



ZOOM SUR

le syndrome de Kennedy

- > maladie ou syndrome de Kennedy
- > maladie de Kennedy-Alter-Sung
- > amyotrophie bulbo-spinale de l'adulte
- > amyotrophie spinale et bulbaire
- > SMAX1
- > SBMA

JUILLET 2007

Le syndrome de Kennedy (ou amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X) est une maladie neuromusculaire rare. Il 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 sauf exception, elles ne présentent aucune gêne.

Les hommes atteints présentent des signes d'insuffisance d'hormones mâles et une faiblesse musculaire, surtout au niveau des membres inférieurs. Le syndrome de Kennedy survient essentiellement à l'âge adulte, avec une évolution relativement lente dans l'ensemble.

Le diagnostic de certitude repose sur la réalisation d'un test génétique. La prise en charge est symptomatique et vise essentiellement à prévenir les complications et à améliorer le confort de vie.

Le syndrome de Kennedy est dû à une anomalie génétique située dans le gène codant le récepteur aux hormones mâles.

Qu'est-ce que le syndrome de Kennedy ?.....	p.3
Le syndrome de Kennedy est-il fréquent ?	p.3
Comment "s'attrape" le syndrome de Kennedy ?	p.3
Le syndrome de Kennedy est une maladie neuromusculaire génétique récessive liée au chromosome X.	p.3
Comment se manifeste le syndrome de Kennedy ?	p.4
Une atteinte musculaire.....	p.4
...et une atteinte hormonale	p.4
Des manifestations sont possibles chez les femmes porteuses de l'anomalie génétique	p.4
Dans quelles circonstances fait-on le diagnostic du syndrome de Kennedy ?	p.4
Comment affirme-t-on le diagnostic ?	p.5
Le syndrome de Kennedy peut être confondu avec une autre maladie. ...	p.6
Le diagnostic de certitude de syndrome de Kennedy repose sur la réalisation d'un test ADN.	p.6
Le syndrome de Kennedy se transmet-il ?.....	p.6
Le conseil génétique	p.8
Le diagnostic pré-symptomatique	p.8
Comment évolue le syndrome de Kennedy ?	p.8
La surveillance et la prise en charge médicale contribuent à prévenir les complications et à améliorer le confort de vie.	p.8
Les traitements hormonaux, notamment à base de testostérone ne sont pas indiqués.....	p.9
La prise en charge orthopédique consiste à surveiller les déficits musculaires et à prévenir les déformations articulaires.....	p.9
La prise en charge orthophonique est utile en cas d'atteinte bulbaire. .	p.10
La prise en charge nutritionnelle est importante pour prévenir un éventuel amaigrissement et la dénutrition.	p.10
Où consulter et à quelle fréquence ?	p.12
Au moment du diagnostic	p.12
La surveillance est annuelle	p.12
Une carte personnelle de soins	p.13
A quoi est dû le syndrome de Kennedy ? Où en est la recherche ?	p.13
Le syndrome de Kennedy associe une maladie du motoneurone à des manifestations endocriniennes.	p.13
Ce que l'on sait	p.13
Ce qu'on ignore	p.14
Ce que l'on essaie de faire	p.14
Comment est organisée la recherche dans le syndrome de Kennedy ? .	p.15
Comment aider les chercheurs et la recherche ?	p.16
Le don d'ADN (par une prise de sang) ou de muscle (biopsie musculaire) a désormais un intérêt relativement limité pour la recherche.	p.16
En se faisant régulièrement suivre par le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires.	p.16
En rejoignant une association de patients	p.17
Un peu d'histoire... ..	p.17
Pour en savoir plus	p.18

Qu'est-ce que le syndrome de Kennedy ?

Le syndrome de Kennedy (ou amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X) est une *maladie* neuromusculaire *rare* qui se traduit par une atteinte du neurone moteur qui conduit l'influx nerveux de la moelle épinière au muscle (second motoneurone ou motoneurone périphérique) et de certaines glandes endocrines. Il est dû à une anomalie génétique située dans le gène codant le *récepteur* aux *hormones* mâles.

Il 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 sauf exception, elles ne présentent aucune gêne. Les hommes atteints présentent des signes d'insuffisance d'*hormones* mâles et une faiblesse musculaire. Le syndrome de Kennedy survient essentiellement à l'âge adulte, avec une évolution relativement lente dans l'ensemble.

Une maladie est dite rare quand elle ne touche que très peu de personnes soit moins d'une personne sur 2 000. En Europe la plupart des maladies rares sont encore moins fréquentes, affectant 1 personne sur 100 000 voire moins. Le Plan Maladies rares 2005-2008 est une politique de santé publique commune aux maladies rares dans les domaines de la recherche scientifique et biomédicale, du développement des médicaments, de la politique industrielle, de l'information et de la formation, de la prise en charge sociale et médicale.

>> www.orpha.net

>> www.eurordis.org/>page d'accueil en français>Maladies rares & médicaments orphelins

Le syndrome de Kennedy est-il fréquent ?

Le syndrome de Kennedy est très rare. Sa *prévalence* est de 1 garçon atteint sur 50 000 naissances mâles. On peut ainsi estimer entre 5 et 8 le nombre de nouveaux cas en France chaque année, et à 200 le nombre total de personnes atteintes vivant sur le territoire national. Cette fréquence est sans doute sous-estimée car la maladie est assez souvent mal ou tardivement diagnostiquée.

Le syndrome de Kennedy a été observé dans toutes les populations, avec vraisemblablement un pic de fréquence dans les populations japonaises et scandinaves (notamment sur la côte ouest de la Finlande). Dans les deux cas, un *effet fondateur* a été mis en cause.

Comment "s'attrape" le syndrome de Kennedy ?

Le syndrome de Kennedy n'est pas une maladie due à un microbe (bactéries ou virus) : il n'est pas contagieux. C'est une *maladie génétique* due à une modification de l'ADN.

Dans la maladie de Kennedy, l'ADN est muté au niveau du gène du *récepteur* aux *hormones* mâles. Lorsque le *récepteur* est défectueux, il s'accumule sous la forme de petits amas (inclusions) dans les cellules qui expriment le gène (organes sexuels mais aussi muscle, peau et motoneurons de la moelle épinière et du *tronc cérébral*). L'accumulation de ces inclusions serait toxique ; dans le noyau elles seraient responsables de la mort des motoneurons alors que les inclusions cytoplasmiques expliqueraient notamment les manifestations *endocriniennes* de la maladie.

Le syndrome de Kennedy est une maladie neuromusculaire génétique récessive liée au chromosome X.

Chez un homme la maladie se manifeste dès lors que l'anomalie génétique, située sur l'unique *chromosome* X qu'il possède, est présente. La plupart des femmes porteuses de l'anomalie génétique en cause dans le syndrome de Kennedy ne ressentent aucune gêne physique. Exceptionnellement, la maladie se manifeste chez des femmes présentant un ou deux *chromosomes* X mutés.

Un récepteur est une protéine située sur la membrane d'une cellule ou dans une cellule, sur laquelle se fixe spécifiquement une autre molécule.

Les hormones sont des messages chimiques véhiculés par le sang qui agissent au niveau de leur organe cible en se fixant sur un récepteur spécifique.

Pendant la division cellulaire, l'ADN, situé dans le noyau des cellules, est organisé sous forme de fins bâtonnets : les chromosomes. Chez l'être humain, il y a 23 paires de chromosomes (soit 46 chromosomes). Vingt-deux paires sont constituées de 2 chromosomes identiques, appelés autosomes. La vingt-troisième paire est constituée des chromosomes sexuels, XX chez la femme et XY chez l'homme.

La prévalence est une estimation statistique du nombre de personnes atteintes par une maladie dans une population donnée.

On parle d'effet fondateur, lorsque dans une population donnée, les personnes présentant une maladie génétique rare, ont toutes la même mutation issue d'un ancêtre commun.

Les maladies génétiques sont des maladies qui touchent l'ADN, c'est-à-dire l'information contenue dans nos cellules qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information nous est transmise par nos parents et nous la transmettons à nos enfants. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales, c'est-à-dire qu'il peut y avoir plus d'une personne atteinte par la maladie génétique dans une même famille.

Le tronc cérébral est la partie du système nerveux central situé entre le cerveau et la moelle épinière. Il est constitué par le tronc cérébral, la protubérance et le bulbe rachidien.

Le système endocrinien fabrique les hormones qui régulent de nombreuses fonctions de l'organisme (nutrition, croissance, reproduction, ...).

Les **membres inférieurs** dans le corps humain sont constitués par les hanches, les cuisses, les genoux, les jambes, les chevilles et les pieds.

Les **membres supérieurs** dans le corps humain sont constitués par les épaules, les bras, les coudes, les avant-bras, les poignets et les mains.

Les **muscles bulbaire**s sont des muscles commandés par une région du système nerveux située dans le bulbe rachidien (entre le cerveau et la moelle épinière) : ce sont les muscles de la gorge, de la langue, des joues et des lèvres.

L'**électromyogramme (EMG)** est un examen qui consiste à recueillir à l'aide de fines aiguilles - servant d'électrodes - implantées dans le muscle, les signaux électriques transmis par les nerfs ou émis par les fibres musculaires au repos, pendant et après un mouvement. L'analyse des tracés permet de savoir si les difficultés motrices sont dues à une atteinte des muscles (origine myopathique ou myogène) ou à une atteinte des nerfs (origine neuropathique ou neurogène). L'électromyogramme permet aussi de révéler l'existence d'une anomalie de l'excitabilité de la fibre musculaire (myotonie), d'une altération de la transmission neuromusculaire (myasthénie) ou de mesurer la vitesse de conduction de certains nerfs en cas d'atteintes neurogènes.

>> Diagnostic des maladies neuromusculaires

Repère Savoir & Comprendre, AFM, Janvier 2005.

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.

Le **métabolisme** est l'ensemble des transformations biochimiques qui se déroulent au sein des cellules des organismes vivants et qui assurent leurs fonctionnements.

Comment se manifeste le syndrome de Kennedy ?

Chaque histoire est singulière.

La description présentée ici n'est pas celle de votre propre cas. C'est une compilation de tous les signes susceptibles d'être rencontrés dans le syndrome de Kennedy. Ils ne sont pas forcément tous présents chez une même personne : l'évolution d'une même maladie est particulière à chacun et diffère d'une personne à l'autre.

Une atteinte musculaire...

Le syndrome de Kennedy se manifeste chez l'homme adulte (entre 20 et 40 ans habituellement) par l'apparition progressive d'une faiblesse musculaire (hypotonie), accompagnée parfois d'une fonte musculaire (amyotrophie), au niveau des **membres inférieurs** et, dans une moindre mesure, au niveau des **membres supérieurs**. La personne atteinte de syndrome de Kennedy présente des troubles de la marche, des crampes musculaires parfois douloureuses, et des petites contractions involontaires à la surface des muscles appelées fasciculations. Au niveau des mains, on note assez souvent un tremblement fin. L'atteinte musculaire est généralement symétrique.

Les **muscles bulbaire**s sont atteints des dizaines d'années plus tard. Cette atteinte peut entraîner des difficultés pour avaler (troubles de la déglutition), une modification de la voix (voix nasonnée), une gêne pour parler (troubles de l'élocution) et parfois une atteinte respiratoire. Les muscles de la langue peuvent être touchés (atrophie de la langue), ainsi que, plus rarement, les muscles du visage. Certains patients ont pu rapporter des troubles mineurs de la sensibilité parfois décelés lors de l'**électromyogramme**.

...et une atteinte hormonale

La particularité du syndrome de Kennedy tient dans l'association de ces troubles moteurs à des manifestations **endocriniennes**, à type d'insuffisance en **hormones** mâles (**androgènes**).

En fonction du degré d'insensibilité du **récepteur** aux **androgènes**, on observe une augmentation du volume de la poitrine (gynécomastie), une fertilité réduite, une impuissance sexuelle et une diminution de volume voire une absence des testicules. Souvent, ces manifestations, d'intensité variable selon les personnes, précèdent, parfois de nombreuses années, l'apparition des troubles moteurs.

D'autres troubles liés au **métabolisme** des sucres (hyperglycémie) ou des graisses (hyperlipidémie, hypercholestérolémie) peuvent occasionnellement être notés.

Ni atteinte cardiaque, ni atteinte intellectuelle n'ont été décrites dans la littérature médicale sur le syndrome de Kennedy.

Des manifestations sont possibles chez les femmes porteuses de l'anomalie génétique

Comme dans beaucoup d'autres affections héréditaires liées au **chromosome X**, les femmes qui portent l'anomalie génétique responsable du syndrome de Kennedy présentent très occasionnellement quelques symptômes. Il s'agit essentiellement de troubles moteurs (fatigabilité, crampes, tremblement des extrémités) survenant à un âge tardif. La grande majorité de ces femmes possèdent une version mutée et une version valide du gène. Plus rarement, certaines femmes ont deux versions mutées du gène sans paraître plus gênées que les premières.

Dans quelles circonstances fait-on le diagnostic de syndrome de Kennedy ?

Dans la très grande majorité des cas, il s'agit d'un homme adulte qui ressent une gêne s'aggravant au niveau des **membres inférieurs** : fatigue musculaire, difficultés à la marche, crampes plus ou moins douloureuses. L'atteinte des muscles de la parole et/ou de la déglutition (muscles

bulbaires) apparaît tardivement dans l'évolution et est rarement un motif de consultation initiale.

Plus rarement, la personne consulte à un âge plus précoce (parfois à l'adolescence) pour une augmentation du volume de la poitrine (gynécomastie). Le bilan médical fait apparaître une diminution du volume (atrophie) des testicules et une insuffisance de production des spermatozoïdes (azoospermie) en rapport avec une insensibilité du **récepteur** aux **hormones mâles (androgènes)**. Il ne met pas toujours en évidence de troubles moteurs qui peuvent être très discrets voire absents à ce stade.

Ailleurs, le diagnostic va être fait à l'occasion d'une enquête familiale. Lorsqu'un diagnostic de syndrome de Kennedy est porté chez quelqu'un, le généticien établit un arbre généalogique de la famille et détermine quels membres de la famille sont à risque d'être porteurs de l'anomalie responsable de la maladie. Le test génétique de dépistage du syndrome de Kennedy est alors proposé à ces personnes à risque. C'est ainsi que certains membres de la famille peuvent apprendre qu'ils sont porteurs de l'anomalie génétique sans ressentir aucune gêne.

Un autre cas de figure concerne les révisions de diagnostic : une autre maladie neuromusculaire a été diagnostiquée chez une personne en fait atteinte du syndrome de Kennedy, et l'évolution des symptômes fait que ce diagnostic initial est remis en question. C'est tout particulièrement le cas avec la maladie de Charcot (ou sclérose latérale amyotrophique ou SLA) laquelle peut mimer, surtout en début d'évolution, un syndrome de Kennedy. La pratique du test génétique au moindre doute permet d'établir le bon diagnostic.

Comment affirme-t-on le diagnostic ?

Le médecin, au cours d'un **examen clinique** minutieux, se fait une opinion sur le diagnostic de la maladie en observant certains signes évocateurs : augmentation du volume de la poitrine (gynécomastie), diminution du volume (atrophie) des testicules, troubles moteurs. Les **réflexes ostéotendineux** sont affaiblis ou absents.

Pour confirmer le diagnostic de syndrome de Kennedy, il prescrit des examens complémentaires standard : **dosages des enzymes musculaires, électromyogramme**, dosages hormonaux.

Les **enzymes musculaires** (CPK) sont modérément élevées ou normales.

L'**électromyogramme** montre un tracé évoquant une atteinte du motoneurone (on parle d'aspect neurogène).

Les **dosages hormonaux** montrent un taux normal d'**androgènes**. En effet, dans le syndrome de Kennedy la quantité d'**hormones mâles** produite est normale, c'est le **récepteur** à cette hormone qui ne joue pas parfaitement son rôle ; il est devenu insensible aux **androgènes**.

*Les **dosages hormonaux** consistent à mesurer la quantité d'hormones qui circulent dans le sang (taux sanguins). La diminution ou l'augmentation du taux hormonal sanguin est un signe d'une pathologie endocrinienne.*

>> Diagnostic des maladies neuromusculaires
Repère Savoir & Comprendre, AFM, Janvier 2005.

Quant à la **biopsie musculaire** (prélèvement d'un petit morceau de muscle au niveau de l'épaule ou de la cuisse), elle n'a généralement aucun intérêt diagnostique dans le syndrome de Kennedy.

*La **biopsie musculaire** est un examen médical qui consiste à prélever, sous anesthésie locale, un petit fragment de tissu musculaire (en général à l'épaule ou à la cuisse). Les fragments de tissu musculaire prélevés sont observés au microscope. Les différentes méthodes utilisées pour préparer le tissu permettent de déceler des anomalies de la morphologie et/ou la structure des fibres musculaires et/ou de mettre en évidence le déficit d'une protéine spécifique.*

>> Diagnostic des maladies neuromusculaires
Repère Savoir & Comprendre, AFM, Janvier 2005.

*L'**examen clinique** est la première étape de tout diagnostic. Le médecin interroge et examine la personne afin de rassembler les éléments qui vont lui permettre d'orienter ou de poser un diagnostic.*

Le médecin recueille le plus d'informations possibles sur l'histoire de la maladie (anamnèse) et son évolution : nature et âge d'apparition des symptômes, retard éventuel d'acquisition de la marche, notion de chutes fréquentes, douleurs dans les membres, intolérance à l'effort... Il s'informe aussi sur les antécédents familiaux, en particulier pour préciser la façon dont la maladie est répartie dans la famille (enquête familiale). Cette répartition, schématisée par le dessin de l'arbre généalogique de cette lignée, permettra d'en déduire le mode de transmission génétique de la maladie. C'est parfois le seul élément qui permet de distinguer deux maladies qui se ressemblent beaucoup.

*L'**examen des zones musculaires et articulaires** permet de localiser les déformations articulaires (difficultés à allonger ou à plier complètement telle ou telle articulation...) et d'apprécier la souplesse (raideur, présence de rétractions...) et le volume des muscles (hypertrophie, atrophie), de repérer la faiblesse de certains groupes musculaires et de préciser la répartition de l'atteinte musculaire... A partir des données recueillies lors de cet examen, le médecin décide des examens complémentaires utiles pour confirmer le diagnostic.*

>> Diagnostic des maladies neuromusculaires
Repère Savoir & Comprendre, AFM, Janvier 2005.

*Un **réflexe ostéotendineux** est une contraction involontaire d'un muscle causée par la percussion directe de son tendon (rotulien par exemple).*

*Le **dosage des enzymes musculaires** consiste à mesurer la quantité d'enzymes musculaires présentes dans le sang. Lorsque des cellules musculaires sont abîmées ou détruites, certaines enzymes, principalement la créatine phosphokinase (CPK), l'aldolase et la lactico-déshydrogénase sont libérées dans la circulation sanguine.*

Un taux élevé de CPK dans le sang est le signe d'une lésion musculaire, dont l'origine peut être une maladie neuromusculaire, un traumatisme musculaire, ou même une activité physique intense.

>> Diagnostic des maladies neuromusculaires
Repère Savoir & Comprendre, AFM, Janvier 2005.

Depuis 1991, un test génétique à visée diagnostique permet de détecter l'anomalie génétique localisée sur le *chromosome* X et d'affirmer ainsi le diagnostic de syndrome de Kennedy

Les médecins spécialistes des maladies neuromusculaires n'ont généralement pas trop de difficultés à penser à un syndrome de Kennedy tant l'association de troubles *endocriniens* et de troubles moteurs par atteinte du motoneurone est évocatrice. La maladie de Kennedy peut induire en erreur des neurologues moins avertis aboutissant à une longue, et généralement pénible, errance diagnostique, ce d'autant que cette maladie se présente parfois de façon atypique.

Le syndrome de Kennedy peut être confondu avec une autre maladie.

Le problème du diagnostic se pose en effet avec une autre maladie du motoneurone, la sclérose latérale amyotrophique (SLA), qui est beaucoup plus fréquente que le syndrome de Kennedy et surtout qui évolue beaucoup plus rapidement. La SLA apparaît plus tardivement et comporte, en plus de l'atteinte du second motoneurone (ou motoneurone périphérique), une atteinte du premier motoneurone (ou motoneurone central, qui relie le cortex cérébral moteur à la moelle épinière et s'articule ensuite avec le deuxième motoneurone) avec comme conséquence l'apparition de troubles de la motricité caractéristiques (*syndrome pyramidal* et *spasticité*) qui permettent de distinguer les deux maladies.

Le syndrome de Kennedy peut être confondu avec la SLA en particulier lorsque les manifestations *endocriniennes* - augmentation de volume de la poitrine, diminution du volume des testicules - sont absentes, quand il s'agit d'un cas isolé (c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'antécédents familiaux), ou encore au début de la maladie.

La confusion est d'autant plus préjudiciable que le pronostic de la SLA est très sombre. Ce type d'erreur n'est malheureusement pas rare comme en témoignent de nombreux patients participant à des forums de discussion. Ce sont dans ces situations diagnostiques difficiles que le test génétique prend tout son intérêt.

Le diagnostic de certitude de syndrome de Kennedy repose sur la réalisation d'un test ADN.

Cette analyse, simple et fiable, consiste à rechercher l'anomalie génétique spécifique sur le bras long du *chromosome* X à partir d'un prélèvement sanguin standard. Les résultats permettent de mettre en évidence et de mesurer l'expansion de *trinucléotides* CAG. A l'état normal, les personnes portent une expansion allant jusqu'à 34 *triplets* CAG. La maladie se développe à partir d'une expansion de 38 *triplets* et au-delà. Il n'existe pas, en revanche, de consensus sur la signification pathologique éventuelle des expansions comprises entre 35 et 37 *triplets*.

Le syndrome de Kennedy se transmet-il ?

Le syndrome de Kennedy est une maladie neuromusculaire récessive liée au *chromosome* X. Chez un homme la maladie se manifeste dès lors que l'anomalie génétique, située sur l'unique *chromosome* X qu'il possède, est présente.

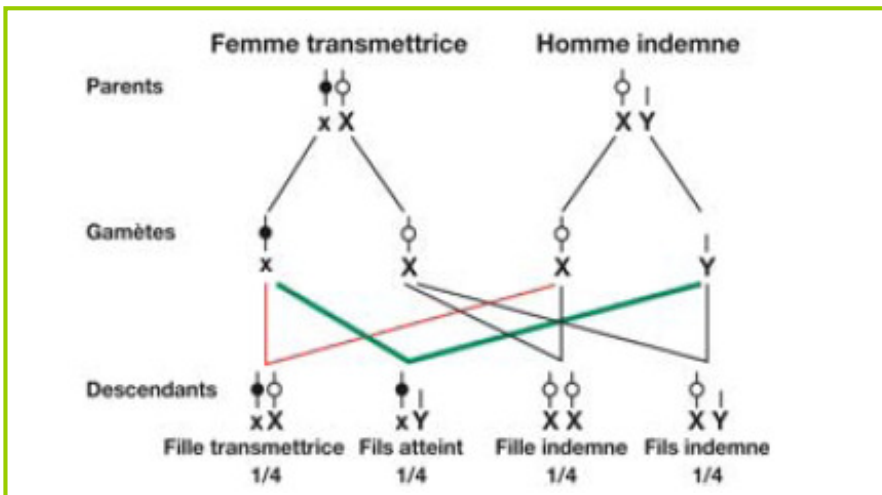
La plupart des femmes porteuses de l'anomalie génétique en cause dans le syndrome de Kennedy ne ressentent aucune gêne physique. Très rarement, la maladie se manifeste chez des femmes présentant un ou deux *chromosomes* X mutés.

Une femme qui porte un exemplaire du gène muté responsable de la maladie a une chance sur deux de transmettre le gène muté à ses enfants. Pour chaque grossesse impliquant un fœtus mâle, le risque de donner naissance à un garçon atteint est de 1 sur 2 (50%).

*Un **syndrome pyramidal** est un ensemble de manifestations physiques témoignant d'une atteinte du faisceau pyramidal, grande voie du système nerveux par laquelle l'ordre de contraction musculaire chemine du cerveau au second motoneurone.*

*La **spasticité** est une exagération du tonus musculaire (hypertonie) d'un muscle au repos qui se manifeste par une augmentation progressive de la résistance du muscle lorsqu'il est étiré. Elle est la conséquence d'une lésion du faisceau pyramidal : c'est une des manifestations d'un syndrome pyramidal.*

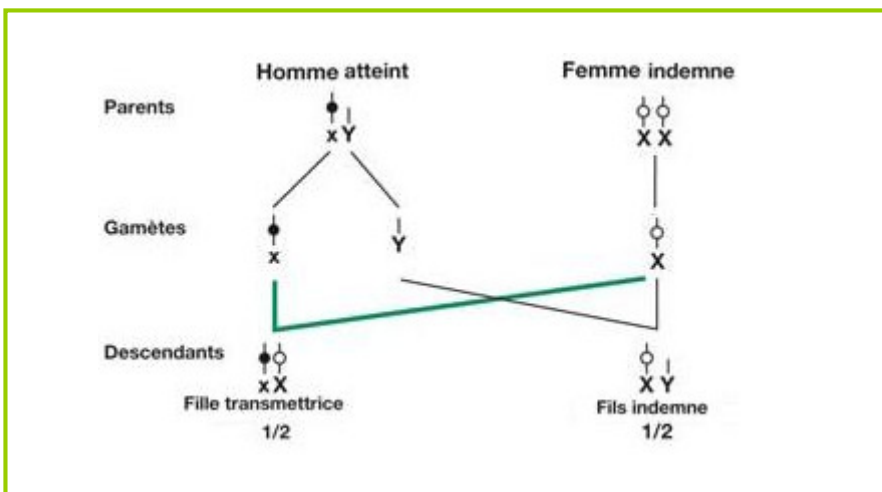
*Un **nucléotide** est l'unité de base de la molécule d'ADN. A chaque combinaison de 3 nucléotides (**triplet** ou **trinucléotide**) sur le gène correspond un acide aminé dans la protéine. Par exemple, le triplet CAG code l'acide aminé glutamine. Une expansion de triplet CAG va donner un enchaînement de glutamine appelé polyglutamine.*



Risque de transmission du syndrome de Kennedy par une femme porteuse de l'anomalie

La maladie ne se manifeste que si l'anomalie génétique est portée par l'unique chromosome X chez l'homme. Une femme porteuse d'une anomalie génétique sur un chromosome X n'est pas malade mais la maladie peut se transmettre par elle. Chacun de ses garçons a un risque sur 2 d'être malade et chacune de ses filles a un risque sur 2 d'être transmettrice.

Pour un homme atteint par le syndrome de Kennedy, le risque pour sa descendance varie : ses fils ne pourront jamais être porteurs du gène muté, alors que ses filles même si elles ne manifesteront pas de symptômes de la maladie (sauf exception) seront toutes porteuses de l'anomalie génétique et risqueront à leur tour de la transmettre à leurs fils avec un risque de 50% à chaque fois. Le risque de transmission est néanmoins à moduler du fait de la relative difficulté à assurer une descendance (hypofertilité) dans cette maladie.



Risque de transmission du syndrome de Kennedy par un homme porteur de l'anomalie

La maladie ne se manifeste que si l'anomalie génétique est portée par l'unique chromosome X chez l'homme. Un homme porteur de l'anomalie génétique est donc atteint du syndrome de Kennedy. Il transmet son chromosome X, et donc l'anomalie à toutes ses filles, qui n'auront pas de symptômes de la maladie, mais risqueront à leur tour de la transmettre à leur descendance. Les garçons reçoivent le chromosome Y et ne sont jamais atteints.

Le syndrome de Kennedy étant dû à une expansion de *triplets* CAG, il y a aussi un risque de voir la maladie se déclencher plus précocement et être plus grave chez les descendants des générations futures, s'ils sont atteints. C'est ce que l'on appelle en génétique le phénomène d'anticipation. L'impact de ce phénomène est néanmoins assez difficile à

Le **diagnostic prénatal (DPN)** permet de déterminer pendant la grossesse si l'enfant à naître est porteur d'une anomalie génétique déjà connue chez l'un de ses parents (ou les deux). La loi n'autorise ce diagnostic que dans le cas "d'une affection d'une particulière gravité". L'éventualité d'un DPN doit être anticipée, dans le cadre d'une démarche de conseil génétique, avant une grossesse. Elle se discute au cas par cas, en fonction de la pathologie, d'autant que cette démarche n'est pas sans risque pour le fœtus.

Le DPN repose sur des analyses génétiques effectuées sur de l'ADN extrait d'une biopsie de trophoblaste à partir de 11 semaines d'arrêt des règles (aménorrhée) ou du liquide amniotique à 15-16 semaines d'aménorrhée.

>> Conseil génétique et maladies neuromusculaires Repère Savoir & Comprendre, AFM, Mai 2005.

Le **diagnostic préimplantatoire** est réalisé dans le cadre d'une procréation médicalement assistée avec fécondation in vitro (FIV) pour un couple dont la descendance présente un risque important de maladie génétique d'une particulière gravité. Il permet de vérifier si un embryon est porteur ou non de la mutation à l'origine de la maladie avant même son implantation dans l'utérus. Il est donc nécessaire que l'anomalie génétique soit connue et caractérisée.

Il ne peut être réalisé que dans des centres agréés. La difficulté technique de la FIV, l'investissement physique et psychique que représente cette démarche en regard des chances de succès (15 % de chance de grossesse), l'attente très longue, sont autant de facteurs qui contribuent à limiter cette approche.

>> Conseil génétique et maladies neuromusculaires Repère Savoir & Comprendre, AFM, Mai 2005.

Le **diagnostic pré-symptomatique** permet de déterminer si une personne dont un membre de la famille est atteint d'une maladie génétique et qui ne présente elle-même aucun symptôme est porteuse ou non de la mutation responsable de la maladie. Il ne peut être prescrit chez un enfant mineur sauf si un bénéfice médical direct pour l'enfant est possible (traitement et/ou prise en charge adéquats).

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 tout traitement (médicaments, kinésithérapie, chirurgie...).

mesurer dans le cas particulier du syndrome de Kennedy.

Le conseil génétique

L'appréciation du risque de transmission se fait lors d'une consultation avec un généticien-clinicien au vu de l'arbre généalogique et des résultats des tests génétiques.

Un **diagnostic prénatal** est possible et vise à détecter pendant la grossesse, chez l'embryon ou le fœtus, l'anomalie responsable du syndrome de Kennedy. Il repose sur l'analyse de l'expansion des **triplets** sur un prélèvement fait au niveau du placenta (villosités choriales) ou du liquide amniotique en début de grossesse.

Des possibilités de **diagnostic préimplantatoire** dans le syndrome de Kennedy ont été rapportées dans la littérature mais ne semblent pas disponibles en routine, en tout cas, et pour l'instant, en France.

Le conseil génétique s'adresse aux personnes confrontées à une maladie d'origine génétique qu'elle soit elle-même atteinte ou qu'un de leur proche soit atteint. Le but est de renseigner la personne sur le risque qu'elle a de développer et/ou de transmettre la maladie dans l'avenir et d'évaluer les possibilités de diagnostic prénatal ou préimplantatoire et de dépistage des individus à risque (diagnostic pré-symptomatique).

La consultation du conseil génétique est souvent entreprise avant un projet de procréation, mais elle peut l'être aussi sans lien direct avec celui-ci, pour lever une inquiétude sur son propre statut génétique.

La consultation de conseil génétique peut s'accompagner d'une consultation psychologique pour aider la personne à anticiper l'impact du résultat du test dans sa vie future et lui permettre d'exprimer ses interrogations et ses inquiétudes vis-à-vis d'elle-même, de sa famille, de son avenir.

>> Conseil génétique et maladies neuromusculaires Repère Savoir & Comprendre, AFM, Mai 2005.

Le diagnostic pré-symptomatique

Les personnes majeures qui ne ressentent aucune gêne, et qui sont potentiellement à risque peuvent demander à faire le test si elles désirent connaître leur statut génétique. Ceci nécessite néanmoins un accompagnement (entretien avec un médecin spécialiste de pathologie neuromusculaire et un médecin-généticien, consultation avec un psychologue) et un temps de réflexion suffisamment long. On est en effet dans le cadre d'un **diagnostic** dit **présymptomatique** lequel doit aussi préserver le droit de "ne pas savoir". Cette démarche n'est pas autorisée chez les mineurs.

J'ai 17 ans et un de mes oncles est atteint de syndrome de Kennedy. Je ne ressens aucune gêne mais souhaite savoir si je suis à risque. Comment faire le test génétique ?

Le test génétique pour déterminer si on est atteint de syndrome de Kennedy est un test simple et fiable. Pour autant, sa réalisation chez des personnes qui ne ressentent aucune gêne liée à la maladie est très réglementée comme tous les examens génétiques à visée prédictive (on dit aussi présymptomatique). Chez les mineurs, le diagnostic présymptomatique sans bénéfice médical direct n'est pas autorisé. A votre majorité, et si vous le souhaitez, vous pourrez consulter un généticien-clinicien (il en existe dans presque chaque consultation neuromusculaire spécialisée à travers la France) et lui poser la question. Celui-ci vous proposera le test au bout d'une procédure assez longue car il faut bien réfléchir et évaluer avec vous les effets - potentiellement néfastes au niveau psychologique - d'une telle annonce.

Comment évolue le syndrome de Kennedy ?

L'**histoire naturelle** du syndrome de Kennedy n'est pas encore connue avec précision du fait du petit nombre de personnes atteintes et aussi d'une certaine hétérogénéité entre les différents patients concernés. Il est donc difficile de prédire l'évolution de la maladie à titre individuel.

Il est admis que le syndrome de Kennedy est une maladie d'origine neuromusculaire d'évolution lente ; il existe néanmoins des formes plus graves ou évoluant plus rapidement.

Ce sont les troubles de la déglutition et/ou de la fonction respiratoire (complications *bulbaires*) qui font la gravité de la maladie. Au risque de faiblesse progressive de certains muscles respiratoires (notamment du diaphragme) s'ajoutent les risques de *fausses routes alimentaires* dues à la faiblesse de certains muscles de la gorge (muscles pharyngés).

Du fait d'une gêne croissante à la marche, un certain nombre de patients ont recours à un scooter électrique ou un fauteuil roulant au bout de 20 à 30 ans après l'apparition des premières difficultés.

Le test génétique ne permet pas vraiment de prédire le potentiel évolutif (l'évolutivité) de la maladie. En revanche, on sait désormais que plus l'expansion de *triplets CAG* est grande, plus précoce sera le début de la maladie. L'importance des manifestations *endocriniennes* est également corrélée à la taille de l'expansion.

La surveillance et la prise en charge médicale contribuent à prévenir les complications et à améliorer le confort de vie.

La prise en charge, pour l'instant purement *symptomatique*, vise essentiellement à prévenir les complications. Elle se conçoit au mieux dans le cadre de consultations pluridisciplinaires annuelles avec au minimum l'aide et les compétences d'un neurologue ou d'un *myologue*, d'un médecin de rééducation (MPR), d'un généticien, d'un kinésithérapeute, d'un *ergothérapeute*, d'un diététicien, et d'un psychologue.

Les traitements hormonaux, notamment à base de testostérone ne sont pas indiqués.

D'après plusieurs études, ils peuvent même avoir l'effet inverse de l'effet escompté en risquant de majorer la gêne motrice.

Y-a-il un intérêt à ce que je prenne un traitement par la testostérone ? Cela influencera-t-il mes troubles moteurs ?

Dans l'état actuel des connaissances, et même si cela peut sembler paradoxal, il n'y a pas d'arguments formels pour prescrire de la testostérone ou ses dérivés dans le syndrome de Kennedy. D'abord parce que le récepteur aux *androgènes* est devenu, de part la mutation qu'il porte, insensible aux hormones mâles. D'autre part, parce qu'il semble bien qu'un taux faible d'hormones protégerait les motoneurons de la mort cellulaire comme cela a été prouvé chez la souris-modèle de la maladie de Kennedy. Une étude canadienne a même rapporté des effets très nocifs de tels médicaments sur les performances motrices de certains patients.

La prise en charge orthopédique consiste à surveiller les déficits musculaires et à prévenir les déformations articulaires.

Une *kinésithérapie* régulière, hebdomadaire (1 à 2 séances par semaine, selon les besoins) et adaptée aux déficits et aux rétractions entretient la souplesse des articulations et peut également avoir un objectif *antalgique* (notamment au niveau lombaire). Elle doit être *passive* ou dite en *actif-aidé* afin de ne pas épuiser le muscle. La *balnéothérapie* peut être utile.

Des aides ou appareillages orthopédiques sont parfois nécessaires (canne(s), plus rarement *lombostats* ou *corsets*).

Une fausse route alimentaire se produit lorsqu'un corps étranger (de la nourriture, ou même de la salive) passe dans les voies respiratoires (la trachée) et non dans le tube digestif. Il risque d'obstruer partiellement ou totalement les voies respiratoires. En cas de fausse-route, la toux permet d'éliminer les aliments (ou la salive) des voies aériennes.

Un traitement symptomatique traite le symptôme et non la cause du symptôme, par exemple, il soulage une douleur mais ne permet pas de supprimer la cause de cette douleur.

Un myologue est un médecin qui étudie le muscle, sain ou malade.
>> <http://www.afm-france.org/>>La Recherche>Stratégie>Recherche fondamentale>La Myologie

L'ergothérapeute évalue les besoins de la personne en situation de handicap et lui préconise les aides techniques nécessaires à son autonomie.

La prise en charge orthopédique traite des affections de l'appareil locomoteur et de la colonne vertébrale. Indissociable de la prise en charge globale (respiratoire, cardiaque, nutritionnelle, psychologique...), elle vise à empêcher ou retarder l'apparition et le développement des conséquences du manque de mouvement sur les os, les articulations et les différents groupes musculaires. La prise en charge orthopédique utilise différentes techniques complémentaires : la kinésithérapie pour masser et mobiliser, l'appareillage pour maintenir et soutenir le corps en bonne position, la chirurgie en complément de la kinésithérapie et de l'appareillage pour corriger et arrêter l'évolution d'éventuelles déformations orthopédiques.

>> Maladies neuromusculaires et prise en charge orthopédique
Repère Savoir & Comprendre, AFM, Octobre 2004

La kinésithérapie (kinésis : mouvement en grec) dans les maladies neuromusculaires vise à minimiser les conséquences de l'immobilisation sur les muscles, les tendons et les articulations.

>> Maladies neuromusculaires et prise en charge orthopédique
Repère Savoir & Comprendre, AFM, Octobre 2004

Un traitement **antalgique** a pour but de calmer la douleur.

>> Douleur et maladies neuromusculaires
 Repère Savoir & Comprendre, AFM,
 Septembre 2004.

Les **mobilisations passives**, les étirements et les postures entretiennent la souplesse des muscles et des tendons, ainsi que toute l'amplitude de mobilité et l'alignement des articulations. Ils facilitent la croissance tendino-musculaire.

Le **travail actif** (éventuellement aidé de façon manuelle, avec un appareil ou en balnéothérapie) participe à l'entretien articulaire et au maintien de la force musculaire.

La **balnéothérapie** chaude prépare à la séance de mobilisations et postures. Elle associe les effets de l'immersion et de la température de l'eau (entre 30 et 35 °C).

>> Maladies neuromusculaires et prise en charge orthopédique
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, Octobre 2004

Un **lombostat** est une ceinture abdominale renforcée destinée à soutenir le bas du dos (au niveau des vertèbres lombaires).

Un **corset** est un appareillage porté au niveau du tronc pour le traitement des affections de la colonne vertébrale. Il maintient la colonne vertébrale dans la meilleure position possible. Associé à de la kinésithérapie, il permet de limiter les déformations de la colonne vertébrale (en particulier pendant la croissance).

>> Douleur et maladies neuromusculaires
 Repère Savoir & Comprendre, AFM,
 Septembre 2004.

En pratique

- Le **rythme des séances** de kinésithérapie est à adapter en fonction de l'évolution de la maladie, de ses conséquences, du mode de vie ...
- Les séances de kinésithérapie peuvent se passer à **domicile ou au cabinet de kinésithérapie** (ce qui permet d'avoir une installation et des outils plus spécifiques qu'au domicile).
- La **possibilité administrative d'avoir recours à deux kinésithérapeutes** opérant à tour de rôle répartit les objectifs thérapeutiques, maintient la motivation et évite la lassitude tant de la personne atteinte de maladie neuromusculaire que du kinésithérapeute.

Il est recommandé, comme dans toutes les maladies neuromusculaires, de lutter contre le surpoids et contre une tendance à l'immobilité. Un peu d'exercice physique, à doses modérées, est même à encourager, toujours en deçà du seuil de fatigue.

La prise en charge orthophonique est utile en cas d'atteinte bulbaire.

Les troubles de la parole (dysarthrie) mais aussi les troubles de la déglutition peuvent faire l'objet d'une rééducation spécifique par l'orthophoniste de façon à optimiser les capacités fonctionnelles résiduelles de la personne.

La prise en charge nutritionnelle est importante pour prévenir amaigrissement et dénutrition éventuels.

Si des difficultés à avaler s'installent (si la personne avale de travers fréquemment), une assistance nutritionnelle associée à la prise en charge orthophonique contribue à diminuer les *fausses-routes* et à conserver une alimentation correcte et un bon état nutritionnel.

En pratique

Adapter son alimentation

- Épaissir plus ou moins les liquides (eau, mais aussi thé, jus de fruit, bouillon) à l'aide d'une poudre épaississante ou de gélatine ou boire des liquides déjà épais (nectars de fruits, soupes), ou gazeux.
- Pour les aliments solides ajouter des sauces ou de la crème pour rendre la texture plus lisse (ce qui assure une meilleure "glisse" des aliments) ou les mixer. Il est préférable d'éviter les aliments qui ont une consistance trop dure ou qui ont tendance à se fragmenter (comme le riz, les lentilles).

Adopter une position facilitant la déglutition

- Manger lentement, par petites bouchées
- Boire assis, en baissant la tête et en rentrant le menton sur la poitrine. Cela permet de protéger l'entrée des voies respiratoires (cela sera plus facile en utilisant des verres larges, une petite cuillère ou une paille).

Aménager le temps des repas

- Si les repas paraissent longs et fatigants, préférer prendre cinq petits repas répartis tout au long de la journée au lieu de trois repas copieux.
- Il est préférable d'éviter tout ce qui est susceptible de distraire l'attention à apporter à ce qu'on fait à ce moment là (télévision, radio).

Faire la manœuvre de Heimlich qu'en cas de fausses routes graves.

Ce geste est totalement inefficace si l'air passe, notamment si la personne tousse. Au contraire, il y a un risque de bloquer complètement les voies aériennes en faisant bouger le corps étranger. Bien souvent la personne est capable d'expulser elle-même le corps étranger.

La manœuvre de Heimlich en pratique

Si les voies respiratoires sont complètement obstruées, la personne ne peut plus parler, ne peut plus respirer, ne tousse pas. Il faut alors que

quelqu'un de son entourage l'aide à déloger ce qui est coincé dans la gorge grâce à une manœuvre simple.

Dans un **premier temps effectuer quatre à cinq claques** dans le dos, entre les deux omoplates, avec le plat de la main ouverte, en prenant soin de pencher la personne en avant pour que l'obstacle dégagé sorte de la bouche plutôt que de retourner dans les voies aériennes (il faut soutenir la personne au niveau des épaules avec l'autre bras).

Si les claques dans le dos ne sont pas efficaces, la **manœuvre de Heimlich** par une personne de l'entourage permet d'expulser le corps étranger coincé dans les voies respiratoires.

Derrière la personne, les bras lui entourant la taille, pencher la personne en avant. Placer un poing fermé au dessus du nombril et sous les côtes (la paume est orientée vers le sol), l'autre main par-dessus et enfoncer le poing d'un coup sec vers soi et vers le haut. Si la personne est debout, passez une jambe entre les siennes pour avoir un bon point d'appui.

Chez une personne obèse, la compression se fait plus haut, au milieu du sternum (mais pas trop proche de la pointe inférieure du sternum), le geste est réalisé vers soi, et non plus vers soi et vers le haut.

Répéter jusqu'à cinq fois cette technique.

Si la manœuvre n'a pas été efficace, il ne faut pas hésiter à recommencer plusieurs fois et avec plus de puissance les claques dans le dos puis la manœuvre de Heimlich.

Un **régime alimentaire suffisant en calories** est établi avec un diététicien. Si ces mesures ne suffisent pas à garder des apports alimentaires suffisants, le médecin prescrit des **suppléments nutritionnels** (compléments oraux hypercaloriques).

En cas d'amaigrissement important, le médecin propose la réalisation d'un **gavage gastrique** intermittent (solution souvent très transitoire) ou d'une **gastrostomie**. Cette intervention apporte confort et soulagement au malade ainsi qu'à son entourage. Le malade est plus détendu et n'a plus la crainte des **fausses-routes**. Le poids se stabilise voire augmente un peu.

Les **anesthésies** ne nécessitent pas de précaution particulière sauf en cas d'atteinte respiratoire avérée ou suspectée. En pratique, il est toujours recommandé de prévenir l'anesthésiste que vous êtes atteint du syndrome de Kennedy.

Un **accompagnement psychologique** est parfois nécessaire au moment de l'annonce ou de la révision du diagnostic. Il peut être poursuivi dans le temps et apporter une aide solide à la personne malade et à ses proches. Une attention particulière doit être portée aux patients diagnostiqués initialement, et à tort, comme atteint de sclérose latérale amyotrophique (SLA) et qui vivent habituellement mal la révision du diagnostic même si il leur est a priori plus favorable.

Les **vaccinations** anti-grippale ou anti-pneumococcique ne sont pas obligatoires sauf en cas d'atteinte respiratoire avérée ou suspectée.

L'**adaptation de l'environnement** (professionnel et/ou sur le lieu de vie) est nécessaire chez les personnes les plus lourdement handicapées et requiert l'intervention d'un **ergothérapeute** et/ou des services des associations de patients, avec si nécessaire prescription d'**aides techniques** pour améliorer l'autonomie motrice (scooter électrique, fauteuil roulant électrique...).

On vient de diagnostiquer chez moi une amyotrophie spinale de Kennedy. Dois-je cesser les activités sportives que je pratiquais jusqu'ici ?

Beaucoup de personnes atteintes de syndrome de Kennedy ne

*Les **suppléments nutritionnels** sont pris en complément de l'alimentation habituelle afin de corriger les apports d'un régime alimentaire insuffisant. Ils sont vendus sous forme de gélules, de poudre ou de liquide et sont concentrés en nutriments.*

*Le **gavage gastrique** permet une suralimentation forcée au moyen d'une sonde placée dans l'œsophage.*

*La **gastrostomie** consiste à mettre en place, par une petite opération chirurgicale, une sonde dans l'estomac à travers la paroi abdominale. Elle permet de rééquilibrer les apports nutritionnels en introduisant les aliments directement dans l'estomac tout en conservant la possibilité de manger par la bouche la nourriture qui lui fait plaisir.*

*Les **aides techniques** comprennent tous les équipements utilisés par une personne en situation de handicap, destinés à prévenir ou compenser une déficience : appareillages orthopédiques, aménagements du domicile, dispositifs facilitant le déplacement, la communication, l'habillement ou l'hygiène ... Grâce à ces aides techniques, la personne handicapée peut conserver une meilleure autonomie dans sa vie personnelle, ses loisirs et ses activités professionnelles.*

*>> Maladies neuromusculaires et prise en charge orthopédique
Repère Savoir & Comprendre, AFM, Octobre 2004*

présentent des symptômes qu'à l'âge adulte, en ayant vécu jusque là une existence normale, pratiquant pour certains, un sport régulièrement, parfois à haut niveau. Le diagnostic de la maladie ne doit pas, cependant, faire cesser immédiatement ce type d'activités. Certes, on sait, de manière générale, que l'effort physique extrême est nocif pour les fibres musculaires *a fortiori* lorsqu'elles sont fragilisées par une affection neuromusculaire sous-jacente, mais *a contrario*, l'absence d'exercice est également source de fonte musculaire (amyotrophie) et donc de baisse de performances motrices. Il est donc conseillé de continuer à s'entretenir mais sans atteindre le stade de l'épuisement. Petit à petit, la personne atteinte apprendra à connaître ses limites et à ne pas forcer. Un exercice modéré, récréatif, peut être très bénéfique. De ce point de vue, la pratique de la natation dans une eau bien chauffée est particulièrement recommandée. On peut également demander conseil au kinésithérapeute sur le type de sport à pratiquer et dans quelles conditions.

La complexité du diagnostic et la spécificité de la prise en charge des maladies neuromusculaires nécessitent le recours à des **centres de référence ou de compétence** composés d'équipes pluridisciplinaires réunissant toutes les spécialités impliquées dans la prise en charge des maladies neuromusculaires. Ces structures facilitent l'organisation des soins pour les malades et sont fortement impliquées dans les essais cliniques. Ils participent aussi à l'amélioration des connaissances et des pratiques des professionnels de santé.

>> www.orpha.net/>Maladies rares
 Médicaments orphelins>Plan maladies rares

Plusieurs examens permettent d'évaluer les capacités motrices des personnes atteintes de maladie neuromusculaire, comme la **Mesure de Fonction Motrice (MFM)** ou la **Mesure d'Indépendance Fonctionnelle (MIF)**. Pendant l'examen, le soignant demande au malade de réaliser une série d'exercices (mouvements pour la MFM, tâches de la vie quotidienne pour la MIF). Pour chaque exercice, la manière dont la personne réalise le mouvement demandé détermine un **score fonctionnel** qui donne une mesure chiffrée des capacités motrices de la personne.

Les **explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)** analysent la capacité respiratoire en mesurant les volumes d'air mobilisés par l'appareil respiratoire. Elles indiquent aussi la force des muscles inspireurs et expirateurs dont dépend la qualité de la respiration et de la toux. Elles comportent plusieurs examens, au cours desquels la personne doit respirer dans un embout buccal relié à un appareil (le spiromètre).

>> Évaluation de la fonction respiratoire dans les maladies neuromusculaires
 Repère Savoir & Comprendre, AFM,
 Décembre 2006.

Où consulter et à quelle fréquence ?

Au moment du diagnostic

Les personnes atteintes de syndrome de Kennedy sont habituellement suivies dans deux types de réseaux :

- le réseau national des centres de référence SLA coordonné par le Pr. Meininger (Salpêtrière) [liste des consultations sur le site de l'ARS (Association pour la Recherche sur la Sclérose latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone, <http://www.ars.asso.fr/index.html>)]
 - et le réseau des **Centres de Référence et de Compétence Neuromusculaires** [liste des consultations sur le site de l'AFM (Association Française contre les Myopathies, <http://www.afm-france.org/>) ou d'Orphanet (<http://www.orpha.net/>)].
- Il n'y a en revanche aucun intérêt à consulter à l'étranger.

Un deuxième avis dans un autre centre expert en France n'est pas indispensable mais peut se concevoir dans les circonstances suivantes : si le test génétique donne des résultats ambigus (si l'expansion se situe entre 35 et 37 *triplets* par exemple), ou si la participation à un essai clinique est envisagée. Dans le premier cas de figure, un contrôle du test dans un autre laboratoire est également recommandé.

Le test génétique est disponible dans la plupart des Centres Hospitaliers Universitaires. Il est réalisé dans le cadre d'une consultation de **conseil génétique**, et sous réserve de l'accord de la personne chez qui la maladie de Kennedy est suspectée (consentement éclairé). Avant la réalisation du test, la personne peut rencontrer un psychologue qui l'aide à anticiper les résultats du test, quels qu'ils soient, et un médecin généticien qui, au vu des antécédents personnels et familiaux, l'informe sur la maladie, son mécanisme génétique, le mode de transmission au sein de la famille et sur le risque pour les enfants à venir.

Un avis complémentaire en endocrinologie est souvent nécessaire, au moins au moment de l'établissement du diagnostic pour faire le bilan de l'insensibilité aux **androgènes**. Il est utile ultérieurement, en particulier pour évaluer la fertilité de la personne atteinte de syndrome de Kennedy.

La surveillance est annuelle

Une fois le diagnostic établi, la surveillance chez un patient adulte atteint de syndrome de Kennedy doit être annuelle.

Elle comprend un examen physique (pour évaluer l'évolution du ou des déficits musculaires, et des éventuelles rétractions tendineuses) et, au minimum, la passation d'un **score fonctionnel** (type **MFM**, **MIF** ou autre) pour juger du retentissement de la maladie.

L'examen des fonctions **bulbaires** (voix, déglutition, respiration) doit faire l'objet d'une attention particulière. Mesure du poids, évaluation nutritionnelle, bilan orthophonique et **épreuves fonctionnelles respiratoires** sont réalisés tous les ans.

Une carte personnelle de soins

Le port et la présentation de sa *carte personnelle de soins et d'information des maladies neuromusculaires* à des professionnels médicaux non spécialistes des maladies neuromusculaires favorisent la coordination des soins et permettent surtout d'éviter des erreurs liées à la méconnaissance des spécificités des maladies neuromusculaires en général et du syndrome de Kennedy en particulier

En pratique

La *carte personnelle de soins et d'information* des maladies neuromusculaires est disponible dans les Centres de référence et les consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires. Elle est complétée (bilan actualisé des fonctions motrice, respiratoire, cardiaque, digestive, pathologies associées, traitement, précautions particulières...) et distribuée par le médecin assurant le suivi spécialisé et conservée par le malade.

A quoi est dû le syndrome de Kennedy ? Où en est la recherche ?

Le syndrome de Kennedy associe une maladie du motoneurone à des manifestations endocriniennes.

Le motoneurone est une cellule nerveuse qui conduit le signal de contraction jusqu'au muscle. Dans le syndrome de Kennedy, le motoneurone atteint (motoneurone périphérique) se situe dans la moelle épinière et reçoit les signaux de commande du cortex cérébral qui contrôle les mouvements volontaires, *via* un premier motoneurone (motoneurone central). Alors que dans le syndrome de Kennedy, seul le deuxième neurone est atteint, dans la SLA le premier et le deuxième motoneurons sont tous les deux atteints.

Les manifestations *endocriniennes* sont liées à une insensibilité aux *androgènes*, *hormones* qui stimulent physiologiquement le développement et le maintien des caractères sexuels masculins.

Ce que l'on sait

Le syndrome de Kennedy est en rapport avec une anomalie du gène codant le *récepteur* aux *androgènes*. Cette anomalie, sous la forme d'expansions de trois *nucléotides* (CAG) aboutit à la production de résidus dits "polyglutamine" attachés au produit du gène.

Le gène du *récepteur* aux *androgènes* se situe sur la portion longue du *chromosome* X dans la région Xq11-q12. Le gène est exprimé préférentiellement dans les organes sexuels mais aussi dans le muscle, la peau et les motoneurons de la moelle épinière et du *tronc cérébral*.

A l'état normal, les *hormones* mâles circulantes (dont la testostérone) pénètrent dans les cellules pour aller se fixer à leur *récepteur* dans le cytoplasme. Puis hormone et *récepteur* liés migrent ensemble vers le noyau et les *chromosomes* pour activer la production d'un certain nombre de gènes contrôlant les caractères sexuels.

Dans le syndrome de Kennedy, le *récepteur* aux *androgènes* muté est devenu "insensible" : la testostérone ne s'y fixe plus et le *récepteur* s'accumule sous la forme de petits amas (on parle d'inclusions), dans le noyau de la cellule et dans une moindre mesure dans le cytoplasme. Ces inclusions, à défaut de pouvoir être détruites dans le système d'épuration de la cellule, deviendraient toxiques. Les inclusions situées dans le noyau seraient responsables de la mort des motoneurons alors que celles dans le cytoplasme expliqueraient les manifestations non-neurologiques de la maladie (notamment *endocriniennes*).

Il est intéressant de noter que dans de nombreuses autres maladies à résidus polyglutamines (dont la chorée de Huntington), on observe des

La carte personnelle de soins et d'information des maladies neuromusculaires, particulièrement utile dans les situations d'urgence, comporte deux volets, Le volet "Soins" est destiné aux professionnels de santé (médecins spécialistes, infirmière, kinésithérapeute...) et comprend les coordonnées du médecin responsable de la prise en charge spécialisée, les principales recommandations de prise en charge en situation d'urgence et des informations médicales personnelles utiles en cas d'urgence (bilan actualisé des fonctions motrice, respiratoire, cardiaque, digestive, pathologies associées, traitement, précautions particulières...) spécifiées par le médecin spécialiste.

Le volet "Informations et conseils" est destiné aux patients et à leur entourage. Il contient des informations sur les maladies neuromusculaires et des conseils de prise en charge.

>>>www.sante.gouv.fr/>Accédez à tous les dossiers>Maladies rares>6. Mise en place des cartes de soins et d'informations pour les personnes atteintes de maladies rares>Les maladies neuromusculaires

*Un **modèle animal** est un animal atteint d'une maladie, soit spontanée soit induite expérimentalement, permettant l'étude de la maladie ou l'essai des traitements.*

*La **LHRH** (pour luteinising hormone releasing hormone) est une hormone qui stimule les gonades (testicules ou ovaires). Chez l'homme elle active la sécrétion d'hormones testiculaires, notamment la testostérone, ainsi que la production de spermatozoïdes (spermatogenèse).*

*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.*

*Une **protéine chaperonne** est une protéine dont la fonction est d'assister d'autres protéines dans leur maturation, en leur assurant un repliement tridimensionnel adéquat. Beaucoup de chaperones sont des protéines de choc thermique (Heat shock proteins: Hsp), c'est-à-dire des protéines exprimées en réponse à des variations de température, ou à d'autres types de stress cellulaire. La structure des protéines est en effet sensible à la chaleur, elles se dénaturent et perdent leur action biologique. Le rôle des protéines chaperones est de prévenir les dommages potentiellement causés par la chaleur sur la structure des protéines.*

inclusions similaires, mais dans d'autres populations cellulaires (dans des tissus différents).

On dispose de plusieurs *modèles animaux* dont notamment une souris à qui l'on a pu greffer un gène humain muté. La souris développe une maladie du motoneurone et des anomalies *endocriniennes* assez proches de la maladie humaine. On a observé avec intérêt que les souris femelles, produisant par définition peu ou pas d'*hormones* mâles, étaient protégées vis-à-vis de la mort des motoneurones. Il en a été de même avec les souris mâles que l'on avait préalablement castrées, suggérant ainsi un effet protecteur de l'absence d'*hormones* mâles.

Ce qu'on ignore

On avait pensé, au moment de l'identification des gènes respectifs du syndrome de Kennedy et des amyotrophies spinales infantiles (ASI ou SMA, *spinal muscular atrophy*), que l'on pourrait expliquer la dégénérescence des motoneurones, présente dans les deux affections, par le même enchaînement d'événements biologiques. Apparemment, il n'en est rien.

En effet, on n'a pas pu établir de lien entre le *récepteur* aux *androgènes* et la protéine Smn déficiente dans les ASI. De même que l'on n'a pas pu établir de lien avec certaines formes familiales de sclérose latérale amyotrophique (SLA), une autre maladie du motoneurone dans laquelle d'autres protéines (comme la SOD-1) sont impliquées.

D'autres chercheurs ont également fait l'hypothèse qu'il n'y avait pas uniquement une atteinte du motoneurone dans le syndrome de Kennedy mais qu'il existerait aussi une composante musculaire concomitante.

Ce que l'on essaie de faire

Traitement anti-androgènes

Au moment de la découverte du gène, il paraissait logique, afin d'améliorer les symptômes, ou tout au moins, stopper l'évolution de la maladie, de donner des *hormones* mâles (dérivés de la testostérone naturelle). L'expérience s'est en fait révélée néfaste, probablement et comme l'ont prouvé les expérimentations ultérieures chez l'animal, en raison du caractère protecteur d'un taux de testostérone bas. La question de l'utilisation de médicaments anti-androgènes reste donc posée dans le syndrome de Kennedy. C'est dans ce contexte que la leuproréline, un agoniste de la *LHRH*, fait actuellement l'objet d'un essai clinique au Japon.

Lutter contre les inclusions

Beaucoup de chercheurs travaillent sur cette thématique car elle est commune à la plupart des maladies à polyglutamines. Les inclusions, comme tout produit de dégradation dans les cellules, sont censées être détruites ou recyclées. L'idée est d'accélérer ce processus de dégradation en stimulant la voie du *protéasome* (une sorte de déchetterie très sophistiquée à l'échelle cellulaire). Certaines molécules faciliteraient le processus. Dans ce contexte, la geldanamycine et des *protéines chaperones* (inhibiteurs de la protéine Hsp90) sont à l'étude chez l'animal et donneraient des résultats prometteurs.

La piste du curry

Une autre voie thérapeutique repose sur des données issues de travaux de recherche sur le cancer de la prostate. Certains dérivés d'épices naturelles semblent avoir un effet bénéfique sur le modèle souris de la maladie de Kennedy. L'*ASC-J9*, c'est son nom, est un produit de synthèse dérivé du curry, une épice utilisée depuis très longtemps dans la pharmacopée chinoise. Un essai clinique devrait être organisé prochainement aux États-Unis.

De la difficulté des essais cliniques

De façon générale, il est assez difficile de mettre en place un essai thérapeutique dans ce type de maladie avec une évolution lente de la gène motrice et où les patients sont peu nombreux et géographiquement



éparpillés.

Enfin, il est fort probable que le traitement curatif de la maladie de Kennedy dépendra d'une combinaison d'approches thérapeutiques.

Pourquoi y a-t-il peu d'essais cliniques réalisés pour le syndrome de Kennedy ?

Un essai clinique vise à montrer qu'un traitement est efficace dans la maladie que l'on veut traiter et qu'il est sans danger chez des volontaires sélectionnés selon des critères précis. Afin de conclure avec certitude sur l'efficacité et la tolérance d'un traitement, il est nécessaire de tester le traitement chez un nombre important de malades formant un groupe relativement homogène (âge, maladie, antécédents médicaux ou chirurgicaux, état de santé actuel, traitements médicaux en cours...).

Pour le syndrome de Kennedy, il est difficile d'identifier les patients susceptibles de participer à un essai clinique car ils sont rares et éparpillés géographiquement. Un même essai est donc réalisé en collaboration avec plusieurs centres de recherches travaillant en réseau (essai multicentrique) en France ou à travers le monde. Multiplier les centres rend la mise en place et la gestion de l'essai plus difficiles et complique l'analyse des résultats (les centres peuvent différer les uns des autres par la manière dont les malades sont pris en charge).

De plus, l'évolution de la maladie de Kennedy étant généralement lente (en particulier l'évolution de la gêne motrice), il faut que les essais s'étendent sur une longue durée afin de pouvoir mettre en évidence un effet bénéfique du traitement. Ce qui rend encore plus lourd et difficile la mise en place d'essais thérapeutiques pour le syndrome de Kennedy. Pour promouvoir la recherche et le développement de médicaments destinés à traiter une maladie rare, les pouvoirs publics de différents pays, notamment les États membres européens, ont mis en place des mesures incitatives à l'attention des industriels de la santé et des biotechnologies (Règlement sur le médicament orphelin).

On a diagnostiqué chez moi une maladie de Kennedy et on m'a précisé qu'il s'agissait d'une forme rare d'amyotrophie spinale ? Puis-je participer aux essais en cours ou à venir avec le Riluzole ?

Le riluzole est une substance protectrice des motoneurones. Sa tolérance et son efficacité sont actuellement testées dans l'amyotrophie spinale infantile. Si la maladie de Kennedy est bien une amyotrophie spinale, il ne faut pas la confondre avec l'amyotrophie spinale classique (ASI ou SMA en anglais). Certes, dans les deux affections, on note une dégénérescence du motoneurone périphérique (second motoneurone) mais le mécanisme génétique est radicalement différent. Dans le premier cas, un récepteur aux hormones mâles est le siège d'une mutation alors que dans le deuxième, c'est une petite protéine nommée Smn qui fait défaut. Il y a peut-être un lien entre les deux protéines, mais on l'ignore encore à ce stade des connaissances. Les essais thérapeutiques sont basés sur des critères de sélection très stricts et les patients atteints de maladie de Kennedy ne sont donc pas éligibles pour l'essai Riluzole en cours en France pour les malades souffrant d'ASI.

Comment est organisée la recherche dans le syndrome de Kennedy ?

La recherche dans le syndrome de Kennedy s'articule autour de plusieurs thèmes du fait de la nature polymorphe de cette affection : elle touche le motoneurone, elle est due à une expansion de *triplets* CAG, et elle affecte le *récepteur* aux *androgènes*. A ce titre, sont notamment impliqués des chercheurs soit dans la connaissance des mécanismes de dégénérescence des motoneurones, soit dans les *maladies* neurodégénératives dites *à triplets* (chorée de Huntington, ataxies cérébelleuses...) ou bien encore des spécialistes du cancer de la

prostate.

Les équipes américaines (La Spada, Fischbeck) et japonaise (Sobue) sont en pointe car concentrées sur les aspects fondamentaux de la maladie de Kennedy depuis de nombreuses années. Ce sont les mêmes qui tentent de mettre au point des thérapeutiques d'abord en laboratoire, avec l'espoir de les voir traduites en essais cliniques chez l'homme dans un avenir proche.

En France, une équipe de Montpellier (dans le cadre de ses recherches sur la moelle épinière) s'intéresse au développement de modèles animaux tandis que des myologues et des endocrinologues de La Salpêtrière étudient tout particulièrement les aspects hormonaux et métaboliques de cette maladie.

Les financements de ces travaux de recherche proviennent souvent des pays respectifs des chercheurs (*Muscular Dystrophy Association (MDA)*, *National Institute of Health (NIH)* ou *Kennedy's Disease Association*) pour les États-Unis, et contrats gouvernementaux pour le Japon). L'AFM a financé des projets de recherche autour de cette thématique notamment au travers de son action "Motoneurone".

La thématique de la maladie de Kennedy est régulièrement abordée dans les congrès internationaux consacrés à la pathologie neuromusculaire ou aux *maladies neurodégénératives à triplets* (chorée de Huntington...).

Au sein de l'Association Française contre les Myopathies (AFM) existe un groupe de réflexion et d'action sur les maladies de motoneurone (GRAMM). Ce groupe réunit au minimum annuellement des chercheurs, des cliniciens et des représentants de patients (les personnes atteintes d'amyotrophie spinale y étant plus représentées que les personnes atteintes du syndrome de Kennedy).

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. Elle finance également des travaux de recherche. Elle édite une *newsletter* et fait une analyse commentée de la littérature scientifique publiée dans le domaine (<http://www.kennedysdisease.org/>, site en anglais)

Vu la rareté du syndrome de Kennedy, a-t-on l'assurance que des chercheurs travaillent sur notre maladie et qu'ils collaborent entre eux ?

Il est vrai que les équipes spécifiquement impliquées dans le syndrome de Kennedy sont peu nombreuses. A l'inverse, elles contribuent et bénéficient en retour des avancées effectuées dans le domaine plus général des maladies à résidus polyglutamines, où les enjeux sont plus importants, à la fois en termes de nombre de patients et de financements. Ces chercheurs échangent beaucoup entre eux, et même s'il y a rarement des réunions spécifiques sur le syndrome de Kennedy, ces thèmes sont abordés dans les grands colloques internationaux.

Comment aider les chercheurs et la recherche ?

De plusieurs manières :

Le don d'ADN (par une prise de sang) ou de muscle (biopsie musculaire) a désormais un intérêt relativement limité pour la recherche.

Des chercheurs japonais s'intéressent, quant à eux, à des prélèvements de peau réalisés au niveau du scrotum (enveloppe cutanée protégeant le testicule), dont les caractéristiques pourraient, notamment, constituer un marqueur biologique intéressant pour de futurs essais cliniques.

En se faisant régulièrement suivre par le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires.

Vous pourrez alors être facilement identifié si vous souhaitez être candidat à un essai clinique ou à une étude clinique visant à mieux



connaître l'évolution naturelle de la maladie (ce qui peut impliquer certains dosages, notamment hormonaux)

En rejoignant une association de patients laquelle pourra, le cas échéant, aider à la constitution de registres de volontaires en vue d'essais thérapeutiques.

A qui dois-je m'adresser pour participer à un essai ?

Il existe en France un réseau de consultations spécialisées en maladies neuromusculaires qui sont les premières impliquées dans le recrutement de malades atteints de maladies neuromusculaires pour des essais cliniques. Le mieux est donc d'être régulièrement suivi par une de ces consultations. Leurs coordonnées sont disponibles sur le site internet de l'AFM - (http://www.afm-france.org/ewb_pages/d/decouvrirafm_dansvotregion.php).

Les essais thérapeutiques dans les maladies neuromusculaires sont réalisés en milieu hospitalier. Dans une étude multicentrique c'est-à-dire menée dans plusieurs centres, il y a un investigateur par centre, supervisé par l'investigateur principal de l'essai. C'est le médecin de la consultation spécialisée qui juge, en fonction du dossier médical de chaque patient, s'il est pertinent ou non de lui proposer de participer à tel ou tel essai.

Si la personne est suivie dans un centre ne participant pas à cet essai thérapeutique, elle est orientée par son médecin traitant vers le centre le plus proche de son domicile où se déroule l'essai. Le médecin traitant fait alors suivre son dossier médical au centre investigateur.

Pour participer à une étude, il faut :

- avoir un diagnostic clinique et génétique précis
- être suivi régulièrement au point de vue médical,
- satisfaire aux critères d'inclusion de l'essai.

Le site internet de l'AFM - (<http://www.afm-france.org>) - publie la liste des essais en préparation et en cours financés par l'AFM.

D'autre part, la loi du 9 Août 2004 prévoit que les essais autorisés par l'Afssaps devront être répertoriés sur le site internet de l'agence : <http://afssaps.sante.fr/htm/5/essclin/essclin.htm>.

Le site Internet Orphanet, dédié aux maladies rares, offre un espace sécurisé qui permet aux personnes atteintes de maladies rares de faire connaître leur souhait de participer à des recherches cliniques (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/home_info.php?file=Eclor&Lng=FR).

Un peu d'histoire...

L'amyotrophie bulbo-spinale a été décrite pour la première fois par des auteurs japonais en 1897 sous le terme de "paralyse bulbaire progressive". Ce n'est qu'en 1968 qu'elle prend le nom de syndrome ou maladie de Kennedy en référence au médecin américain William R. Kennedy qui a décrit deux familles (l'une du Minnesota et l'autre de l'Iowa) présentant un tableau clinique non répertorié à l'époque : paralysie des *muscles proximaux* et *bulbaires*, sans *syndrome pyramidal*, et avec une hérédité clairement récessive liée au *chromosome X*.

En 1991, l'équipe de Kenneth Fischbeck (Philadelphie, États-Unis), après un travail minutieux de cartographie du *chromosome X*, découvre des mutations d'un genre inhabituel dans un gène codant un *récepteur* aux *hormones mâles (androgènes)*. Cette découverte a suscité beaucoup d'intérêt car il s'agissait à l'époque de la première tentative réussie pour identifier un gène responsable d'une amyotrophie spinale. Qui plus est, l'anomalie génétique trouvée constituait une première pour une maladie neurodégénérative puisqu'il s'agit d'une expansion de petites portions d'ADN - *trinucléotides* de type CAG - à l'intérieur d'un gène. Une anomalie du même type est retrouvée, la même année, dans le syndrome de l'X-fragile, puis trois ans plus tard dans une autre maladie

Les muscles proximaux sont les muscles qui sont proches de l'axe du corps. Ils sont situés aux racines des membres : muscles des épaules et des bras pour les membres supérieurs, muscles des hanches et des cuisses pour les membres inférieurs.

Les maladies à triplets sont des maladies génétiques dues à des expansions instables de répétitions de triplets nucléotidiques dans l'ADN. Chaque groupe de 3 nucléotides (triplet) sur un gène correspond à un acide aminé dans la protéine codée par le gène. Le triplet CAG code l'acide aminé glutamine. Une expansion de triplet CAG va donner un enchaînement de glutamine appelé polyglutamine.

neurodégénérative, la chorée de Huntington (*maladies à triplets*). En 1995, K.Fishbeck met au point le premier *modèle animal* pertinent reproduisant les manifestations cliniques de la maladie humaine en transférant un gène *SBMA* chez une souris. Depuis, plusieurs voies thérapeutiques expérimentales sont explorées. En 2007, est mis au point un produit très prometteur, l'*ASC-J9*, qui semble efficace chez la souris-modèle.

Pour en savoir plus :

>> Conseil génétique et maladies neuromusculaires
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, Mai 2005.
 >> Demande de prestation de compensation : où et comment être acteur ?
 Repères Savoir & Comprendre, AFM, Mai 2007
 >> Diagnostic des maladies neuromusculaires
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, Janvier 2005.
 >> Douleur et maladies neuromusculaires
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, Septembre 2004.
 >> Emploi et maladies neuromusculaires
 Repère Myoline, AFM, 1997.
 >> Évaluation de la fonction respiratoire dans les maladies neuromusculaires
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, Décembre 2006.
 >> Fonction respiratoire et maladies neuromusculaires
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, Décembre 2006.
 >> L'annonce du diagnostic... et après
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, Novembre 2005.
 >> Le muscle squelettique
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, 2003

>> Le système musculaire squelettique
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, 2003
 >> Les avancées médico-scientifiques
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, 2006
 >> Les essais thérapeutiques en questions
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, Mars 2006
 >> Maladies neuromusculaires et prise en charge orthopédique
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, Octobre 2004
 >> Organisation de la motricité
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, Mars 2005.
 >> Prévention et maladies neuromusculaires
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, Décembre 2006
 >> Prise en charge respiratoire et maladies neuromusculaires
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, Novembre 2006
 >> Scolarité et maladies neuromusculaires
 Repère Savoir & Comprendre, AFM, Mai 2006.
 >> Stress et maladies neuromusculaires
 Repère Myoline, AFM, 1997.

Ces documents sont disponibles en téléchargement sur le site de l'AFM (>>www.afm-france.org/>>Bibliothèque AFM>Publications>Repères Savoir & Comprendre) ou auprès du service régional de votre région (coordonnées >>www.afm-france.org/>>Découvrir l'AFM>Dans votre région).

Rédaction :
 Dr. J. Andoni URTIZBEREA, M.D.
 APHP, Hôpital Marin, Unité de Myologie, 64700 Hendaye