

# AVANCÉES dans les amyotrophies bulbo- spinales

- > *Syndrome de Brown-Vialetto-van Laere*
  - > *Maladie de Fazio-Londe*
  - > *Riboflavinopathie*
- > *Déficit en transporteur de la riboflavine*
  - > *Paralysie bulbaire infantile*
  - > *Maladie de Kennedy*
- > *Amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X*

SAVOIR &  
COMPRENDRE

AVANCÉES  
DE LA  
RECHERCHE

Les amyotrophies bulbo-spinales sont des maladies neuromusculaires extrêmement rares. Elles se caractérisent par une dégénérescence des cellules nerveuses situées dans le bulbe rachidien (bulbo) et la moelle épinière (spinale) qui transmettent l'ordre de contraction aux muscles : les motoneurones. Certaines formes apparaissent chez l'enfant, tandis qu'une autre forme, au moins, débute chez l'adulte. Elles se manifestent par un déficit moteur des membres et une faiblesse des muscles contrôlant la déglutition et la respiration.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2018, présente les actualités de la recherche dans les amyotrophies bulbo-spinales : 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 les amyotrophies bulbo-spinales :

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr) > Concerné par la maladie > Amyotrophies spinales



## Sommaire

### Rédaction

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

### Validation

▪ Dr. J. Andoni Urtizberea,  
Assistance Publique – Hôpitaux  
de Paris,  
Centre de Référence  
Neuromusculaire Garches-  
Necker-Mondor-Hendaye,  
Hendaye

### Les avancées dans les amyotrophies bulbo-spinales de l'enfant .....2

Une étude clinique et génétique du syndrome de Brown-Vialetto-van Laere.....3

### Les avancées dans la maladie de Kennedy .....4

Des événements médico-scientifiques dans la maladie de Kennedy.....5

Des études cliniques dans la maladie de Kennedy.....6

Un essai clinique dans la maladie de Kennedy.....6

Le BVS857 .....6

Publication du Protocole National de Diagnostic et de Soins .....7

Le point de vue des patients sur leurs symptômes .....7

\*

\*

\*

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

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

Les motoneurons centraux, situés dans le cerveau, intègrent et acheminent les influx nerveux du cerveau et du cervelet vers la moelle épinière. Les motoneurons périphériques reçoivent l'influx nerveux des motoneurons centraux et les acheminent aux muscles.

▪ Certaines formes d'amyotrophie bulbo-spinale apparaissent dans l'enfance (amyotrophies bulbo-spinales de l'enfant, maladie de Fazio-Londe, syndrome de Brown-Vialetto-Van Laere), d'autres à l'âge adulte (amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X ou maladie de Kennedy, amyotrophie bulbo-spinale autosomique dominante).

### Les avancées dans les amyotrophies bulbo-spinales de l'enfant

La **maladie de Fazio-Londe** et le **syndrome de Brown-Vialetto-van Laere** sont deux formes très proches d'amyotrophies bulbo-spinales de l'enfant. Elles se différencient par la présence (syndrome de Brown-Vialetto-van Laere) ou l'absence (maladie de Fazio-Londe) d'une surdité.

▪ Ces deux maladies génétiques extrêmement rares (moins d'une centaine de cas publiés dans la littérature médicale internationale) touchent aussi bien les filles que les garçons.

Elles se transmettent sur un mode autosomique récessif : la maladie ne se manifeste que lorsque les deux copies du gène - celle reçue de son père et celle reçue de sa mère - sont altérées.



- Elles sont dues à des anomalies :
  - dans le **gène SLC52A3** (sur le chromosome 20) qui code la **protéine hRFT2** (pour *human riboflavin transporter 2*), une protéine qui assure le transport de la vitamine B2 ou riboflavine.
  - dans le **gène SLC52A2** (sur le chromosome 8) qui code aussi une protéine de la famille des transporteurs de la riboflavine, la **protéine hRFT3** (pour *human riboflavin transporter 3*).
- Ces transporteurs de la vitamine B2 permettent à celle-ci d'être absorbée par les cellules intestinales et d'être véhiculée jusqu'aux organes cibles (cerveau, moelle épinière notamment) afin d'y jouer son rôle physiologique. Comme toutes les vitamines, la riboflavine est une protéine que notre organisme ne peut pas synthétiser et qui est pourtant indispensable pour être en bonne santé.
- Depuis la découverte en 2010 de l'implication d'un transporteur de la riboflavine dans la survenue de ces maladies, un traitement par **riboflavine à haute dose** a permis une stabilisation, voire une amélioration, des signes musculaires (mais pas de la surdité) de beaucoup d'enfants concernés.
- On parle désormais de "riboflavinopathies" ou de déficits en transporteur de la riboflavine pour désigner ce groupe de maladies en rapport avec un déficit en vitamine B2.

### Une étude clinique et génétique du syndrome de Brown-Vialetto-van Laere

- Une équipe britannique a étudié 132 personnes qui présentaient des manifestations cliniques évoquant un syndrome de Brown-Vialetto-van Laere. Les analyses biologiques ont montré que 20 personnes (15%) avaient des anomalies dans un des transporteurs de la riboflavine. Chez ces personnes, le début des symptômes est apparu en moyenne à l'âge de 8 ans. Les premiers symptômes se déclaraient surtout pendant l'enfance et dans une moindre mesure moins à l'adolescence ou à l'âge adulte). Sur les 22 anomalies retrouvées dans les gènes *SLC52A2* et *SLC52A3*, 14 étaient nouvellement identifiées.
- L'équipe britannique a mis au point un modèle de mouche (drosophile) présentant une anomalie dans le gène *SLC52A3*. Elle a observé chez ces mouches des anomalies des mitochondries ainsi que des problèmes de locomotion et une durée de vie raccourcie. L'administration d'une forme dérivée de riboflavine a permis de corriger ces anomalies et de rallonger la durée de vie de ces mouches modèles.

#### Clinical, pathological and functional characterization of riboflavin-responsive neuropathy.

Manole A, Jaunmuktane Z, Hargreaves I, Ludtmann MHR, Salpietro V, Bello OD, Pope S, Pandraud A, Horga A, Scalco RS, Li A, Ashokkumar B, Lourenço CM, Heales S, Horvath R, Chinnery PF, Toro C, Singleton AB, Jacques TS, Abramov AY, Muntoni F, Hanna MG, Reilly MM, Revesz T, Kullmann DM, Jepson JEC, Houlden H. *Brain*. 2017 (Nov).

*Un modèle animal est un animal qui reproduit les caractéristiques de la maladie (à la fois sur le plan génétique et sur le plan clinique) permettant l'étude des mécanismes de la maladie ou l'essai de traitements.*



## Les avancées dans la maladie de Kennedy

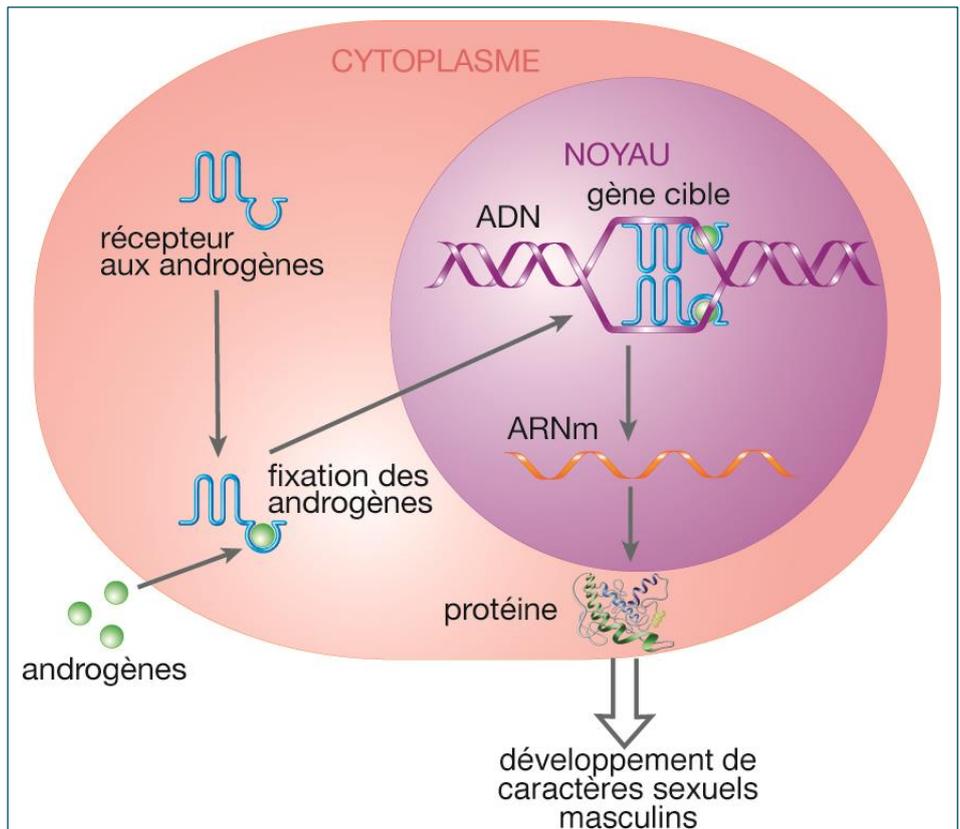
La **maladie de Kennedy** ou **amyotrophie bulbo-spinale récessive liée à l’X (SBMA)** se transmet selon un mode récessif lié au chromosome X : seuls les hommes sont atteints, les femmes peuvent être porteuses de l’anomalie génétique, mais ne présentent en général aucun symptôme.

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

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**.

La **moelle épinière** est la partie du système nerveux central situé 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 **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).

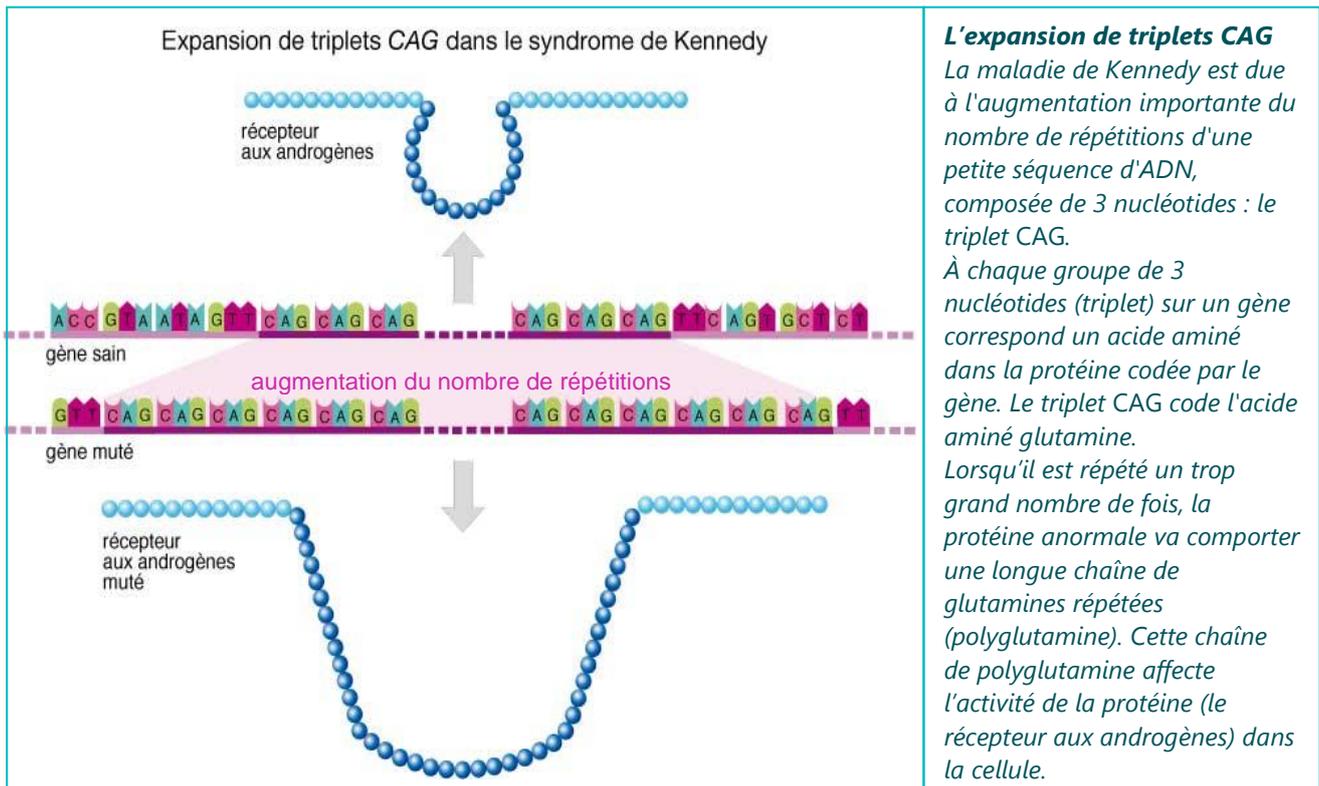


### Rôle des récepteurs aux androgènes

Les androgènes se fixent sur le récepteur des androgènes pour déclencher une réponse biologique au niveau de la cellule : les gènes impliqués dans le développement des caractères sexuels masculins sont exprimés.

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.

- L’anomalie génétique dans la maladie de Kennedy correspond à une augmentation trop importante d’une répétition de trois nucléotides CAG dans le gène AR, un peu comme si l’ADN bégayait. Cette répétition anormale perturbe le fonctionnement de la cellule. Elle aboutit à la production de résidus dits "polyglutamine" attachés au récepteur des 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 »). Ensemble, les récepteurs liés aux androgènes migrent dans le noyau et 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 (on parle d'inclusions) dans le noyau de la cellule et, dans une moindre mesure, dans le cytoplasme.

### Des évènements médico-scientifiques dans la maladie de Kennedy

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.

- Le Congrès international de la *World Muscle Society* (WMS) est un congrès annuel de référence sur les maladies neuromusculaires. La thématique de la maladie de Kennedy a fait l'objet de plusieurs posters lors du 22<sup>ème</sup> congrès (WMS 2017) qui s'est déroulé à Saint Malo, du 3 au 7 octobre 2017.

- 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 2016, la conférence de la KDA a eu lieu du 8 au 10 novembre aux États-Unis. Elle a été l'occasion de discuter des dernières avancées concernant la maladie tant d'un point de vue

*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...).*

*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/](http://www.kennedysdisease.org/)



Le système **CRISPR/Cas9** permet de réaliser des modifications dans le génome (méthode dite de « *gene editing* » ou édition du génome). Le principe consiste à cibler une séquence d'ADN ou un gène dans une cellule pour le modifier, le réparer, l'enlever...  
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.

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.

» » [Diagnostic des maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

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.

clinique (études des atteintes pulmonaires ou métaboliques, nutrition...) que scientifique (système CRISPR-Cas9...).

### Des études cliniques dans la maladie de Kennedy

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

<b>Étude de la fonction hépatique dans la maladie de Kennedy</b> Mieux comprendre la fonction hépatique chez les personnes atteintes de la maladie de Kennedy (Promoteur : <i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	75 (plus de 18 ans)	États-Unis	1 visite	Avril 2014 - Janvier 2019

<b>Étude par IRM musculaire de la maladie de Kennedy</b> Mieux étudier l'atteinte musculaire dans la maladie de Kennedy par imagerie à résonance magnétique (Promoteur : <i>Rigshospitalet</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé. Essai en cours	53 (plus de 18 ans)	Danemark	1 visite	Septembre 2015 – Janvier 2018

### Un essai clinique dans la maladie de Kennedy

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.

#### Le BVS857

Le BVS857 est un antidiabétique qui augmenterait le volume musculaire.

<b>Essai de phase II</b> Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et l'efficacité préliminaires du BVS857 (Promoteur : <i>Novartis Pharmaceuticals</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé. Données en cours d'analyse	37 (18 ans et plus)	Allemagne, Danemark, États-Unis et Italie	Jusqu'à 85 jours	Février 2014 – Avril 2016



## Publication du Protocole National de Diagnostic et de Soins

En France, le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) « Maladie de Kennedy », son argumentaire scientifique et la synthèse à destination du médecin traitant, ont été publiés sur le site de la HAS en juin 2017.

Ce travail a été élaboré par un groupe de travail multidisciplinaire et coordonné par FILSLAN, la filière de santé Maladies rares dédiée à la Sclérose latérale amyotrophique et aux maladies du neurone moteur.

- Destiné aux professionnels de santé, il détaille la **prise en charge optimale** d'une personne atteinte de la maladie de Kennedy avec des **recommandations relatives au diagnostic, au suivi et au traitement**.
- Dans ce PNDS on peut aussi retrouver la liste des centres de recours et compétence (CRC) qui assurent la prise en charge les personnes atteintes de maladie de Kennedy.

### Protocole national de diagnostic et de soins « Maladie de Kennedy »

Haute Autorité de Santé, Juin 2017

### Argumentaire scientifique du PNDS sur la maladie de Kennedy

Haute Autorité de Santé, Juin 2017

### Synthèse à destination du médecin traitant

Haute Autorité de Santé, Juin 2017

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/1249588/fr/accueil](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/1249588/fr/accueil)

## Le point de vue des patients sur leurs symptômes

Dans une étude américaine dont les résultats ont été publiés en septembre 2017, 21 hommes atteints de maladie de Kennedy ont répondu à une interview évaluant les symptômes qui impactent le plus leur qualité de vie. Près de 200 symptômes d'importance en sont ressortis. Ils ont été classés selon 4 grands thèmes : santé sociale, santé « mentale » (aspects psycho-émotionnels), santé physique et symptômes spécifiques de la maladie de Kennedy.

Les symptômes à fort impact sur la qualité de vie les plus fréquemment cités par les participants concernent principalement les problèmes émotionnels et les aspects psychologiques. Cette étude a permis de **mettre en évidence des symptômes moins connus de la maladie**.

Ces résultats basés sur le ressenti des patients atteints de maladie de Kennedy permettront de développer un outil de mesure de la qualité de vie spécifique à cette maladie.

### Patient-identified impact of symptoms in spinal and bulbar muscular atrophy.

Guber RD, Kokkinis AD, Schindler AB, Bendixen RM, Heatwole CR, Fischbeck KH, Grunseich C.

*Muscle Nerve.* 2017 (Sept).



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

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr) > Voir toutes les actus > Maladies