

Identifier la maladie

La maladie de Kennedy ou amyotrophie bulbo-spinale liée à l’X est une forme de maladie neuromusculaire qui touche l’adulte et est extrêmement rare. Elle est d’origine génétique et atteint le motoneurone périphérique.

Une maladie est dite rare quand elle touche moins d’une personne sur deux mille. C’est le cas de la maladie de Kennedy qui atteint deux cents personnes en France et dont on enregistre une dizaine de nouveaux cas chaque année. Cette fréquence est sans doute sous-estimée, car la maladie est assez souvent mal ou tardivement diagnostiquée.

La maladie de Kennedy est observée dans toutes les populations avec, semble-t-il, une fréquence plus élevée dans les populations japonaises et scandinaves, notamment sur la côte ouest de la Finlande.

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 la macromolécule biologique, l’acide désoxyribonucléique (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.

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 située à l'intérieur de la colonne vertébrale, en dessous du tronc cérébral. Elle est constituée de cellules et de fibres nerveuses — neurones et leurs prolongements — qui traitent et relaient l'information circulant entre le cerveau et les organes, les muscles, la peau, les 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.

Dans la maladie de Kennedy, l'atteinte du motoneurone, responsable d'une faiblesse musculaire (difficultés à la marche, gêne pour avaler...), est associée à des signes d'insuffisance androgénique — augmentation du volume de la poitrine, troubles de l'érection... — d'importance variable. Ces symptômes sont d'évolution relativement lente.

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

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

La maladie de Kennedy se transmet selon un mode récessif lié au chromosome X. Seuls les hommes sont atteints. Les femmes peuvent être porteuses de l'anomalie génétique, mais elles ne présentent en général aucun symptôme. La maladie est due à une anomalie génétique située dans le gène AR (sur le chromosome X) qui code le récepteur des androgènes. Ce gène est exprimé préférentiellement dans les organes sexuels mais aussi dans le muscle, la peau et les motoneurons de la moelle épinière et du tronc cérébral.

Selon les personnes, le gène AR contient normalement entre 9 et 36 répétitions d'une petite séquence d'ADN constituée de trois nucléotides, le triplet CAG (code l'acide aminé glutamine). La répétition de ce triplet dans le gène AR se traduit au niveau du récepteur des androgènes par la présence d'une série de plusieurs acides aminés glutamine, les uns à la suite des autres, appelée motif « polyGlu » ou « polyQ ».

Dans la maladie de Kennedy, le gène AR muté contient plus de 36 répétitions CAG (38 en moyenne), même si leur nombre peut aller jusqu'à 68 chez certaines personnes. L'existence de cette répétition trop importante de CAG sur le gène AR aboutit à la présence excessive de résidus dits « polyglutamine » constituant une longue chaîne anormale de glutamines dans le récepteur des androgènes qui altère son fonctionnement.

La maladie de Kennedy fait partie des nombreuses maladies dites à triplets comme la chorée de Huntington, la maladie de Steinert, la dystrophie musculaire oculopharyngée ou l'ataxie de Friedreich. Elle est également apparentée, par son mécanisme, au syndrome d'insensibilité aux androgènes.

Les maladies à triplets sont des maladies génétiques dues à l'augmentation importante du nombre de répétitions d'une petite séquence d'ADN, composée de trois nucléotides (triplets

ou trinuécléotides). À chaque groupe de trois nucléotides (triplet) sur un gène correspond un acide aminé dans la protéine codée par le gène.

Dans la maladie de Kennedy, les récepteurs des androgènes deviennent toxiques lorsqu'ils interagissent avec les androgènes. Ceci entraîne une dérégulation des gènes contrôlant les caractères sexuels. Parallèlement, les récepteurs des androgènes anormaux et les androgènes peuvent s'accumuler dans le noyau (inclusions nucléaires) ou dans le cytoplasme (inclusions cytoplasmiques).

Les récepteurs anormaux liés aux androgènes s'accumulent sous forme de petits amas ou inclusions dans le noyau de la cellule et, dans une moindre mesure, dans le cytoplasme.

* * *

Le diagnostic est parfois difficile à établir. Me concernant, les premiers signes notables de l'atteinte physique se sont manifestés en 1994, vers l'âge de trente-six ans, quand je me surprends à avoir de temps en temps quelques difficultés à me relever d'une position accroupie. C'est notamment le cas lorsque je jardine.

Par la suite, il m'arrive de plus en plus souvent de trébucher ou tout du moins d'avoir le pied droit qui frotte le sol et entrave la fluidité de la marche. Le médecin traitant très évasif diagnostique un possible « syndrome du pied qui traîne » sans signes avérés.

Dix ans après, les longues promenades sont de plus en plus pénibles et souvent suivies de crampes répétitives. La marche se fait moins fluide et il me devient impossible de courir. Le mouvement est saccadé. La montée d'escaliers est moins naturelle, il me faut parfois empoigner la rampe pour redonner un élan à la progression.

Alors que je me rends sur mon lieu de travail en vélo, il m'arrive, quand j'en descends, de chuter parce que ma jambe porteuse fléchit au contact du sol.

Mon médecin traitant évoque alors la possible existence de signes de la maladie de Lou-Gehrig, une forme de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Il me demande de consulter un neurologue pour effectuer un électromyogramme.

À l'examen clinique, le praticien constate des douleurs mécaniques et amyotrophiques du mollet droit s'accompagnant de paresthésies du bord externe du pied. Il retrouve une abolition des réflexes achilléens, une petite faiblesse des deux triceps suraux et une amyotrophie discrète des interosseux.

La réalisation puis l'interprétation de l'électromyogramme sont un capharnaüm pour le médecin. Le praticien fait et refait les manipulations, obtenant à chaque fois des résultats qui le surprennent. Il renouvelle plusieurs fois les examens tellement les aboutissements lui paraissent étonnants. La consultation qui devait être de trente minutes durera deux heures.

Les conclusions du neurologue évoquent une polyneuropathie sensitivo-motrice axonale diffuse d'allure ancienne prédominant aux deux membres inférieurs. Le médecin diagnostique alors une possible CMT (maladie de Charcot-Marie-Toot).

Le temps passe, la maladie évolue et devient handicapante. Alors qu'en 2006 mon épouse fait une rupture d'anévrisme cérébral, elle est hospitalisée en soins intensifs de neurologie à l'hôpital Henri Mondor de Créteil durant six interminables semaines. Les visites journalières me font prendre conscience que parcourir le long couloir de l'unique bâtiment hospitalier m'est de plus en plus pénible. Pour ceux qui ne connaissent pas l'établissement, le couloir principal fait plus de deux cents mètres avec sa batterie d'ascenseurs flanqués dans le

dernier tiers de la longueur. Comme pour tous les hôpitaux parisiens, le stationnement de proximité est impossible, il faut aller se garer à des centaines de mètres. Cela devient le parcours du combattant que de me rendre au chevet de mon épouse.

* * *

Le gène impliqué dans la maladie de Kennedy a été identifié par les scientifiques en 1991. Il est donc possible d'actualiser un diagnostic ancien pour lequel aucune anomalie génétique n'avait pu être retrouvée auparavant. Si ce diagnostic n'a pas été reconsidéré depuis, il est important de reprendre contact avec le docteur qui a fait le diagnostic ou de consulter auprès d'un médecin spécialisé dans les maladies neuromusculaires telles la sclérose latérale amyotrophique ou les maladies du neurone moteur, pour compléter la démarche diagnostique.

Dans la réalité, le nombre de personnes touchées par la maladie de Kennedy est probablement sous-estimé, car tous ceux qui en sont atteints ne sont pas tous diagnostiqués. Certains ont bien des anomalies génétiques susceptibles d'entraîner l'apparition d'une maladie de Kennedy, mais ils n'en présentent aucun signe ou trop peu pour consulter un médecin à ce sujet. D'autres montrent des symptômes qui font penser à une autre maladie, plus fréquente, comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Car la sclérose latérale amyotrophique, appelée également maladie de Charcot, est aussi une maladie rare due à une dégénérescence progressive des cellules nerveuses qui commandent les mouvements — motoneurons centraux et périphériques. Elle entraîne une faiblesse puis une paralysie des muscles des

membres supérieurs et inférieurs, des muscles respiratoires, de la déglutition et de l'élocution. La SLA commence souvent à se manifester entre cinquante et soixante-dix ans. Elle évolue de façon plus ou moins rapide selon les personnes. Dans 5 à 10 % des cas, la SLA a un caractère familial, héréditaire.

Suite à l'identification, en 1991, du gène impliqué dans la maladie de Kennedy, une étude a été menée sur des individus chez qui le diagnostic de SLA avait été initialement porté. Cette étude a montré que sur cent personnes dont les médecins pensaient alors qu'elles avaient une SLA, deux se sont révélées être en fait atteintes de la maladie de Kennedy.

* * *

C'est en 2014 qu'un neurologue — un de plus — de l'hôpital de Meaux prend mon cas à bras le corps. L'errance médicale et pathologique dans laquelle je vis depuis des années par l'absence d'un diagnostic définitif est pour ce spécialiste intolérable.

Il me fait réaliser dans un premier temps une IRM des plexus brachiaux qui ne révèle pas d'argument pour une infiltration ou une inflammation. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est normal.

Le dosage dans le sang des CPK (créatine phosphokinase) est élevé. À 1500 unités par litre et une aldolase à deux fois la normale, il me prescrit des examens complémentaires. Un ETT et un holter ECG ne retrouvent aucun trouble de la conduction ou de cardiopathie dilatée. Pour autant, les éosinophiles sont normaux. Il ne relève pas de problème de diabète, de dysfonctionnement thyroïdien ou surrénalien. Il note par ailleurs que les lactates et les pyruvates dans le sang sont augmentés.

Ses premières conclusions sont les suivantes. [... Dans l'hypothèse d'une myopathie, le caractère proximal, l'atteinte faciale et les CPK sont en faveur et en tout cas, il n'y a pas de signes de gravité cardiaque et respiratoire. Reste que les anomalies EMG sont en faveur d'une part neuropathique. La normalité de la ponction lombaire et de l'IRM du plexus est par contre en faveur d'une polyradiculonévrite active (syndrome de Guillain-Barré). L'augmentation des lactates et des pyruvates peut aussi soulever la présence d'une mitochondriopathie, maladies de Parkinson, Alzheimer, Huntington.

Le patient sera très prochainement convoqué à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre pour des examens complémentaires...]

Quelques semaines plus tard, les examens se succèdent dans cet hôpital parisien. L'IRM cranio-encéphalique ne présente pas de particularité dans le cadre de recherche de mitochondriopathie. Les biopsies musculaires et cutanées relèvent l'absence d'anomalie significative. Les fragments sont confiés au laboratoire de biochimie pour une culture fibroblastes et la recherche d'évaluation du nombre de triplets CAG. Les résultats de cette dernière sont connus la semaine suivante.

Le syndrome de Kennedy est certifié par la présence de 47 triplets sur un motoneurone. Un diagnostic sérieux et fondé est enfin posé ! Ce diagnostic positif nécessite cependant l'évaluation des atteintes endocriniennes et la prise en charge thérapeutique vers un centre spécialisé.

Je suis alors orienté vers le centre de référence des maladies du motoneurone à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Un premier rendez-vous avec le professeur François Salachas, neurologue, chef de l'unité fonctionnelle du centre référent des maladies du motoneurone, confirme le diagnostic. Il établit alors un programme de suivi de soins, planifie des examens endocriniens et des consultations périodiques.