

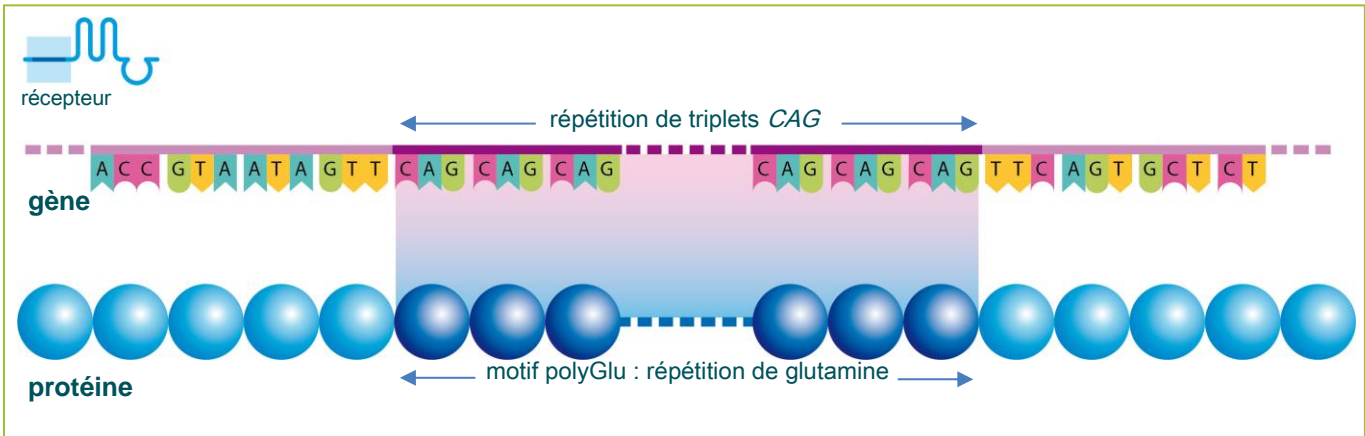
La répétition de ce triplet dans le gène **AR** se traduit au niveau de la protéine codée, le récepteur des androgènes, par la présence d'une série de plusieurs acides aminés glutamine, les uns à la suite des autres, appelée motif « polyGlu » ou « polyQ » ou « polyglutamine ».

Une **maladie** est dite **rare** quand elle touche moins d'une personne sur 2 000. Les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique dans les domaines de la recherche, de l'information et de la prise en charge.

Les **maladies d'origine génétique** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes. Nous l'héritons de nos parents et nos enfants héritent de la nôtre. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales, c'est-à-dire qu'il peut y avoir plusieurs membres d'une même famille atteints par la maladie génétique.

Les **androgènes** sont les hormones mâles, fabriquées et secrétées par les gonades (testicules chez l'homme et ovaires chez la femme) et les glandes surrénales. Le plus connu des androgènes est la testostérone.

Un **nucléotide** est l'unité de base de la molécule d'ADN et est de 4 sortes différentes (A, T, G, C). A chaque combinaison de 3 nucléotides (triplet ou trinucleotide) sur le gène correspond un acide aminé dans la protéine.



Du gène AR au récepteur des androgènes. Traduction de la répétition de triplet CAG en motif polyGlu.

Le gène AR code le récepteur des androgènes. Comme tous les gènes, il se compose d'une succession unique de différents nucléotides : l'adénine (A), la thymine (T), la guanine (G) et la cytosine (C).

À chaque groupe de 3 nucléotides (triplet) du gène AR correspond un acide aminé du récepteur des androgènes.

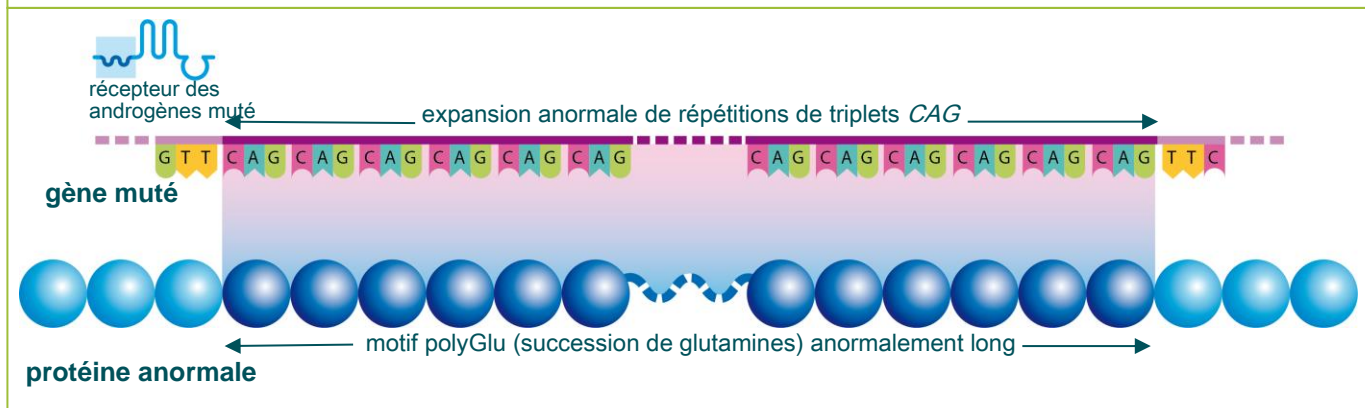
Le triplet CAG code l'acide aminé appelé « glutamine ». Le gène AR normal (non muté) contient de 9 à 36 répétitions de triplets CAG. Le récepteur des androgènes contient donc autant de glutamines.

- Dans la maladie de Kennedy, le gène AR muté contient plus de 36 répétitions CAG : 38 en moyenne, même si le nombre de répétitions peut aller jusqu'à 68 chez certaines personnes

L'existence de cette répétition trop importante de CAG dans le gène AR aboutit à la **présence excessive et anormale d'une longue chaîne de résidus « polyglutamine »** au niveau du récepteur des androgènes.

Maladie de Kennedy. L'augmentation du nombre de répétitions de triplets CAG se traduit en motif polyGlu trop long.

Dans la maladie de Kennedy, le gène AR muté contient un nombre anormalement élevé (supérieur ou égal à 38) de répétitions de triplets CAG. Cette répétition excessive aboutit à la synthèse d'un récepteur des androgènes comportant une longue succession de plusieurs glutamines (polyglutamine), ce qui altère son fonctionnement.



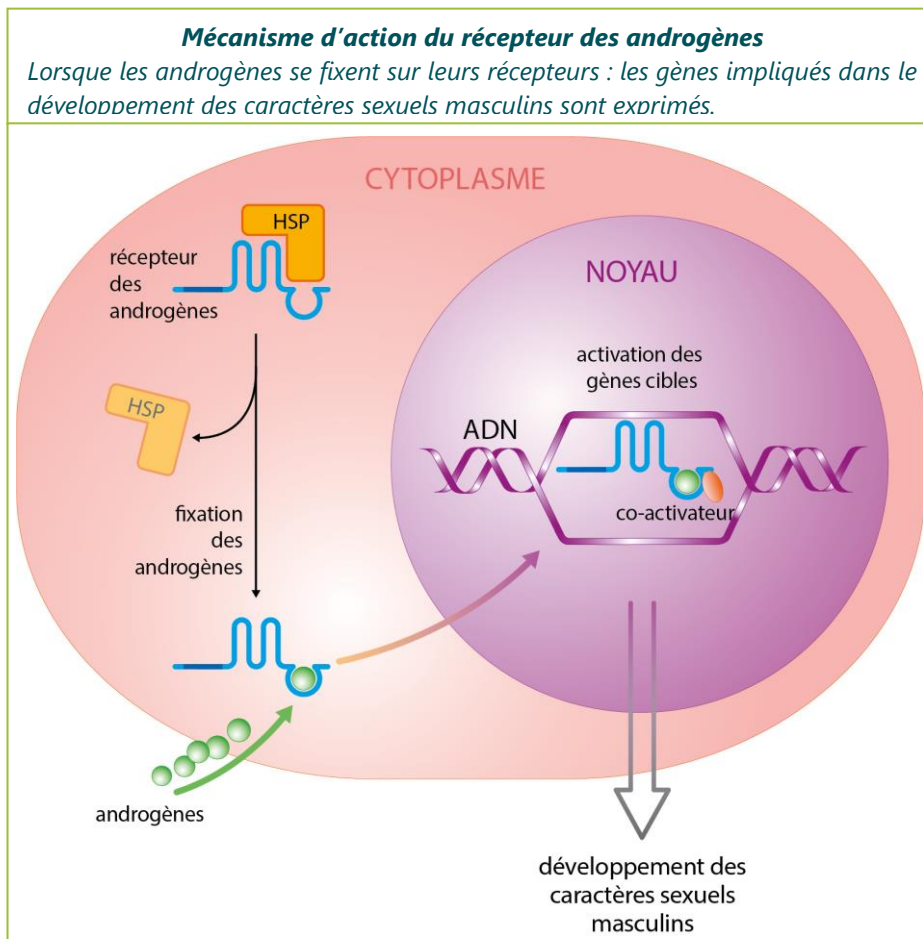
La maladie de Kennedy fait partie des nombreuses maladies dites à triplets comme la chorée de Huntington, la maladie de Steinert, la dystrophie musculaire oculopharyngée, ou l'ataxie de Friedreich.

Elle est également apparentée, par son mécanisme, au syndrome d'insensibilité aux androgènes.



Des récepteurs aux androgènes anormaux toxiques

▪ Normalement, à l'état inactif, les récepteurs des androgènes sont situés dans le cytoplasme de la cellule, sous une **forme stabilisée**, par des protéines chaperonnes, les protéines de choc thermique HSP70 et HSP90. **En présence d'androgènes**, les récepteurs des androgènes se dissocient des protéines chaperonnes et vont se fixer aux androgènes. Le complexe androgène-récepteur aux androgènes migrent alors dans le noyau où ils sont stabilisés par **des co-régulateurs**. Ensemble, ils se fixent sur l'ADN pour faire exprimer des gènes en réponse aux androgènes.



- Dans la maladie de Kennedy, **les récepteurs des androgènes** sont anormaux (« mutés ») et deviennent toxiques lorsqu'ils se lient aux androgènes (on parle de toxicité « ligand-dépendant »). Les récepteurs mutés liés aux androgènes migrent aussi dans le noyau où ils provoquent une diminution de l'expression des gènes normalement déclenchée par les androgènes.
- Les récepteurs anormaux liés aux androgènes s'accumulent sous forme de petits amas dans le noyau de la cellule (on parle d'inclusions) et, dans une moindre mesure, dans le cytoplasme. Ces inclusions sont présentes dans les cellules qui produisent le récepteur des androgènes, en particulier les cellules des organes sexuels, des muscles, de la peau, du tronc cérébral et de la moelle épinière (motoneurones).

Le **cytoplasme** est la substance gélatineuse à l'intérieur des cellules, dans laquelle baignent les différents éléments cellulaires : l'ossature de la cellule (cytosquelette), le noyau, les structures spécialisées assurant les fonctions de la cellule (organites), des réserves (inclusions) et des éléments libres (protéines, nutriments...).

Une **protéine chaperonne** est une protéine dont la fonction est de permettre aux protéines en cours de synthèse de prendre leur forme dans l'espace (repliement tridimensionnel adéquat). Beaucoup de protéines chaperonnes sont des protéines dites "de choc thermique" (Heat shock proteins: Hsp), car ce sont des protéines exprimées, notamment, en réponse à des variations de température. La structure des protéines est en effet sensible à la chaleur : elles se dénaturent et perdent leur action biologique. Le rôle des protéines chaperonnes est de prévenir les dommages potentiellement causés par la chaleur.

Le **tronc cérébral** est la partie du système nerveux central situé entre le cerveau et la moelle épinière. Il est constitué par le mésencéphale, la protubérance et le bulbe rachidien. Il assure, notamment, l'innervation de la tête (noyaux moteurs associés aux nerfs crâniens).

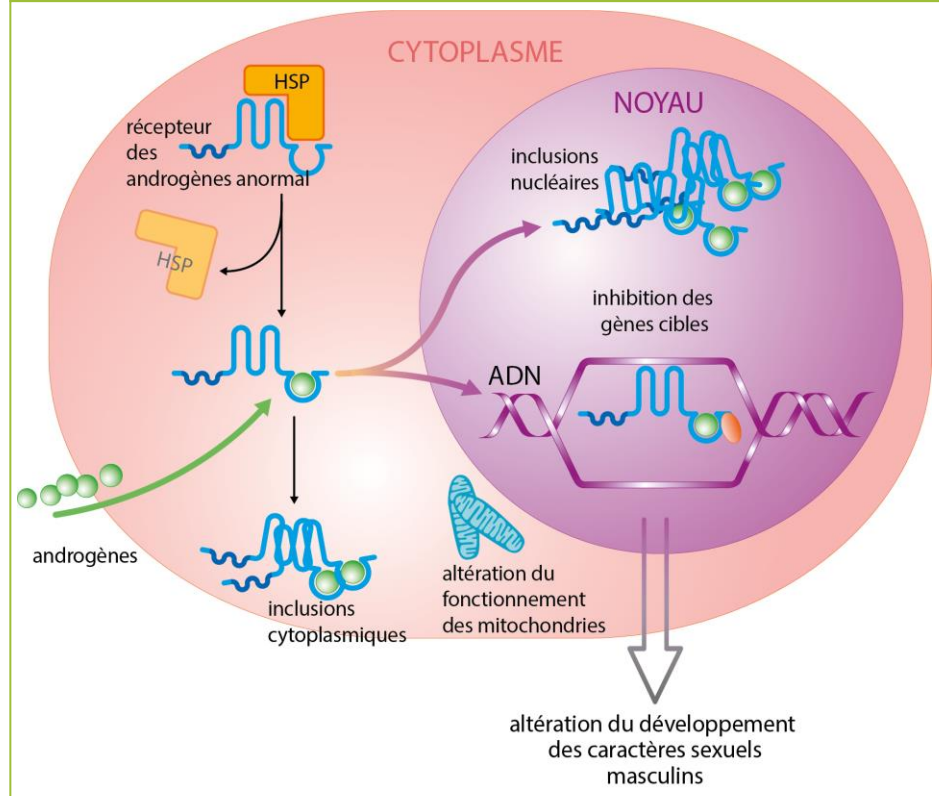
La **moelle épinière** est la partie du système nerveux central située à l'intérieur de la colonne vertébrale, en dessous du tronc cérébral. Elle est constituée de cellules et de fibres nerveuses (neurones et leurs prolongements) qui traitent et relaient l'information circulant entre le cerveau et les organes (muscles, peau, poumons...).



Le récepteur des androgènes dans la maladie de Kennedy

Dans la maladie de Kennedy, les récepteurs des androgènes deviennent toxiques lorsqu'ils interagissent avec les androgènes. Ceci entraîne une dérégulation des gènes contrôlant les caractères sexuels.

Parallèlement, les récepteurs des androgènes anormaux et les androgènes peuvent s'accumuler dans le noyau (inclusions nucléaires) ou dans le cytoplasme (inclusions cytoplasmiques).





Des études cliniques observationnelles

Les études d'histoire naturelle permettent de mieux décrire l'évolution d'une maladie au cours du temps. C'est un prérequis important avant la mise en place d'essais cliniques.

Des anomalies hépatiques

▪ Ayant constaté la présence d'anomalies hépatiques chez certains de leurs patients atteints d'amyotrophie bulbo-spinale, une équipe américaine a étudié le foie de 22 hommes atteints de la maladie, en imagerie (IRM) et d'un point de vue fonctionnel. Ils ont ensuite comparé les résultats de l'imagerie et de la fonction hépatiques de 14 hommes atteints d'amyotrophie bulbo-spinale, à ceux de 13 femmes porteuses de l'anomalie génétique et de 23 sujets contrôles sains (14 hommes et 9 femmes).

Les chercheurs ont ainsi découvert que presque tous les hommes atteints d'amyotrophie bulbo-spinale de cette étude présentaient une stéatose hépatique mais sans lien avec l'alcool.

Nonalcoholic fatty liver disease in spinal and bulbar muscular atrophy.

Guber RD, Takyar V, Kokkinis A, Fox DA, Alao H, Kats I, Bakar D, Remaley AT, Hewitt SM, Kleiner DE, Liu CY, Hadigan C, Fischbeck KH, Rotman Y, Grunseich C *Neurology*. 2017 (Décembre). 89(24):2481-2490.

▪ Une étude est en cours pour recueillir le même type de données chez des personnes ayant une autre maladie du motoneurone, afin de les comparer avec celles recueillies dans la maladie de Kennedy.

Étude de la fonction hépatique dans la maladie de Kennedy Mieux comprendre la fonction hépatique chez les personnes atteintes de la maladie de Kennedy [NCT02124057] (Promoteur : National Institute of Neurological Disorders and Stroke)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	75 (plus de 18 ans)	États-Unis	1 visite de 1 ou 2 jours à 2 ans d'intervalle	Avril 2014 - Décembre 2020

Objectiver les difficultés d'élocution

La majorité des personnes atteintes de maladie de Kennedy présentent des anomalies de la voix (voix nasonnée), des difficultés d'élocution (dysarthrie) et des troubles de déglutition (dysphagie).

▪ Une analyse de l'élocution, à l'aide d'un score (le score nasalance), réalisée chez 23 personnes atteintes de maladie de Kennedy et 19 personnes indemnes de la maladie, a mis en évidence une plus grande fréquence des problèmes d'élocution (dysarthrie) dans la maladie de Kennedy. La mise en place d'une prothèse au niveau du palais a toutefois permis d'améliorer la dysarthrie, mais pas la dysphagie.

Nasometric Scores in spinal and bulbar muscular atrophy - Effects of palatal lift prosthesis on dysarthria and dysphagia.

Tanaka S, Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Ito D, Nakayama A, Kurita K, Yogo H, Banno H, Suzuki K, Yamamoto M, Sobue G, Katsuno M. *J Neurol Sci*. 2019 (Décembre).407:116503.

*Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle d'une maladie** est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.*

*Une **stéatose hépatique** est caractérisée par des dépôts de graisse excessifs dans le foie. Elle peut être due à une surconsommation chronique d'alcool et évoluer en cirrhose du foie. Il existe des formes de stéatose hépatique non liée à la surconsommation d'alcool, qui sont favorisées par la présence d'un diabète, d'une obésité, d'une hypercholestérolémie....*

*La **nasalance** est le rapport de l'énergie acoustique émise quand le son est émis par le nez sur celle émise lorsque le son est émis par la bouche. Cette mesure est obtenue grâce à un appareil acoustique informatisé (le nasomètre) Elle permet de quantifier l'importance de la nasalité de la voix : plus la nasalance est élevée, plus la personne « parle du nez ».*



- Une étude française à présent terminée avait pour but d'évaluer les difficultés d'élocution (dysarthrie) dans différentes maladies du motoneurone, dont la maladie de Kennedy. Un outil informatisé a permis, au-delà de l'écoute de l'examineur, d'objectiver et de quantifier les anomalies de la parole. Les données de cette étude sont en cours d'analyse.

Étude de marqueurs de la dysarthrie Identifier des marqueurs de la dysarthrie dans la sclérose latérale amyotrophique : comparaison avec la sclérose latérale primitive, la maladie de Kennedy et des sujets sains [NCT03560661] (Promoteur : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Étude terminée, données en cours d'analyse	71 (plus de 18 ans)	France	1 visite	Juillet 2018- Décembre 2019

Des essais cliniques

Les essais cliniques consistent à évaluer les effets d'un traitement potentiel dans une maladie (un candidat-médicament, un dispositif médical...) dans le but de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans cette maladie.

La leuproréline

Dans la maladie de Kennedy, la diminution du taux de testostérone diminue les manifestations de la maladie dans des souris modèles et semble donc avoir un effet protecteur. Chez l'homme, cependant, les effets de molécules destinées à diminuer la synthèse de testostérone, telles la leuproréline, ne sont pas probants.

Des essais à court terme

- La leuproréline a fait l'objet d'un essai clinique randomisé en double aveugle, l'étude JASMITT-06DB, pendant un an chez 199 adultes atteints de SBMA (100 sous leuproréline et 99 sous placebo). Les résultats ont été publiés en 2010 et ont montré que la leuproréline était bien tolérée, sans que l'on puisse conclure à son efficacité. Il est en effet difficile de démontrer un effet statistiquement significatif dans une maladie évoluant aussi lentement que la SBMA avec des groupes de malades inférieurs à 2x200 individus.

[Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy \(JASMITT study\): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.](#)

Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Yabe I, Sasaki H, Aoki M, Morita M, Nakano I, Kanai K, Ito S, Ishikawa K, Mizusawa H, Yamamoto T, Tsuji S, Hasegawa K, Shimohata T, Nishizawa M, Miyajima H, Kanda F, Watanabe Y, Nakashima K, Tsujino A, Yamashita T, Uchino M, Fujimoto Y, Tanaka F, Sobue G; Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR (JASMITT) study group.
Lancet Neurol. 2010 (Septembre). 9:875-84.

- Pour augmenter la taille de l'échantillon, un deuxième essai en double aveugle, référencé JASMITT-11DB, démarré en janvier 2012, s'est terminé



en février 2014. Il a concerné 84 participants (42 sous leuproréline et 42 sous placebo pendant un an).

- L'équipe de A. Hashimizu a analysé les données recueillies dans ces deux essais augmentant ainsi la taille de la population étudiée soit au total 142 participants sous leuproréline et 141 sous placebo. Elle a obtenu les mêmes résultats, à savoir une bonne tolérance de la leuproréline, sans amélioration statistiquement significative de la déglutition, le critère principal de jugement dans ces essais.

Cependant la cohérence des données obtenues dans ces 2 essais fait dire aux auteurs que cette molécule bien tolérée pourrait quand même avoir un effet bénéfique. Pour le prouver de manière statistiquement formelle, il faudrait faire des études sur un plus grand nombre de personnes ou sur une durée plus longue.

Efficacy and safety of leuprorelin acetate for subjects with spinal and bulbar muscular atrophy: pooled analyses of two randomized-controlled trials.

Hashizume A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N1, Mano T, Araki A, Hijikata Y, Hirakawa A, Sobue G ; JASMITT study group.
J Neurol. 2019 (Mai). 266(5):1211-1221.

Une étude à long terme

Malgré ces résultats en demi-teinte, la leuproréline a été autorisée par les autorités de santé japonaises dans l'indication de maladie de Kennedy. Elle est commercialisée sous le nom de Leuplin par les laboratoires Takeda (première entreprise du médicament au Japon et 20^{ème} laboratoire pharmaceutique au niveau mondial), mais n'est pas utilisée dans d'autres pays.

Elle fait l'objet au Japon d'une étude de suivi à long terme (jusqu'à 8 ans) des personnes atteintes de maladie de Kennedy traitées par leuproréline.

Suivi à long terme des personnes sous leuproréline				
Évaluer à long terme la tolérance et l'efficacité de 11,25mg d'acétate de leuproréline sous-cutanée toutes les 12 semaines [NCT03555578]				
(Promoteur : Takeda)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	300 (tous âges)	Japon	8 ans maximum	Novembre 2017 – Août 2025

Compenser la baisse de créatine

Présente principalement dans les muscles, le cœur et le cerveau, la créatine joue un rôle important dans la mise en réserve, dans la cellule musculaire, de l'énergie nécessaire à la contraction musculaire. Synthétisée dans les reins, le foie et le pancréas, elle est acheminée par le sang jusqu'au muscle dans lequel elle pénètre grâce à un transporteur de la créatine, le SLC6A8.

- La créatinine est un produit de dégradation de la créatine dont la quantité dépend de la masse musculaire. Sa concentration sanguine est diminuée chez les personnes atteintes de maladie de Kennedy.

Cela serait dû à une diminution de la quantité de créatine présente dans le muscle, laquelle s'expliquerait par une perturbation de l'absorption de la créatine dans le muscle, du fait d'une diminution de la quantité de transporteur de créatine SLC6A8.



Impaired muscle uptake of creatine in spinal and bulbar muscular atrophy.

Hijikata Y, Katsuno M, Suzuki K, Hashizume A, Araki A, Yamada S, Inagaki T, Iida M, Noda S, Nakanishi H, Banno H, Mano T, Hirakawa A, Adachi H, Watanabe H, Yamamoto M, Sobue G.

Ann Clin Transl Neurol. 2016 (Juin).

- Une équipe japonaise a proposé d'évaluer les effets d'une supplémentation en créatine dans le cadre d'un essai clinique chez 45 hommes atteints d'amyotrophie bulbo-spinale âgés de 20 à 80 ans pendant 8 semaines. Il s'agit d'un essai en double aveugle contre placebo de deux doses de monohydrate de créatine. Le critère principal d'évaluation est l'évolution de la force de préhension après 8 semaines de traitement. Cet essai est terminé et les données sont en cours d'analyse.

Au cours d'un essai clinique de phase II, un médicament, dont il a été montré au préalable qu'il était bien toléré (au cours d'un essai de phase I) est administré à un groupe de malades dans le but de déterminer l'efficacité thérapeutique, les doses optimales et la sécurité du traitement (Quel est le mode d'administration et la dose maximale tolérée ?).

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Essai de phase II, multicentrique, en double aveugle contre placebo Évaluer la tolérance et l'efficacité de 2 doses de monohydrate de créatine pendant 8 semaines sur la force de préhension [UMIN000012503] (Promoteur : Nagoya University Graduate School of Medicine)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé, données en cours d'analyse.	45 (20 à 80 ans)	Japon	9 semaines	Juin 2014- Juillet 2015

Treatment with Creatine Monohydrate in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.

Hijikata Y, Katsuno M, Suzuki K, Hashizume A, Araki A, Yamada S, Inagaki T, Ito D, Hirakawa A, Kinoshita F, Goshio M, Sobue G
JMIR Res Protoc. 2018 (Mars). 7(3):e69.

Essai MEXPRESS

La même équipe japonaise a annoncé dans un article paru en août 2018, la mise en place d'un essai de la mexilétine dans le but de diminuer l'aggravation des symptômes musculaires au froid chez 20 personnes atteintes d'amyotrophie bulbo-spinale.

Study protocol for the MEXiletine hydrochloride administration trial: a placebo-controlled, randomised, double-blind, multicentre, crossover study of its efficacy and safety in spinal and bulbar muscular atrophy (MEXPRESS).

Yamada S, Hashizume A, Hijikata Y, Inagaki T, Ito D, Kinoshita F, Nakatochi M, Kobayashi Y, Hirakawa A, Nakamura T, Katsuno M.
BMJ Open. 2018 (Septembre). 8(9):e023041.

Essai de phase II, multicentrique, en double aveugle, contrôlé croisé Évaluer la tolérance et l'efficacité de la mexilétine sur l'augmentation de la latence distale du nerf cubital au froid [UMIN000026150] (Promoteur : Nagoya University Graduate School of Medicine)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé, données en cours d'analyse.	20 (20 à 80 ans)	Japon	9 semaines	Avril 2017- Non précisée



Exercice physique *versus* étirements musculaires

Une étude comparative des effets d'un programme d'exercice musculaire fonctionnel à ceux d'un programme d'étirements (servant de contrôle) pendant 12 semaines à raison de 1 à 3 fois par semaine s'est déroulée aux États-Unis. Les données sont en cours d'analyse.

Essai de phase I/II				
Évaluer la tolérance et l'efficacité d'un programme d'exercice physique vs un programme d'étirements dans la maladie de Kennedy [NCT01369901] (Promoteur : National Institute of Neurological Disorders and Stroke)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé, données en cours d'analyse	61 (18 à 90 ans)	États-Unis	Jusqu'à 16 semaines	Juin 2011 – Février 2018

Des recommandations de prise en charge internationales

Le Protocole national de soins et de diagnostic (PNDS) « maladie de Kennedy » (ou amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X) a été élaboré par un groupe de travail multidisciplinaire de la filière nationale de santé FILSLAN et a été publié en juin 2017 sur le site de la Haute Autorité de Santé. Destiné aux professionnels de santé, son objectif est de décrire la conduite à tenir diagnostique et thérapeutique, le parcours de soins d'un patient atteint de maladie de Kennedy, et les moyens d'optimiser la prise en charge et le suivi des personnes atteintes de cette maladie en France.

- Dans un article daté d'avril 2020, ces spécialistes de la maladie de Kennedy ont publié des recommandations de diagnostic et de prise en charge des personnes atteintes de maladie de Kennedy. Ces recommandations condensent, en anglais, les éléments contenus dans le PNDS. Elles reprennent les points importants de la prise en charge pluridisciplinaire (kinésithérapie respiratoire, motrice, orthophonie...) et insistent notamment sur la dysphagie, dont les complications, en particulier sur le plan respiratoire, doivent être détectées le plus tôt possible.

The French national protocol for Kennedy's disease (SBMA): consensus diagnostic and management recommendations.

Pradat PF, Bernard E, Corcia P, Couratier P, Jublanc C, Querin G, Morélot Panzini C, Salachas F, Vial C, Wahbi K, Bede P, Desnuelle C; French Kennedy's Disease Writing Group.
Orphanet J Rare Dis. 2020 (Avril).




Les **Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS)** sont des recommandations destinées aux professionnels de santé. « L'objectif d'un PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire » (Haute Autorité de Santé, HAS).
L'ensemble des PNDS publiés sont consultables sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS).

WEB www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil



Autres avancées médico-scientifiques

Des pistes thérapeutiques à l'étude

Pistes thérapeutiques dans la maladie de Kennedy en 2019-2020		
<p>Modèle cellulaire</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Le tréhalose 	<p>Modèle animal</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Un inhibiteur de Src 	<p>À l'essai chez l'homme</p>  <ul style="list-style-type: none"> • La leuproréline • Le monohydrate de créatine • La mexiléline

Dégrader les récepteurs des androgènes anormaux

Dans la maladie de Kennedy, les récepteurs des androgènes anormaux s'accumulent dans les cellules sous la forme de petits amas ou inclusions. L'autophagie, un processus permettant à une cellule de dégrader une partie de son contenu, est perturbée dans la maladie de Kennedy. Ces inclusions de récepteurs des androgènes anormaux ne sont donc pas dégradées.

- Une équipe italienne a montré que **le tréhalose**, un activateur de l'autophagie, diminue la quantité de ces inclusions en favorisant la dégradation des récepteurs des androgènes anormaux dans des modèles cellulaires de la maladie de Kennedy.

Autophagic and Proteasomal Mediated Removal of Mutant Androgen Receptor in Muscle Models of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy.

Cicardi ME, Cristofani R, Crippa V, Ferrari V, Tedesco B, Casarotto E, Chierichetti M, Galbiati M, Piccolella M, Messi E, Carra S, Pennuto M, Rusmini P, Poletti A. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 (Août).

- Cette même équipe a également montré dans des cultures de cellules atteintes de maladie de Kennedy que **la berbérine**, une molécule dérivée de plantes médicinales, favorise la dégradation des récepteurs des androgènes anormaux en activant le protéasome.

Enhanced Clearance of Neurotoxic Misfolded Proteins by the Natural Compound Berberine and Its Derivatives

P Rusmini, R Cristofani, B Tedesco, V Ferrari, E Messi, M Piccolella, E Casarotto, M Chierichetti, M E Cicardi, M Galbiati, C Geroni, P Lombardi, V Crippa, A Poletti *Int J Mol Sci*. 2020 (Mai). 21(10):E3443.

Inhiber une voie de signalisation activée par les récepteurs des androgènes anormaux

Pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans la maladie de Kennedy, une équipe japonaise a mené une étude dans une souris modèle de la maladie de Kennedy sur les voies de signalisation. Elle a mis en évidence une suractivation de la voie de signalisation de la protéine Src, qui serait provoquée par les récepteurs des androgènes anormaux.

- L'inhibition de cette voie de signalisation à l'aide d'un inhibiteur de Src **améliore la durée de vie de cellules** modèles de maladie de Kennedy, ainsi que **les signes cliniques de souris modèle de la maladie**.

Src inhibition attenuates polyglutamine-mediated neuromuscular degeneration in spinal and bulbar muscular atrophy.

Iida M, Sahashi K, Kondo N, Nakatsuji H, Tohno G, Tsutsumi Y, Noda S, Murakami A, Onodera K, Okada Y, Nakatochi M, Tsukagoshi Okabe Y, Shimizu S, Mizuno M, Adachi H, Okano H, Sobue G, Katsuno M. *Nat Commun*. 2019 (Septembre).

Le **protéasome** est un complexe enzymatique responsable de la dégradation des protéines mal repliées, dénaturées ou obsolètes pour la cellule. Les protéines à dégrader sont marquées par une protéine appelée ubiquitine. Il faut une chaîne d'au moins quatre ubiquitines pour que le protéasome reconnaisse la protéine à dégrader.

Les **voies de signalisation cellulaire** permettent de transmettre un message à l'intérieur d'une cellule pour moduler son activité (croissance, division, différenciation, mort...).

Le message peut provenir d'autres cellules de l'organisme ou de l'environnement extérieur.

Son arrivée au niveau d'un récepteur de la cellule déclenche une cascade de réactions qui va modifier le comportement de la cellule.



Rôle potentiel du rétrovirus-K endogène (ERVK) ?

Environ 8% de notre ADN est d'origine rétrovirale. Une réactivation de ces virus préexistants pourrait entraîner la fabrication de protéines virales dans les cellules. Certaines protéines pro-inflammatoires pourraient contribuer à cette réactivation. Plusieurs études ont mis en évidence l'implication du rétrovirus-K endogène (ERVK) dans la dégénérescence des motoneurons dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA), une autre maladie du motoneurone.

- Comme la maladie de Kennedy présente des points communs avec la SLA, tant au niveau du mécanisme moléculaire que de la présentation de certains signes cliniques, une équipe canadienne s'est intéressée au virus ERVK dans la maladie de Kennedy.

Elle a mis en évidence, dans un modèle cellulaire de la maladie de Kennedy, **une augmentation de l'expression de protéines virales ERVK** ainsi que celle d'une protéine pro-inflammatoire IRF1. Ces résultats suggèrent un rôle potentiel des protéines ERVK dans le mécanisme de survenue de la maladie de Kennedy.

Expression of Human Endogenous Retrovirus-K in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy.

Rex C, Nadeau MJ, Douville R, Schellenberg K.
Front Neurol. 2019 (Septembre).

Des gènes impliqués dans la formation de la jonction neuromusculaire

Une équipe de chercheurs japonais a mis au point des motoneurons atteints de maladie de Kennedy à partir de cellules souches (des cellules souches pluripotentes induites iPS) provenant de personnes atteintes de maladie de Kennedy.

- Une étude approfondie de ce nouveau modèle cellulaire a permis de mettre en évidence une augmentation de l'expression de certains gènes : comme ceux codant la synaptotagmine, RSPO2 et le ligand WNT, **des molécules impliquées dans la formation de la jonction neuromusculaire et le regroupement des récepteurs de l'acétylcholine** au niveau de la synapse. L'expression altérée de ces gènes pourrait servir de piste thérapeutique dans la maladie de Kennedy.

Unveiling synapse pathology in spinal bulbar muscular atrophy by genome-wide transcriptome analysis of purified motor neurons derived from disease specific iPSCs.

Onodera K, Shimojo D, Ishihara Y, Yano M, Miya F, Banno H, Kuzumaki N, Ito T, Okada R, de Araújo Herculano B, Ohyama M, Yoshida M, Tsunoda T, Katsuno M, Doyu M, Sobue G, Okano H, Okada Y.
Mol Brain. 2020 (Février).

De l'intérêt de l'IRM comme outil de diagnostic et de suivi de la maladie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est souvent utilisée à des fins diagnostiques dans les myopathies pour décrire l'atteinte musculaire et son évolution au cours du temps. Cet examen permet, entre autres, de suivre de façon non invasive l'évolution de la présence de cellules graisseuses à l'intérieur des muscles (infiltration graisseuse) ainsi que la sévérité de la maladie.

- Une équipe a analysé les résultats de l'IRM musculaire des membres inférieurs et la région tête et cou de 21 personnes atteintes la maladie de Kennedy et de 21 autres personnes atteintes de sclérose latérale amyotrophique.

Les **cellules iPS** (cellules souches pluripotentes induites) sont des cellules « indifférenciées » qui peuvent s'auto-renouveler indéfiniment en culture et se différencier en n'importe quelles cellules spécialisées de l'organisme.

Provenant de personnes atteintes de maladie de Kennedy et différenciées en motoneurons, elles servent de modèles biologiques pour la maladie de Kennedy.

La **synapse** est la zone de contact entre deux cellules nerveuses ou entre une cellule nerveuse et une autre cellule (musculaire, récepteur sensoriel...), par laquelle la cellule en amont (pré-synaptique) transmet l'influx nerveux à la cellule en aval (post-synaptique).

L'**IRM** ou **imagerie par résonance magnétique** est une technique d'imagerie médicale qui permet d'obtenir des images en coupe ou en volume d'un organe ou d'une région du corps humain. Pendant l'examen, la personne est allongée, immobile, sur un lit mobile qui coulisse dans un appareil cylindrique constitué d'un aimant très puissant. Cet examen n'est pas douloureux. L'impression d'être enfermé, isolé, le bruit de la machine, la durée de l'examen peuvent cependant être un peu impressionnants.



L'IRM musculaire a non seulement permis de différencier les deux maladies, mais les mesures d'IRM obtenues sont corrélées à la sévérité de ces maladies. Elles pourraient donc être utiles pour quantifier l'évolution de la maladie dans le cadre de futurs essais cliniques. L'IRM musculaire représenterait un bon outil de diagnostic et un marqueur de sévérité de la maladie de Kennedy.

Skeletal muscle MRI differentiates SBMA and ALS and correlates with disease severity.

Klickovic U, Zampedri L, Sinclair CDJ, Wastling SJ, Trimmel K, Howard RS, Malaspina A, Sharma N, Sidle K, Emira A, Shah S, Yousry TA, Hanna MG, Greensmith L, Morrow JM, Thornton JS, Fratta P.
Neurology. 2019 (Août).

Des évènements médico-scientifiques

La thématique de la maladie de Kennedy est régulièrement abordée dans les congrès internationaux consacrés aux maladies neuromusculaires et dans ceux abordant les problèmes posés par d'autres maladies neurodégénératives en rapport avec des expansions de triplets comme la maladie de Huntington.

Congrès international de la *World Muscle Society*

Le Congrès international de la *World Muscle Society (WMS)* est un congrès annuel de référence sur les maladies neuromusculaires. Lors de la 24^{ème} édition qui s'est déroulé à Copenhague (Danemark) du 1^{er} au 5 octobre 2019, chercheurs, médecins, vétérinaires, étudiants ont pu échanger sur les dernières avancées dans les troubles métaboliques, les manifestations extra-musculaires et les traitements dans les maladies neuromusculaires. Plus de 550 posters couvrant le large champ des maladies neuromusculaires ont également été présentés au cours de ces 5 jours de congrès.

- La prochaine édition aura lieu sous forme de vidéo-conférences du 30 septembre au 2 octobre 2020.

WEB www.wms2020.com/

Conférence annuelle de la *KDA*

La *Kennedy's Disease Association (KDA)*, basée aux États-Unis, est une association de patients très active. Elle organise presque tous les ans une rencontre entre patients et chercheurs.

- En 2019, la conférence de la KDA a eu lieu du 13 au 15 novembre à Orlando (États-Unis). Sur le thème « *Fun in the Sun and Living Well with KD* » (« S'amuser au soleil et bien vivre avec la maladie de Kennedy »), elle a été l'occasion de présenter les dernières avancées dans la maladie de Kennedy concernant la recherche sur les mécanismes moléculaires de la maladie, les traitements...



- Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur :

WEB www.afm-telethon.fr > Voir toutes les actus > Maladies

La *Kennedy's Disease Association (KDA)* est une association américaine de malades, à but non lucratif, dont la mission principale est d'accélérer le développement d'un traitement de la maladie de Kennedy. Elle finance et dirige des programmes de recherche scientifique, finance des études ou des essais cliniques, informe et soutient les familles...

WEB www.kennedysdisease.org/