

## **Actualités et perspectives dans la Maladie de Kennedy**

Une conférence internationale sur la maladie de Kennedy a eu lieu en 2015 à Naarden (Hollande), organisée par Maria Pennuto (Italie), Gianni Soraru (Italie)), Linda Greenthmith (Grande Bretagne) et Pierre-François Pradat (France). Elle a rassemblé Des chercheurs, des cliniciens experts de cette maladie, des membre de l'industrie pharmaceutiques ainsi que des représentant des patients. Elle s'était fixé comme objectif de faire un état des lieux sur la connaissances et les traitements de la maladie de Kennedy et surtout de placer les premiers jalons d'une collaboration internationale. Le compte rendu de cette réunion a été récemment publié (Pennuto et al, Neuromuscular Disorders 2015).

### **Comment se définit la maladie de Kennedy ?**

Cette maladie reste très mal connue du grand public. Elle porte le nom d'un auteur américain qui l'a décrite en 1968, même si elle avait été déjà rapportée par un médecin japonais dès 1897. La maladie de Kennedy appartient, comme la SLA, au groupe des maladies du motoneurone, c'est à dire des maladies qui se caractérisent par une perte progressive des neurones qui contrôlent la motricité. Elle se distingue de la SLA par de nombreux aspects, notamment par ses caractéristiques cliniques, l'évolution étant notamment beaucoup plus lente, et génétiques. Il s'agit d'une maladie rare, estimée à un cas 50 000 hommes, même si elle peut être considérée comme la plus fréquente des amyotrophies spinales de l'adulte.

### **Quelle en est l'origine ?**

Elle est liée une anomalie génétique présente sur le gène qui code le récepteur aux androgènes situé sur le chromosome X. Seuls les hommes porteurs de cette anomalie vont présenter des symptômes. L'anomalie génétique étant bien caractérisé, cela a permis l'établissement de modèles animaux qui ont permis une bonne compréhension des mécanismes biologiques responsables de la dégénérescence des motoneurone.

## **Quelles sont les manifestations cliniques ?**

Elle se traduit généralement par l'apparition lentement progressive chez l'adulte d'une faiblesse musculaire prédominant aux membres inférieurs associée, à des degrés divers suivant les patients, à des troubles de la parole et de la déglutition. L'électromyogramme retrouve des anomalies caractéristiques d'une atteinte des nerfs moteurs et dans la plupart des cas également des anomalies également des nerfs sensitifs, ce qui constitue une des particularités de cette pathologie au sein des maladies du motoneurone. Une autre particularité de cette maladie est la présence fréquente d'anomalies hormonales, ce qui s'explique bien par le fait que l'anomalie génétique responsable soit située sur le récepteur aux androgènes. On peut ainsi observer une augmentation du volume des glandes mammaires dénommée gynécomastie.

## **En quoi consiste la prise en charge de la maladie de Kennedy ?**

Un conseil génétique est utile. Dans cette pathologie génétique liée au chromosome X, les femmes porteuses de l'anomalie sont dites « conductrices », c'est à dire qu'elles ne développent pas de symptômes (sauf à de très rares exceptions et de façon mineure) mais peuvent transmettre l'anomalie à leurs enfants.

La prise en charge des symptômes repose sur le traitement des crampes et des douleurs musculaires plus diffuses qui sont fréquentes. La kinésithérapie est importante, avec pour règle de respecter la fatigabilité des patients qui peut être importante. Des séances d'orthophonie sont également utiles quand existent des troubles de la parole ou de la déglutition. Par ailleurs, des anomalies non neurologiques doivent être dépistées, comme un diabète ou une hyperlipidémie, qui ont été rapportés comme plus fréquents.

## **Est il possible de ralentir, voir de stopper l'évolution de la maladie ?**

Il n'existe pas actuellement de traitement ayant démontré son efficacité pour infléchir le cours évolutif de la maladie. Une piste qui a été exploré est l'utilisation de médicament bloquant les androgènes, leur présence étant impliquée dans la cascade des anomalies biologiques responsable de la perte en motoneurones. Le rationnel pour évaluer cette stratégie thérapeutique est fortement soutenu son efficacité très importante dans les modèles animaux de la maladie. Globalement, les résultats des essais thérapeutiques utilisant cette approche n'ont pas été à la hauteur des espoirs suscités. Un essai pilote a apporté des résultats intéressants, mais qui doivent être confirmé par une étude plus large, avec le Clembuterol, une molécule qui vise à augmenter la masse musculaire. Un essai thérapeutique est en cours avec le BVS857 (laboratoire Novartis), la fin des inclusions étant prévue pour le premier trimestre 2016.

## **Quelles sont les perspectives d'avenir pour la recherche ?**

Afin de progresser dans la mise au point de nouveaux traitements, il était urgent que la communauté scientifique et médicale unisse ses forces, soulignant l'importance de cette première réunion internationale. Les pistes physiopathologiques prioritaires pour définir des cibles de traitement ont été discutées. Des collaborations entre chercheurs et médecins cliniciens ont vu le jour. Afin d'accélérer la recherche dans cette maladie rare, il est indispensable de pouvoir recenser un nombre important de cas, ce qui implique une mise en commun et une harmonisation de données et d'échantillons biologiques entre différents pays. Les centres français se sont déjà engagés concrètement dans cette collaboration. Une étude française, sous l'impulsion de Claude Desnuelle, Philippe Couratier et Pierre-François Pradat recense les cas suivis dans les centres de la filière. A l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, nos équipes étudient actuellement les modifications musculaires moléculaires grâce à un financement conjoint de l'ARSLA, de l'INSERM et de la DGOS. Un programme de recherche financé par l'AFM nous permettra également d'évaluer de nouveaux biomarqueurs en utilisant des méthodes avancées d'imagerie de la moelle épinière et d'électrophysiologie.

*Résumé de la 21<sup>ème</sup> conférence de l'ENCM rédigé par le Dr Pierre François Pradat, Laboratoire d'Imagerie Biologique et département des Maladies du Système Nerveux, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris. Ce résumé est accessible sur le site de l'ENCM, au lien suivant : <http://www.enmc.org/publications/workshop-reports/210/>*