



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Kennedy

Argumentaire scientifique

JUIN 2017

Cet argumentaire a été élaboré par les Drs Emilien Bernard (CRC SLA et maladies du Neurone Moteur Lyon) et Pierre-François Pradat (CRC SLA et Maladies du Neurone Moteur d'Ile de France), en collaboration avec le groupe de travail du PNDS Amyotrophie Bulbo Spinale liée à l'X ou Maladie de Kennedy. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS.

Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière FILSLAN (Filière de santé maladies rares Sclérose Latérale Amyotrophique et maladies du neurone Moteur) à l'adresse suivante : <http://www.portail-sla.fr> ainsi que sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Préambule.....	5
I. Introduction	5
II. Physiopathologie	5
III. Epidémiologie	6
IV. Histoire naturelle.....	6
V. Corrélations génotype-phénotype.....	9
VI. Diagnostic, signes cliniques et paracliniques	9
6.1 Signes neurologiques.....	9
6.1.1) Signes et symptômes moteurs et sensitifs.....	9
6.1.2) Troubles neuropsychologiques.....	10
6.2 Signes extraneurologiques.....	11
6.2.1) Signes endocriniens et métaboliques	11
6.2.2) Signes cardiologiques	12
6.2.3) Troubles génito-sphinctériens.....	12
6.3 Examens complémentaires.....	13
6.3.1) Electroneuromyogramme (ENMG)	13
6.3.2) Biopsie musculaire	13
6.3.3) Biologie	13
6.3.4) Imagerie	13
VII. Diagnostic différentiel.....	14
VIII. Prise en charge thérapeutique	15
Annexe 1. Recherche documentaire, sélection des articles et niveaux de preuve	17
Annexe 2. Liste des participants.....	18
Références bibliographiques	19

Liste des abréviations

ADL: Activity of Daily Living
ALD : Affection de Longue Durée
ALSFRS-R : Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Rating Scale
ALSQ-5 : Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire 5
ALAT : Alanine Aminotransférase
AMAT: Adult Myopathy Assessment Tool
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARSLA : Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone
ASAT : Aspartate AminoTransférase
CPK: Créatine PhosphoKinase
CRC : Centre de Recours et de Compétence
CV : Capacité Vitale
CVF: Capacité Vitale Forcée
EAL : Exploration des Anomalies Lipidiques
ECG: ElectroCardioGramme
Echelle de dyspnée MRC (Medical Research Council)
EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétracétique (Ethylenediaminetetraacetic acid)
ENMG : ElectroNeuroMyoGraphie
FILSLAN : FILière de santé maladies rares Sclérose Latérale Amyotrophique et maladies du Neurone moteur
FSH : hormone folliculo-stimulante (Follicle Stimulating Hormone)
GnRH : gonadolibérine (*Gonadotropin Releasing Hormone*)
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1c : Hémoglobine glyquée ou glycosylée
IDF : Ile De France
IMC : Indice de Masse Corporelle
LH : Hormone Lutéinisante
MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées
MK: Maladie de Kennedy
MMT: Manual Muscle Testing
MPR : Médecine Physique et de Réadaptation
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PE : Pression Expiratoire
PI : Pression Inspiratoire
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
po: per os
QMA: Quantitative Muscle Assessment
RA: Récepteur aux Androgènes
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
SBMA: Spinal and Bulbar Muscular Atrophy
SBMA-FRS: Spinal and Bulbar Muscular Atrophy Functional Rating Scale

SC: Sous-Cutané
SFETD : Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur
6MWT : 6-Min Walk Test
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
SMN protein: Survival Motor Neuron protein
SNIP : Pression Inspiratoire lors du Reniflement Maximal (Sniff Nasal Inspiratory Pressure)
Triplet CAG: triplets Cytosine, Adénine, Guanine (codant pour l'acide aminé glutamine)
TSH: thyroïdostimuline (*Thyroid-Stimulating Hormone*)
25-OH-D : 25 HydrOxyVitamine D
VO2max: consommation maximale en oxygène
Wmax: capacité maximale de travail

Préambule

Le PNDS sur la Maladie de Kennedy a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

I. Introduction

La **maladie de Kennedy** (MK), également désignée sous le terme d'Amyotrophie Bulbo Spinale liée à l'X est une maladie neurodégénérative rare atteignant les hommes. Elle est généralement évoquée à l'occasion de la survenue lentement progressive chez un homme adulte d'un déficit musculaire avec amyotrophie prédominant aux membres inférieurs associé à une diminution des réflexes, des fasciculations, une atteinte bulbaire d'intensité variable ainsi qu'à une gynécomastie. L'anomalie génétique en cause a été identifiée en 1991 et consiste en une expansion anormale de répétitions CAG dans l'exon 1 du gène *AR* codant le récepteur aux androgènes situé sur le chromosome Xq11-12 (La Spada et al, 1991). Chez le sujet normal, le nombre de répétitions CAG se situe entre 9 et 36 alors qu'une expansion supérieure à 38 est pathologique.

II. Physiopathologie

La MK est causée par une **expansion anormale de répétitions CAG dans le gène *AR*** entraînant la présence d'une **expansion de polyglutamine (polyQ)** dans le **récepteur aux androgènes**. Les expansions de taille supérieure à 38 répétitions du trinucléotide CAG conduisent à la formation d'une protéine pathologique appelée polyQ-AR (La Spada et al., 1991). La MK appartient à la sous-famille des **maladies neurodégénératives à polyQ**, qui inclut également la maladie de Huntington, l'atrophie dentatorubro-pallidoluysienne et six types d'ataxies spino-cérébelleuses (Orr et al., 2007). Il est à noter que, contrairement à la maladie de Huntington par exemple, il existe une stabilité mitotique et méiotique de l'expansion CAG dans la MK expliquant l'absence de phénomène d'anticipation (Watanabe et al., 1996).

Les maladies à polyQ sont caractérisées par une dysfonction puis une mort de certaines populations neuronales spécifiques et par l'accumulation de protéines toxiques ayant la particularité de former des inclusions et des microagrégats (Li et al., 1998). L'atteinte neurodégénérative est essentiellement expliquée par des mécanismes de gain de fonction toxique de la protéine. La toxicité de polyQ-AR est actuellement expliquée par différents mécanismes : dérégulation transcriptionnelle, dysfonction mitochondriale, perturbation de l'homéostasie protéique et de voies de signalisation cellulaire, ainsi que de l'autophagie (Grunseich and Fischbeck, 2015). Le récepteur aux androgènes, qui fait partie de la superfamille des récepteurs nucléaires est physiologiquement localisé dans le cytoplasme et est lié aux protéines de choc thermique. La liaison de la testostérone ou de la dihydrotestostérone avec son récepteur cytoplasmique conduit à une translocation nucléaire et à une liaison à des éléments de réponse aux androgènes localisés dans le promoteur de gènes cibles. Dans la pathogénèse de la MK, la translocation de la protéine polyQ-AR dans le noyau semble nécessaire à sa toxicité car la délétion du signal de localisation nucléaire limite sa toxicité dans un modèle murin (Montie et al, 2009). La MK est la

seule maladie à polyQ de transmission liée à l'X et seuls les hommes présentent les symptômes caractéristiques de la maladie en raison de niveaux d'androgènes plus importants. Les femmes porteuses de la mutation sont conductrices et asymptomatiques même si des manifestations cliniques mineures ont rarement été rapportées comme des fasciculations, des crampes ou un déficit moteur distal discret (Tomik et al, 2006; Ishihara et al, 2001).

Ces connaissances sur la physiopathologie de la MK ont permis d'identifier différentes approches thérapeutiques. Des stratégies visant à diminuer les niveaux d'androgènes ont déjà été évaluées chez l'homme (Fernández-Rhodes et al, 2011; Katsuno et al, 2010). D'autres sont développées au stade préclinique, comme l'inhibition la transcription du gène *AR* (Kordasiewicz et al, 2012; Lieberman et al, 2014). Des modifications post-traductionnelles comme la phosphorylation régulant des fonctions importantes de la protéine *AR* et modifiant la toxicité de la protéine polyQ-*AR*, des thérapeutiques modulant cette phosphorylation sont également en voie de développement (Polanco et al., 2016 ; Palazzolo, 2007 et 2009). Les essais thérapeutiques seront développés dans le chapitre 8.

III. Epidémiologie

Il s'agit d'une maladie **orpheline** qui a été décrite et documentée sur la majorité des continents comme l'Europe, l'Asie ou l'Amérique. Il a pu être montré par l'étude des haplotypes de 123 patients que l'apparition de l'expansion CAG pathologique dans l'espèce humaine ne provenait pas d'un unique événement fondateur mais était apparue dans plusieurs régions du monde de façon indépendante (Lund et al, 2001). Les études épidémiologiques précises sont rares. Une étude italienne a analysé l'incidence et la prévalence de la maladie dans la province de Reggio Emilia située dans le nord de l'Italie, sur une période s'étendant de 1980 à 1997. Sur la base de 11 cas de MK, l'incidence pendant cette période était de 0,09 cas/an/100 000 habitants pour la population générale et 0,19 cas/an/100 000 habitants pour la population masculine. La prévalence en 1997 était de 1,6/100 000 habitants et de 3,3/100 000 habitants pour la population masculine (Guidetti et al, 2001). Certaines régions auraient une prévalence augmentée, comme par exemple dans l'ouest de la Finlande (district de Vasa) où celle-ci atteindrait 13 patients pour 85000 habitants (Udd et al, 1998). **Ces chiffres sont probablement sous-estimés** en raison d'un nombre important de patients non diagnostiqués (Fischbeck, 1997). En particulier, il a été montré que jusqu'à 2% des patients diagnostiqués comme SLA était en fait atteints d'une MK (Parboosingh et al, 1997).

IV. Histoire naturelle

Si l'âge des premiers symptômes est généralement de l'ordre d'une trentaine d'années, Il existe une grande amplitude d'âge de survenue, de 4 ans pour le moins âgé (Ogata et al, 2011) jusqu'à 78 ans (Hemmi et al. 2009) dans les cas publiés jusqu'à présent. Le premier symptôme révélateur de la maladie peut être variable. Sont considérés comme premiers symptômes fréquents: les crampes, les fasciculations, le tremblement, la dysarthrie, la dysphagie ou la gynécomastie, et comme premiers symptômes plus rares les myalgies, une fatigabilité inhabituelle, une intolérance à l'effort, une élévation des enzymes musculaires CPK, un laryngospasme ou certaines complications endocriniennes (hypospasmas, micropénis, oligospermie) (Finsterer et Soraru, 2016).

Les données sur l'histoire naturelle de la MK proviennent notamment de l'étude d'Atsuta portant sur 223 patients japonais (Atsuta et al, 2006). Les plus importantes séries observationnelles détaillant les

caractéristiques cliniques des patients MK sont résumées dans le **tableau 1**. Le tremblement postural des membres supérieurs est un symptôme précoce survenant vers 33 ans en moyenne. Le déficit moteur débute ensuite le plus souvent aux membres inférieurs vers 44 ans. L'utilisation d'une rampe pour monter les escaliers devient nécessaire vers 49 ans, puis apparaît une dysarthrie autour de 50 ans, une dysphagie à 54 ans, la nécessité d'utiliser une canne à 59 ans et un fauteuil roulant à 61 ans (Atsuta et al, 2006).

La **survie** des patients est néanmoins **peu différente de celle de témoins** appariés pour l'âge : la survie à 10 ans étant de 82% contre 95% pour les témoins, ce qui n'était pas statistiquement significatif (Chahin et al, 2008). Il existe néanmoins des formes exceptionnelles à début juvénile et à évolution rapide (Echaniz-Laguna et al, 2005).

Les patients atteints de MK souffrent par ailleurs d'un **retard diagnostique** évalué à 5 ans dans une série américaine de 57 patients (Rhodes et al, 2009).

Tableau 1. Principales séries observationnelles dans la MK					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
Dejager et al, 2002	Anomalie endocrinienne et métaboliques	Série monocentrique, série de cas, Niveau IV	22 MK	Signes cliniques (gynécomastie), bilan hormonal, lipidique et glycémique	gynécomastie dans 73 % des cas, infertilité ou diminution du volume testiculaire dans 60 %, élévation du taux de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides (54, 40 et 48%, respectivement).
Sperfeld et al, 2005	incidence du laryngospasme	Série monocentrique, niveau IV	49 MK	questionnaire de symptômes, tests respiratoires et IRM	47% des 49 patients ont expérimenté des laryngospasmes.
Atsuta et al, 2006	Histoire naturelle	Etude de cohorte multicentrique japonaise, Niveau IV	223 MK	Paramètres cliniques et biologiques, score de Rankin	Corrélation inverse entre le nombre de répétitions CAG et l'âge de début des symptômes
Suzuki et al, 2008	Etude des caractéristiques électrophysiologiques	Etude de cohorte multicentrique japonaise, Niveau IV	106 MK	Paramètres ENMG	Longues répétitions CAG associées à un phénotype moteur (diminution des amplitudes motrices). Courtes répétitions CAG associées à un phénotype sensitif (diminution plutôt des amplitudes sensitives)..
Chahin et al, 2008	Pronostic vital et fonctionnel	Etude cas témoins monocentrique (Mayo Clinic). Niveau III	39 MK 70 Contrôles	Taux de survie à 10 ans et état fonctionnel (ALSFRS-R) au dernier suivi	Taux de survie des MK non significativement altéré par rapport aux témoins (82 % vs 95 %, p=0.053). Etat fonctionnel relativement préservé. La plus grande limitation est la montée des escaliers. Troubles bulbaires chez tous les patients mais sans nécessité de gastrostomie. Ventilation non invasive chez un seul patient.
Rhodes et al, 2009	Histoire naturelle	Etude monocentrique, patients participant à l'étude d'hydrocortisone. Niveau IV	57 MK	paramètres cliniques neurophysiologiques, biologiques, neuropsychologiques et de qualité de vie	Corrélation entre le taux d'androgènes et la force musculaire. Retard diagnostique de 5 ans.
Soukup et al, 2009	Performance cognitive	Etude monocentrique contrôlée niveau III	20MK 20 contrôles	Bilan neuropsychologique évaluant les fonctions exécutives, la mémoire, l'attention	Anomalies en faveur d'une atteinte infraclinique des fonctions fronto-temporales
Araki et al, 2014	Incidence des anomalies ECG	Etude de cohorte monocentrique, Niveau IV	144 MK	Analyse de l'ECG	Anomalies ECG dans 49 % des cas avec surtout des anomalies du segment ST en V1-V3 (19 %) et en V5-V6 (18 %). Syndrome de Brugada (12%) avec deux cas de mort subite
Querin et al, 2015	Phénotype extra-neurologique	Etude de cohorte multicentrique italienne, Niveau IV	73 MK	Biologie, évaluation génito-urinaire, DMO, biopsie musculaire	ASI élevé Pathologies fonctionnelles prostatiques Masse osseuse diminuée
Bertolin et al, 2016	Corrélation entre le nombre de répétitions CAG dans le gène du RA et le phénotype	Etude de cohorte multicentrique, Niveau IV	159 MK	Nombre de répétition CAG, délai entre le début des symptômes et des marqueurs d'évolution (par exemple perte de la marche)	Pas de corrélation entre le nombre de triplets CAG et la sévérité évolutive de la maladie
Nordenval et al, 2016	Phénotype extra-neurologique (hypospadias)	Extraction à partir d'un registre national de patients, Niveau IV	4	association entre MK et hypospadias	L'hypospadias dans la MK pourrait être sous-estimé, nécessité d'études épidémiologiques pour déterminer l'incidence

V. Corrélations génotype-phénotype

Il existe une corrélation inverse entre le nombre de répétitions et l'âge de début des signes moteurs (Atsuta et al, 2006; Igarashi et al, 1992). Si on considère les symptômes non-moteurs, cette corrélation semble en revanche absente (Finsterer et Soraru, 2015).

Une étude a montré une corrélation entre le nombre de répétitions CAG du gène *AR* et le phénotype électrophysiologique : un nombre important serait associé à une atteinte prépondérante des paramètres moteurs, tandis qu'un faible nombre de répétitions serait associé à une atteinte prépondérante des paramètres sensitifs (Suzuki et al, 2008). Cette distinction n'a toutefois pas été retrouvée dans une cohorte de 155 patients chinois, où la majorité des anomalies électrophysiologiques (sensitives et motrices) étaient corrélées de façon équivalente au nombre de répétitions (Ni et al, 2015).

La corrélation entre le nombre de répétitions CAG et la sévérité de la maladie ne peut rendre compte que de 60% de la variabilité clinique, indiquant que d'autres facteurs, génétiques ou non, doivent influencer sur celle-ci. En effet, on peut observer une grande variabilité phénotypique dans une même famille malgré un nombre identique de répétitions (La Spada, 1999 mise à jour en 2017).

VI. Diagnostic, signes cliniques et paracliniques

6.1 Signes neurologiques

6.1.1) Signes et symptômes moteurs et sensitifs

La **faiblesse musculaire** est la principale caractéristique clinique de la maladie et est présente dans 97% des cas. Elle apparaît habituellement à l'âge de 35-40 ans et une corrélation entre le nombre de répétitions CAG et l'âge au début a été notée, sans association toutefois avec la progression de la maladie (Atsuta, 2006; Fratta, 2014; Sperfeld, 2002). Toutefois, le premier symptôme perçu est le plus souvent un **tremblement** postural des mains généralement peu gênant, qui apparaît à un âge médian de 33 ans (Atsuta, 2006). Un tremblement du chef et de la voix peut aussi être observé (Lee, 2005 ; Sperfeld, 2002). Ce tremblement est souvent sensible à l'alcool (Dias et al, 2011) et est modulé par le port de charges et la posture (Hanajima et al, 2009). Il peut également plus toucher les membres inférieurs (Nishiyama et al, 2014).

Le **déficit moteur** atteint dans un premier temps les membres inférieurs dans 70 % des cas, les membres supérieurs dans 31 %, la sphère bulbaire dans 11 % et enfin au niveau facial dans 2 % des cas, sachant que les symptômes peuvent survenir simultanément (Atsuta, 2006). Le déficit moteur est proximal, bilatéral et symétrique et s'accompagne d'une diminution ou d'une abolition des réflexes ostéo-tendineux. Une atteinte initialement distale est possible (Boz et al, 2002).

Une **fatigabilité** importante est présente chez la majorité des patients (Sperfeld, 2002). Elle peut être fluctuante et faire évoquer parfois le diagnostic de myasthénie, d'autant plus que les stimulations répétitives peuvent être anormales (voir ci-après) et qu'une sensibilité aux anticholinestérasiques a été parfois rapportée (Yamada et al, 1997). Des **crampes**, des **myalgies** et des **fasciculations** sont habituelles (Sperfeld, 2002; Mariotti, 2000). Les symptômes d'**atteinte bulbaire** apparaissent généralement après la survenue du déficit moteur des membres d'abord par une **dysarthrie** ou une **dysphonie** suivie de **troubles de déglutition** (Atsuta, 2006). Une atteinte initialement purement bulbaire est néanmoins possible (Praline et al, 2008).

Les **fasciculations** linguales sont quasiment constantes (Mariotti, 2000; Lee, 2005). Les fasciculations périorales et du menton sont particulièrement évocatrices et peuvent prendre l'aspect de myokimies (Vandenberghe, 2009). Elles sont visibles au repos mais augmentent lorsqu'on demande au patient de siffler ou d'effectuer une protrusion des lèvres (Lee, 2005). L'atrophie linguale survient plus tardivement et peut contraster avec une mobilité linguale conservée (Vandenberghe, 2009). La langue revêt un aspect particulier remanié, probablement en raison de la coexistence de processus de dénervation et de réinnervation. Le contraste entre le caractère modéré des symptômes bulbaires, qu'il s'agisse de la dysarthrie et de la dysphagie, et l'importance de l'atrophie linguale et des fasciculations est un élément caractéristique de la MK (Lee, 2005 ; Sperfeld, 2002). D'une façon générale, l'évolution du déficit des membres et dans le territoire bulbaire reste relativement bénigne (Chahin, 2008).

La MK est associée à une atteinte primaire des neurones **sensitifs** (Li et al, 1995). Cliniquement, cela se traduit principalement par une hypopallesthésie distale (Antonini et al, 2000). Il n'existe généralement pas d'atteinte de la sensation thermique ou douloureuse même si une atteinte des petites fibres sensitives semble présente sur le plan histologique (Manganelli et al, 2007).

Le **laryngospasme** est défini comme la survenue brutale d'une dyspnée avec sensation que l'air ne peut ni entrer ni sortir des voies aériennes, d'une durée de quelques secondes, et suivie d'un stridor secondaire à la contraction rapide et vigoureuse du sphincter laryngé. Il s'agit d'une complication fréquente (jusqu'à 1 patient sur 2) et impressionnante (sensation de suffocation) de la MK mais généralement sans gravité. En cas de laryngospasme, la recherche et le traitement d'un reflux gastro-oesophagien est recommandé (Sperfeld et al, 2005).

La survenue de troubles du **sommeil**, en particulier de syndrome d'apnée obstructif, semble fréquente mais est actuellement mal évaluée (Romigi et al, 2014). Il peut exister une atteinte **oculomotrice** discrète dans la MK, n'entraînant cependant aucun symptôme, et qui serait liée à une atteinte des motoneurones oculomoteurs (Thurtell et al, 2009).

6.1.2) Troubles neuropsychologiques

La survenue d'une démence ou de troubles cognitifs sévères associés à la MK n'a été rapportée que rarement (Shaw et al, 1998; Kessler et al, 2005; Mirowka-Guzel et al, 2009) et l'hypothèse d'une association fortuite n'est pas exclue. Néanmoins, et même si elle épargne relativement les régions corticales, la présence de protéine AR mutée a été mise en évidence dans différentes régions cérébrales non-motrices (Adachi et al, 2005). De plus, d'un point de vue clinique, il est courant d'observer des caractéristiques psychologiques particulières comme le manque de confiance en soi, une émotivité exacerbée et des troubles de concentration (Soukup et al, 2009). Des études récentes se sont ainsi intéressées à explorer les répercussions cognitives plus discrètes de la maladie.

La première évaluation systématique de 20 patients MK comparés à 20 témoins appariés pour l'âge et le niveau d'éducation a pu mettre en évidence une **atteinte dysexécutive** discrète mais significative associée à un déficit de la mémoire à court et long terme (Soukup et al, 2009). Des résultats comparables ont été retrouvés par Kasper et al, en 2014. Ces anomalies restent néanmoins généralement infracliniques et **n'influent pas significativement sur le fonctionnement quotidien du patient**. Une autre étude plus récente a pu mettre en avant également un déficit d'empathie cognitive (théorie de l'esprit) (Di rosa et al, 2015).

6.2 Signes extraneurologiques

6.2.1) Signes endocriniens et métaboliques

1) L'atteinte endocrinienne

L'atteinte endocrinienne dans la MK est due à l'insensibilité partielle aux androgènes. Elle précède souvent l'apparition des signes neurologiques.

Cliniquement, une **gynécomastie est présente chez 73 à 78%** des patients selon les études (Querin G et al 2015, Dejager et al, 2002). Elle survient le plus souvent après la puberté (Dejager et al, 2002), et s'explique par la baisse de l'activité androgénique qui exerce un effet apoptotique sur le tissu mammaire. Une dysfonction érectile et une diminution des performances sexuelles sont fréquentes, rapportées dans 40 à 50 % des cas (Dejager et al, 2002; Rhodes et al, 2009). Dans une série française ayant étudié de façon détaillée les anomalies endocriniennes, 60 % des patients avaient une atteinte du testicule exocrine, à savoir une infertilité (primaire ou secondaire) pouvant s'accompagner d'une diminution du volume testiculaire (Dejager et al, 2002). Biologiquement, l'atteinte la plus fréquente était la présence dans 64 % des cas d'une élévation de l'ASI (Androgen Sensitivity Index : LH (UI) x Testostérone (nmol/L) (Dejager et al, 2002). Les taux de base de testostérone sont variables, rapportés comme élevés dans 10 à 70 % des cas suivant les séries, mais ils peuvent également être normaux ou bas (Dejager et al, 2002). Les taux de base de LH et de FSH peuvent être élevés ou normaux, mais jamais diminués (Dejager et al, 2002). Lors du test dynamique à la GnRH, la réponse de la LH était explosive (supérieure à 5 fois la LH basale) dans 36 % des cas dans la série française (Dejager et al, 2002). Ces résultats montrent une dégradation apparente, mais variable et peu évolutive, de la fonction endocrine et exocrine du testicule. L'augmentation de LH en regard d'un taux normal ou élevé de testostérone traduit plus spécifiquement la résistance partielle aux androgènes avec diminution du rétrocontrôle normal des androgènes sur la sécrétion de LH. Les taux d'estradiol étaient élevés dans 39 % dans une étude (Rhodes et al, 2009) mais seulement dans 9 % des cas dans la série française (Dejager et al, 2002). Enfin, l'association d'un hypospadias à une MK a été rapportée sans qu'il soit possible d'en déterminer la réelle prévalence (Nordenvall, 2016; Adamovic et al, 2012; Lim et al, 2000).

2) L'atteinte métabolique

Dans une série italienne, 41% des patients avaient une glycémie anormalement élevée (Querin et al, 2016) mais cette anomalie n'a pas été retrouvée dans d'autres études (Dejager et al, 2002; Rhodes et al, 2009). La plupart des études sont en faveur d'une incidence d'anomalies du bilan lipidique plus élevée que dans la population générale. Ainsi, une élévation du taux de cholestérol total (CT), de LDL-C et de triglycérides a été mise en évidence chez respectivement 54, 40 et 48% des patients avec une baisse du HDL-C dans 68,4% des cas (Querin et al, 2016). Dans une série française, le CT était élevé chez 68% des patients, les triglycérides chez 41%, mais avec un HDL-C normal (Dejager et al, 2002). Dans une autre étude, seule l'élévation du LDL-C (67%) était significative (Rhodes et al, 2009).

Aucune étude n'a permis d'évaluer la sécurité d'emploi des statines chez ces patients. Suivant les recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), « il n'existe pas de contre-indication d'ordre musculaire à la prescription d'une statine. Cependant, une maladie musculaire génétique ou un antécédent d'effet indésirable musculaire à un hypocholestérolémiant sont des situations à risque qui nécessiteront l'évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et une surveillance particulière »

(ANSM, 2002, mise au point sur les risques musculaires des statines

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c6090fc66b0777de27e12faf285d4be4.pdf)

3) L'atteinte osseuse

La survenue d'une ostéoporose a été peu étudiée. Dans la série de Querin, 5 % des patients avaient une ostéoporose fémorale, 36% une ostéopénie lombaire et/ou fémorale mesurée par ostéodensitométrie osseuse (Querin et al, 2016). Par rapport aux sujets contrôles, la densité minérale osseuse (DMO) moyenne chez les patients MK était plus faible au niveau fémoral alors qu'elle était préservée au niveau lombaire. La diminution de DMO chez les patients MK pourrait être liée à une diminution de la charge mécanique en raison du déficit des membres inférieurs. Toutefois, cette hypothèse ne rend pas compte de l'absence de corrélation avec le déficit moteur ni de la préservation de la DMO au niveau lombaire. Enfin, une carence en vitamine D existait dans 65% des cas. Le rôle du déficit androgénique partiel reste à explorer.

6.2.2) Signes cardiologiques

Des anomalies cardiaques potentiellement sévères ont été rapportées dans deux publications récentes (Araki et al, 2014 ; Querin et al, 2016). Il s'agissait d'anomalies essentiellement électriques, sans atteinte myocardique, s'exprimant sous la forme d'un **syndrome de Brugada**. Cette particularité électrocardiographique a été rapportée de manière isolée ou dans d'autres pathologies comme les dystrophies myotoniques. Elle est caractérisée par la présence d'un sus-décalage du segment dans les dérivations V1 à V3, avec un aspect très spécifique convexe vers le haut, qui peut être associé à la survenue de troubles du rythme ventriculaire sévères (tachycardies et fibrillations) potentiellement responsables de morts subites. Dans la série de patients japonais, la mieux documentée (144 patients), la prévalence de la forme typique de cette particularité à l'ECG était de 4% et associée à deux cas de morts subites (Araki et al, 2014). Des anomalies moléculaires (anomalies d'expression du canal sodique cardiaque) ont également été identifiées, renforçant le lien entre syndrome de Kennedy et Brugada. Ces données et leurs implications pronostiques, bien que le niveau d'évidence ne soit pas haut, justifient un dépistage et une prise en charge spécifique.

Une atteinte du **système autonome** infraclinique, en particulier sur la plan cardiovasculaire, est possible (Rocchi et al, 2011). En revanche, la survenue d'une tachycardie orthostatique n'a été rapportée que chez un patient porteur d'un nombre très élevé de répétitions (68 répétitions CAG) (Grunseich et al, 2014).

Il faut signaler qu'il n'existe pas de cardiomyopathie dans la MK (Querin et al, 2013).

6.2.3) Troubles génito-sphinctériens

Une série récente de 73 cas a rapporté une fréquence importante de troubles vésico-sphinctériens détectés sur la base du questionnaire International Prostate Symptom Score (IPSS) (Querin et al, 2016). Une dysurie modérée était détectée chez 30 % des patients et une dysurie sévère dans 10 % des cas. Par ailleurs, trois patients avaient nécessité la mise en place d'un cathéter sus pubien. Le mécanisme reste inconnu, les différentes hypothèses évoquées étant le rôle de l'insensibilité partielle aux androgènes pouvant exposer à un risque d'obstruction vésicale (Koritsiadis et al, 2008), d'une atteinte directe du détrusor et des muscles périnéaux ou encore d'une dysautonomie. Comme indiqué précédemment, les troubles érectiles, rattachés à l'insensibilité aux androgènes sont fréquents.

6.3 Examens complémentaires

6.3.1) Electroneuromyogramme (ENMG)

Le tableau est celui d'une **atteinte neurogène diffuse et chronique** associé à des fasciculations qui débordent le territoire déficitaire (Vandenberghe et al, 2009). L'élément évocateur d'une MK est la présence d'une **diminution des amplitudes sensibles** à l'ENMG qui est utile au diagnostic différentiel de la maladie, notamment pour la différencier d'une SLA (Hama et al, 2012). Celle-ci est retrouvée dans 72 % à 100 % des cas (Lee, 2005; Sperfeld, 2002, Mariotti, 2000, Rhodes 2009). Les anomalies ENMG prédominent généralement aux membres supérieurs (Suzuki, 2008).

La présence d'un décrétement aux stimulations répétitives est possible dans la MK, et peut faire conclure à tort au diagnostic de myasthénie (Kim et al, 2013). Il a été également mis en évidence des blocs de conduction dépendant de l'activité par EMG de fibre unique qui expliqueraient la fatigabilité musculaire des patients atteints de MK (Noto et al, 2013). De façon plus anecdotique, la présence d'ondes F géantes semble plus fréquente dans la MK que dans la SLA (Fang et al, 2016).

Dans le cadre des essais cliniques, la méthode d'estimation du nombre d'unité motrice MUNE (Lehky et al, 2009) et la méthode du "clustering index" (Higashihara et al, 2011) semblent pouvoir refléter de façon sensible la diminution progressive du nombre de motoneurone.

6.3.2) Biopsie musculaire

La biopsie musculaire dans la MK n'est pas un examen couramment demandé et nécessaire pour le diagnostic. Néanmoins, elle met généralement en évidence des anomalies à la fois myopathiques (centralisations nucléaires, désorganisation myofibrillaire) et neurogéniques (fibres angulaires ou groupement par type), y compris chez les femmes transmettrices (Soraru et al, 2008). Ces anomalies peuvent être utiles au diagnostic différentiel avec la SLA (Jokela et al, 2016).

6.3.3) Biologie

Une élévation des taux de CPK, souvent associée à une augmentation des transaminases, est présente chez plus de 80% des patients (Parboosingh et al, 1997). Dans l'étude d'Atsuta et al., la valeur des CPK variait de 31 à 4955 UI/L pour une moyenne à 863 UI/L (normale < 200 UI/L) (Atsuta et al, 2006). Ces chiffres sont 2 à 3 fois supérieurs à ce qui peut être observé dans la SLA (Chahin et Sorenson, 2009). Une augmentation isolée des CPK et des transaminases peuvent exceptionnellement révéler la maladie (Sorenson et Klein, 2007). Les autres anomalies biologiques sont d'ordre endocrinien (voir chapitre 6.2.1).

6.3.4) Imagerie

Sur le plan morphologique, trois études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) par tractographie (DTI) et voxel-based morphometry (VBM) ont rapporté une atteinte diffuse de la substance blanche et plus discrète de la substance grise, et à un moindre degré de certaines régions sous-corticales comme le tronc cérébral et le cervelet (Kassubek et al, 2007; Unrath et al, 2010; Pieper et al, 2013). Une étude par tomographie par émission de positons (TEP) a identifié un hypométabolisme des régions frontales sans perte neuronale associée chez 10 patients MK (Lai et al, 2013). L'ensemble de ces éléments laisse donc suggérer que les déficits fonctionnels observés dans la MK ne sont donc pas confinés aux motoneurones mais peuvent affecter les réseaux extra-moteurs.

VII. Diagnostic différentiel

Des amyotrophies bulbaires et spinales non liées à une expansion de triplets CAG dans *AR* ont été exceptionnellement décrites. Une forme autosomique dominante non liée à l'*X* a été rapportée avec une atteinte spinale, bulbaire et également une gynécomastie (Ikezoe et al, 1999).

En pratique, le principal diagnostic différentiel de la MK est la SLA qui s'en différencie par une évolutivité bien plus rapide, la présence de signes d'atteinte du motoneurone central, l'absence de neuropathie sensitive et de troubles endocriniens (**tableau 2**).

Les autres diagnostics différentiels pouvant être évoqués sont :

- devant une atteinte isolée du motoneurone périphérique : autres causes d'amyotrophies spinales (en particulier liée à une mutation SMN1), formes motrices pures/spinales de neuropathie de Charcot-Marie-Tooth, SLA à expression clinique périphérique pure (Progressive Muscular Atrophy), syndrome post-poliomyélitique ;
- devant un tableau de crampes et fasciculations: syndrome crampes-fasciculations "bénin" et syndrome d'Isaacs ;
- devant une atteinte bulbaire progressive: myasthénie, myopathies congénitales et dystrophie musculaire oculo-pharyngée
- devant un déficit moteur proximal associé à une élévation des CPK: dystrophies musculaires progressives, myopathies congénitales, canalopathie musculaire, myopathies inflammatoires ou métaboliques ;
- devant un déficit moteur amyotrophiant associé à une atteinte sensitive: neuropathie de Charcot-Marie-Tooth.

Tableau 2. Diagnostic différentiel entre SLA et la MK.

L'interprétation de ces critères simples doit être mis en perspective avec l'hétérogénéité phénotypique de ces deux pathologies et plus particulièrement de la SLA (d'après Pradat, 2014).

Terrain	MK	SLA
	Homme adulte	Homme ou femme adulte
Génétique	Transmission liée à l' <i>X</i> Antécédents familiaux retrouvés dans 2/3 des cas	Familiale dans 10 % des cas (autosomique dominante, récessive, multigénique, exceptionnellement liée à l' <i>X</i>)
Signes neurologiques Atteinte des membres Topographie du déficit Site prédominant (MI vs MS) Proximal vs distal Syndrome pyramidal Atteinte bulbaire et faciale Fasciculations Atrophie linguale Dysarthrie et troubles de déglutition Atteinte pseudo-bulbaire	Symétrique MI Proximal Absent Linguales quasi constantes Fasciculations périorales et du menton de type myokimies Présente avec aspect remanié Modérés, dissociés par rapport à l'importance de l'atrophie linguale et peu évolutive absente	Le plus souvent asymétrique Indifférent Indifférent Présent chez la majorité des patients Linguales fréquentes Présente Evolutive (recours fréquent à des appareils d'aide à la communication et à la nutrition entérale) possible
Troubles cognitifs	Absents ou très discrets	Association avec une DFT dans 10 % des cas
Atteinte respiratoire	Très rare	Habituelle

Evolutivité	Lente Survie peu modifiée	Généralement rapide Médiane de survie de 3 ans
Gynécomastie	Fréquente	Absente
ENMG		
Activité	Tracés de type chronique	Signes d'activités fréquents (fibrillation)
Diminution des potentiels sensitifs	Très fréquente	Rare et modérée
CPK	Elévation importante	Elévation à des taux variables

VIII. Prise en charge thérapeutique

En l'absence de traitement modificateur de la maladie validé dans la MK, la prise en charge thérapeutique actuelle est uniquement symptomatique (traitement des douleurs, kinésithérapie, orthophonie...). Cette prise en charge des symptômes n'a pas été évaluée scientifiquement par des essais cliniques interventionnels et repose donc uniquement sur des bases empiriques. Nous n'avons pas identifié de recommandations de bonne pratique aussi bien au niveau national, européen qu'international.

Les approches visant à l'identification de l'anomalie génétique responsable de la MK ont ouvert la voie à des études *in vitro* et dans différents modèles *in vivo*, permettant d'identifier une gamme de cibles thérapeutiques potentielles (pour revue voir Katsuno et al, 2012; Fischbeck 2012; Rocchi et Pennuto 2013). Ces travaux ont conduit à plusieurs essais thérapeutiques chez l'homme (pour revue voir Weydt et al, 2016, **Tableau 3**). Les résultats obtenus dans des modèles animaux de MK ont notamment montré que la réduction des androgènes était une stratégie thérapeutique prometteuse. La première thérapie hormonale évaluée chez l'homme a été la leuproréline qui réduit la production de testostérone testiculaire en abaissant les taux de gonadotrophine (Banno et al 2009; Katsuno et al, 2010). La première étude n'a montré aucun bénéfice sur les paramètres étudiés de la fonction musculaire, mais suggérait un bénéfice potentiel sur les troubles de la déglutition non confirmé par la deuxième étude.

Un autre médicament qui a été évalué est le dutastéride, un anti-androgène sélectif des motoneurones, bloquant un inhibiteur de la 5 alpha-réductase, utilisé dans le traitement des adénomes de la prostate, qui bloque la conversion enzymatique de la testostérone en dihydrotestostérone, mais sans résultat convainquant (Fernández-Rhodes et al, 2011).

Les autres stratégies de thérapies ont visé à améliorer la fonction musculaire soit par l'exercice soit par l'utilisation d'un médicament anabolique, le clenbuterol (Preisler et al 2009 ; Querin et al.2013). Le bilan de ces essais reste toutefois à ce jour décevant, puisqu'aucun n'a conduit à démontrer une efficacité claire quelle que soit la stratégie employée. A la date d'écriture de cet argumentaire scientifique, le site Web de clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov) recense deux essais interventionnels en cours dans la MK. L'un d'eux (NCT02156141) évalue l'effet de séances d'exercices à haute intensité. Un autre essai (NCT02024932) est une étude contrôlée contre placebo et en double aveugle évaluant l'innocuité, la tolérance et l'efficacité du BVS857, un médicament expérimental développé par la compagnie pharmaceutique Novartis.

Tableau 3. Essais thérapeutiques						
Auteur, année, référence, pays	Méthodologie, niveau de preuve	Intervention	Population (n)	Suivi	Critères de jugement principal	Résultats et signification
Banno et al, 2006	Etude pilote, Niveau IV	Leuproréline SC	5	24 semaines	Accumulation du RA muté dans la peau scrotale	Diminution du RA muté. Diminution des CPK et testostérone.
Banno et al, 2009	Monocentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, Niveau II	Leuproréline SC	50	40 semaines	ALSFRS-R	Pas d'amélioration de l'ALSFRS-R. Extension de la durée d'ouverture cricopharyngée, diminution des taux de RA muté, CPK et testostérone
	suivi en ouvert	Leuproréline SC	49	96 semaines	ALSFRS-R	Amélioration de l'ALSFRS. Extension de la durée d'ouverture cricopharyngée
Preisler et al, 2009	Monocentrique, en ouvert, Niveau IV	Exercice sur bicyclette	8	12 semaines	VO2 max, W max, ADL	Augmentation de la Wmax et de l'activité de la citrate synthase. Pas de changement de la VO2max et ADL.
Katsuno et al, 2011	Multicentrique, randomisée, double aveugle, contrôlée contre placebo, Niveau II	Leucoproline SC	199	48 semaines	Résidu de baryte pharyngé	Pas de différence du résidu de baryte pharyngé entre les groupes. Différence significative pour CPK et ALSQ-5
Fernandez-Rhodes et al, 2011	Monocentrique, randomisée, double aveugle, contrôlée contre placebo, Niveau II	Dutasteride po	50	24 mois	QMA	Pas de différence entre les groupes pour le QMA et les critères secondaires
Querin et al, 2014	Etude pilote, Niveau IV	Clenbuterol po	20	12 mois	6MWT	Augmentation du 6MWT et CVf. Pas de modification du MMT et ALSFRS-R
Shrader et al, 2015	Monocentrique, randomisée, évaluation en aveugle, Niveau II	Programme d'exercice	50	12 semaines	AMAT	Pas de différence entre les groupes pour les critères primaires et secondaires d'évaluation

Annexe 1. Recherche documentaire, sélection des articles et niveaux de preuve

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : PUBMED, Clinical trials.gov
Période de recherche	l'intégralité des publications jusqu'au 07/02/2017
Langues retenues	Anglais Français
mots clés utilisés	"Spinal and bulbar muscular atrophy" "SBMA" "Kennedy's disease"
nombre d'études recensées	493
nombre d'études retenues	86

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Niveaux de preuve

Nous avons utilisé le système de gradation en niveaux preuves adopté par l'HAS (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature

Niveau 1

- essais comparatifs randomisés de forte puissance
- méta-analyse d'essais comparatifs randomisés
- analyse de décision fondée sur des études bien menées

Niveau 2

- essais comparatifs randomisés de faible puissance
- études comparatives non randomisées bien menées
- études de cohortes.

Niveau 3

- études cas-témoins

Niveau 4

- études comparatives comportant des biais importants
- études rétrospectives
- séries de cas
- études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Annexe 2. Liste des participants

La rédaction du PNDS maladie de Kennedy et son argumentaire scientifique ont été coordonnées par le Docteur Pierre François Pradat, Neurologue, Centre de recours et de compétence SLA Ile de France (CRC SLA IDF \ Responsable Dr François Salachas \ 47 boulevard de l'Hôpital. 75013 Paris).

Dans le cadre de ce PNDS, la collection des données de la littérature ainsi que la rédaction de l'argumentaire scientifique ont été principalement réalisées par les Drs Emilien Bernard (Neurologue, CRC SLA Lyon) et Pierre-François Pradat

Rédacteurs

Dr Emilien Bernard (Neurologue, CRC SLA Lyon)
Pr Philippe Corcia (Neurologue, CRC SLA Tours)
Pr Philippe Couratier (Neurologue, CRC SLA Limoges)
Dr Christel Jublanc (Endocrinologue, APHP)
Dr Capucine Morelot Panzini (Pneumologue, APHP)
Dr Pierre François Pradat (Neurologue, Paris)
Dr François Salachas (Neurologue, CRC SLA Ile de France)
Dr Christophe Vial (Neurologue, CRC SLA Lyon)
Dr Karim Wahbi (Cardiologue, APHP)

Groupe de travail multidisciplinaire

Mr Christophe Coupe (Psychologue, Réseau SLA IDF)
Pr Claude Desnuelle (Neurologue, CRC SLA Nice)
Pr Jean Claude Desport (Nutritionniste, Limoges)
Pr Cyril Goizet (Généticien, Bordeaux)
Mme Valérie Goutines Caramel (ARSLA)
Dr Andoni Echaniz Laguna (Neurologue, Strasbourg)
Mme Laurence Laurier Bertram (Neuropsychologue, Lille)
Dr Nadine Le Forestier (Neurologue, Paris)
Mme Nathalie Levêque (Orthophoniste, APHP)
Mme Sandrine Maniez (Ergothérapeute, APHP)
Mr Jérôme Penot (Cadre socio-éducatif, Strasbourg)
Dr Thierry Perez (Pneumologue, Lille)
Dr Bertrand Pichon (Médecin MPR, Montmorency)
Pr Michel Pugeat (Endocrinologue, Lyon)
Dr Giorgia Querin (Neurologue, APHP)
Mr Cédric Ramos (kinésithérapeute, Nice)
Mme Julie Robillard (Ergothérapeute, Tours)
Mme Sandra Roy Bellina (Neuropsychologue, Montpellier)
Dr Gianni Soraru (Neurologue, Italie)
Mme Tripault Frédérique (Cheffe de projet FILSLAN, Nice)

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet des centres de recours et de compétence concernés.

Références bibliographiques

Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Waza M et al. Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients. *Brain*. 2005;128(Pt 3):659-70.

Adamovic T, Nordenskjöld A. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modifies the risk for hypospadias in Caucasians. *BMC Med Genet*. 2012;13:109

Antonini G, Gragnani F, Romaniello A et al. Sensory involvement in spinal-bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *Muscle Nerve*. 2000;23(2):252-8.

Araki A, Katsuno M, Suzuki K et al. Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology*. 2014; 82(20):1813-21.

Atsuta N, Watanabe H, Ito M et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain*. 2006;129(Pt 6):1446-55.

Banno H, Adachi H, Katsuno M et al. Mutant androgen receptor accumulation in spinal and bulbar muscular atrophy scrotal skin: a pathogenic marker. *Ann Neurol* 2006; 59 (3):520–526.

Banno H, Katsuno M, Suzuki K et al. Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol* 2009; 65 (2):140–150.

Bertolin C, Querin G, Da Re E et al. No effect of AR polyG polymorphism on spinal and bulbar muscular atrophy phenotype. *Eur J Neurol*. 2016 ;23(6):1134-6.

Boz C, Sahin N, Kalay E et al. X-linked spinal and bulbar muscular atrophy without proximal atrophy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;105(1):14-7.

Chahin N, Klein C, Mandrekar J, Sorenson E. Natural history of spinal-bulbar muscular atrophy. *Neurology*. 2008;70(21):1967-71

Chahin N, Sorenson EJ. Serum creatine kinase levels in spinobulbar muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2009;40(1):126-9.

Dejager S, Bry-Gauillard H, Bruckert E et al. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3893-901.

Dias FA, Munhoz RP, Raskin S et al. Tremor in X-linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):955-7.

Di Rosa E, Sorarù G, Kleinbub JR et al. Theory of mind, empathy and neuropsychological functioning in

X-linked spinal and bulbar muscular atrophy: a controlled study of 20 patients. *J Neurol* 2015;262(2):394–401.

Echaniz-Laguna A, Roussio E, Anheim M et al. A family with early-onset and rapidly progressive X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology*. 2005;64(8):1458-60.

Fang J, Cui L, Liu M, Guan Y, Li X, Li D, Cui B, Shen D, Ding Q. Differences in F-Wave Characteristics between Spinobulbar Muscular Atrophy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Aging Neurosci*. 2016; 8:50.

Fernández-Rhodes LE, Kokkinis AD, White MJ et al. Efficacy and safety of dutasteride in patients with spinal and bulbar muscular atrophy: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):140-7.

Finsterer J, Soraru G. Onset Manifestations of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (Kennedy's Disease). *J Mol Neurosci*. 2016;58(3):321-9.

Fischbeck KH. Developing treatment for spinal and bulbar muscular atrophy. *Prog Neurobiol*. 2012; 99(3):257-61

Fratta P, Nirmalananthan N, Masset L et al. Correlation of clinical and molecular features in spinal bulbar muscular atrophy. *Neurology*. 2014;82(23):2077-84.

Guidetti D, Sabadini R, Ferlini A, Torrente I. Epidemiological survey of X-linked bulbar and spinal muscular atrophy, or Kennedy disease, in the province of Reggio Emilia, Italy. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(6):587-91.

Grunseich C, Fischbeck KH. Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):847-54.

Grunseich C, Kats IR, Bott LC et al. Early onset and novel features in a spinal and bulbar muscular atrophy patient with a 68 CAG repeat. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(11):978-81

Hama T, Hirayama M, Hara T et al. Discrimination of spinal and bulbar muscular atrophy from amyotrophic lateral sclerosis using sensory nerve action potentials. *Muscle Nerve*. 2012;45(2):169-74

Hanajima R, Terao Y, Nakatani-Enomoto S et al. Postural tremor in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Mov Disord*. 2009 Oct 30;24(14):2063-9.

Hemmi S, Inoue K, Kutoku Y et al. Two brothers with very late onset of muscle weakness in X-linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2009;49(1):22-6.

Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T et al. Evaluation of spinal and bulbar muscular atrophy by the clustering index method. *Muscle Nerve*. 2011;44(4):539-46.

Ikezoe K, Yoshimura T, Taniwaki T et al. Autosomal dominant familial spinal and bulbar muscular atrophy with gynecomastia. *Neurology*. 1999;53(9):2187-9.

Kanda F, Nishio H, Sumino K et al. Clinical features and skewed X-chromosome inactivation in female carriers of X-linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol.* 2001 ;248(10):856-60.

Jokela M, Huovinen S, Raheem O et al. Distinct Muscle Biopsy Findings in Genetically Defined Adult-Onset Motor Neuron Disorders. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151376.

Kassubek J, Juengling FD, Sperfeld A-D. Widespread white matter changes in Kennedy disease: a voxel based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(11):1209–12.

Katsuno M, Banno H, Suzuki K et al. Molecular pathophysiology and disease-modifying therapies for spinal and bulbar muscular atrophy. *Arch Neurol.* 2012 ; 69(4):436-40.

Katsuno M, Banno H, Suzuki K, et al. Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010 Sep;9(9):875-84.

Kasper E, Wegrzyn M, Marx I et al. Minor cognitive disturbances in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy, Kennedy's disease. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15(1-2):15-20

Kessler H, Prudlo J, Kraft S, Supprian T. Dementia of frontal lobe type in Kennedy's disease. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005;6(4):250–3

Kim JY, Park KD, Kim SM, Sunwoo IN. Decremental responses to repetitive nerve stimulation in x-linked bulbospinal muscular atrophy. *J Clin Neurol.* 2013 Jan;9(1):32-5.

Kordasiewicz HB, Stanek LM, Wancewicz EV et al. Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis. *Neuron.* 2012;74(6):1031-44.

Koritsiadis G, Stravodimos K, Mitropoulos D, et al. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. *BJU Int* 2008;101:1542–6.

Lai T-H, Liu R-S, Yang B et al. Cerebral involvement in spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease): a pilot study of PET. *J Neurol Sci* 2013;335(1–2):139–44.

La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature.* 1991 Jul 4;352(6330):77-9.

La Spada A. Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 1999 Feb 26 [updated 2017 Jan 26].

Lehky TJ, Chen CJ, Di Prospero NA, et al. Standard and modified statistical MUNE evaluations in spinal-bulbar muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2009;40: 809–14.

Lee JH, Shin JH, Park KP et al. Phenotypic variability in Kennedy's disease: implication of the early diagnostic features. *Acta Neurol Scand*. 2005 Jul;112(1):57-63

Li M, Miwa S, Kobayashi Y, et al. Nuclear inclusions of the androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol* 1998;44:249–54.

Li M, Sobue G, Doyu M et al. Primary sensory neurons in X-linked recessive bulbospinal neuropathy: histopathology and androgen receptor gene expression. *Muscle Nerve*. 1995;18(3):301-8.

Lieberman AP, Yu Z, Murray S et al. Peripheral androgen receptor gene suppression rescues disease in mouse models of spinal and bulbar muscular atrophy. *Cell Rep*. 2014;7(3):774-84

Lim HN, Chen H, McBride S et al. Longer polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with moderate to severe undermasculinized genitalia in XY males. *Hum Mol Genet*. 2000;9(5):829-34.

Lund A, Udd B, Juvonen V et al. .Multiple founder effects in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA, Kennedy disease) around the world. *Eur J Hum Genet*. 2001 Jun;9(6):431-6.

Manganelli F, Iodice V, Provitera V et al. Small-fiber involvement in spinobulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *Muscle Nerve*. 2007 Dec;36(6):816-20

Mariotti C, Castellotti B, Pareyson D et al. Phenotypic manifestations associated with CAG-repeat expansion in the androgen receptor gene in male patients and heterozygous females: a clinical and molecular study of 30 families. *Neuromuscul Disord*. 2000 Aug;10(6):391-7.

Mirowska-Guzel D, Seniow J, Sulek A et al. Are cognitive and behavioural deficits a part of the clinical picture in Kennedy's disease? A case study. *Neurocase* 2009;15(4):332–7.

Montie HL, Cho MS, Holder L, et al. Cytoplasmic retention of polyglutamine-expanded androgen receptor ameliorates disease via autophagy in a mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2009;18(11): 1937–50.

Ni W, Chen S, Qiao K et al. Genotype-phenotype correlation in Chinese patients with spinal and bulbar muscular atrophy *PLoS One*. 2015 Mar 26;10(3):e0122279.

Nordenvall AS, Paucar M, Almqvist C et al. Hypospadias as a novel feature in spinal bulbar muscle atrophy. *J Neurol*. 2016; 263(4):703-6.

Noto Y, Misawa S, Mori M et al. .Prominent fatigue in spinal muscular atrophy and spinal and bulbar muscular atrophy: evidence of activity-dependent conduction block. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(9):1893-8.

Ogata T, Muroya K, Ishii T et al (2001) Undermasculinized genitalia in a boy with an abnormally expanded CAG repeat length in the androgen receptor gene. *Clin Endocrinol* 54:835–838

Orr H. T, Zoghbi H. Y. Trinucleotide repeat disorders. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007 ; 30, 575–621.

Palazzolo I, B. G. Burnett, J. E. Young, P. L. et al, Akt blocks ligand binding and protects against expanded polyglutamine androgen receptor toxicity. *Hum. Mol. Genet.* 2007; 16, 1593–1603

Palazzolo I, Stack C, Kong L et al. Overexpression of IGF-1 in muscle attenuates disease in a mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron.* 2009 Aug 13;63(3):316-28.

Pareyson D, Fratta P, Pradat PF et al. Towards a European Registry and Biorepository for Patients with Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *J Mol Neurosci.* 2016; 58(3):394-400.

Parboosingh JS, Figlewicz DA, Krizus A et al. Spinobulbar muscular atrophy can mimic ALS: the importance of genetic testing in male patients with atypical ALS. *Neurology.* 1997 Aug;49(2):568-72.

Pennuto M, Greensmith L, Pradat PF, Sorarù G; European SBMA Consortium. 210th ENMC International Workshop: Research and clinical management of patients with spinal and bulbar muscular atrophy, 27-29 March, 2015, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(10):802-12.

Pieper CC, Konrad C, Sommer J et al. Structural changes of central white matter tracts in Kennedy's disease - a diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(5):323–8.

Polanco MJ, Parodi S, Piol D et al. Adenylyl cyclase activating polypeptide reduces phosphorylation and toxicity of the polyglutamine-expanded androgen receptor in spinobulbar muscular atrophy. *Sci Transl Med.* 2016 Dec 21;8(370):370ra181

Pradat PF. Atrophie bulbo-spinale liée à l'X: une maladie rare mais un diagnostic différentiel fréquent de la sclérose latérale amyotrophique. *Presse Med.* 2014 May;43(5):580-6.

Praline J, Guennoc AM, Malinge MC et al..Pure bulbar motor neuron involvement linked to an abnormal CAG repeat expansion in the androgen receptor gene. *Amyotroph Lateral Scler.* 2008 Feb;9(1):40-2.

Preisler N, Andersen G, Thøgersen F et al. Effect of aerobic training in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy disease). *Neurology* 2009; 72 (4):317–323

Querin G, D'Ascenzo C, Peterle E et al. Pilot trial of clenbuterol in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology.* 2013;80(23):2095-8.

Querin G, Bertolin C, Da Re E et al. Non-neural phenotype of spinal and bulbar muscular atrophy: results from a large cohort of Italian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(8):810-6.

Querin G, Melacini P, D'Ascenzo C et al. No evidence of cardiomyopathy in spinal and bulbar muscular atrophy. *Acta Neurol Scand.* 2013 Dec;128(6):e30-2.

Rhodes LE, Freeman BK, Auh S et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain.* 2009;132(Pt 12):3242-51.

Rocchi C, Greco V, Urbani A et al. Subclinical autonomic dysfunction in spinobulbar muscular atrophy (Kennedy disease). *Muscle Nerve*. 2011 Nov;44(5):737-40.

Rocchi A, Pennuto M. New routes to therapy for spinal and bulbar muscular atrophy. *J Mol Neurosci* 2013; 50(3):514-23.

Romigi A, Liguori C, Placidi F et al. Sleep disorders in spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease): a controlled polysomnographic and self-reported questionnaires study. *J Neurol*. 2014;261(5):889-93.

Shaw, P. J., Thagesen, H., Tomkins, J et al. (1998). Kennedy's disease: Unusual molecular pathologic and clinical features. *Neurology*; 51(1), 252–255.

Shrader JA, Kats I, Kokkinis A et al. A randomized controlled trial of exercise in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015; 2(7):739-47.

Soraru G, D'Ascenzo C, Polo A, et al. Spinal and bulbar muscular atrophy: skeletal muscle pathology in male patients and heterozygous females. *J Neurol Sci* 2008;264:100–5.

Sorenson EJ, Klein CJ. Elevated creatine kinase and transaminases in asymptomatic SBMA. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007;8(1):62-4.

Soukup GR, Sperfeld AD, Uttner I et al. Frontotemporal cognitive function in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): A controlled neuropsychological study of 20 patients. *J Neurol*. 2009;256(11):1869–75

Sperfeld AD, Karitzky J, Brummer D et al. X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease. *Arch Neurol*. 2002;59(12):1921-6.

Sperfeld AD, Hanemann CO, Ludolph AC, Kassubek J. Laryngospasm: an underdiagnosed symptom of X-linked spinobulbar muscular atrophy. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):753-4

Suzuki K, Katsuno M, Banno H et al. CAG repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in SBMA. *Brain*. 2008 Jan;131(Pt 1):229-39.

Thurtell MJ, Pioro EP, Leigh RJ. Abnormal eye movements in Kennedy disease. *Neurology*. 2009 Apr 28;72(17):1528-30.

Tomik B, Partyka D, Sulek A et al. A phenotypic-genetic study of a group of Polish patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Amyotroph Lateral Scler*, 2006; 7(2):72-9

Udd B, Juvonen V, Hakamies L et al. High prevalence of Kennedy's disease in Western Finland -- is the syndrome underdiagnosed? *Acta Neurol Scand*. 1998;98(2):128-33.

Unrath A, Müller H-P, Riecker A et al. Whole brain-based analysis of regional white matter tract alterations in rare motor neuron diseases by diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp* 2010;31(11):1727–40.

Vandenberghe N, Bouhour F, Petiot P et al. Multiple phenotypic manifestations of X-linked spinobulbar muscular atrophy. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Jan;165(1):31-7.

Watanabe M, Abe K, Aoki M et al. Mitotic and meiotic stability of the CAG repeat in the X-linked spinal and bulbar muscular atrophy gene. *Clin Genet*. 1996 Sep;50(3):133-7.

Weydt P, Sagnelli A, Rosenbohm A et al. Clinical Trials in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy-Past, Present, and Future. *J Mol Neurosci*. 2016;58(3):379-87.

Yamada M, Inaba A, Shiojiri T. X-linked spinal and bulbar muscular atrophy with myasthenic symptoms. *J Neurol Sci*. 1997;146(2):183-5.