

Rapport d'atelier 241

Lieu: Hoofddorp, Pays-Bas

Titre: Vers un laboratoire de recherche européen pour la maladie de Kennedy

Date: 15-17 février 2019

Organisateurs: Dr M. Pennuto (Italie), Prof. L. Greensmith (Royaume-Uni), Dr G. Sorarù (Italie), Dr P.F. Pradat (France).

Participants: A. Baniahmad (Allemagne), M. Basso (Italie), MM Bertolotti (Italie), A. Caricascole (Italie), G. Fabris (Italie), M. Fischbeck (Italie). États-Unis), Dr P. Fratta (Royaume-Uni), Prof. I. Gozes (Israël), Prof. L. Greensmith (Royaume-Uni), Dr B. Malik (Royaume-Uni), Dr E. Meyertholen (États-Unis), Dr D Pareyson (Italie), Prof. M. Pennuto (Italie), Prof. A. Poletti (Italie), le Dr PF Pradat (France), Dr G. Querin (France), Dr C. Rinaldi (Royaume-Uni), Dr G. Ronzitti (France), Dr P. Rusmini (Italie), Dr X. Salvatella (Espagne), Dr G. Soraru (Italie), Prof. J. Vissing (Danemark), Dr L. Zampedri (Royaume-Uni)

Vingt-quatre chercheurs travaillant dans des universités, des hôpitaux et l'industrie et provenant de huit pays différents (Danemark, France, Allemagne, Israël, Italie, Espagne, Royaume-Uni, États-Unis) ainsi que trois représentants de patients (dont un représentant des États-Unis, Kennedy's Disease Association) se sont réunis aux Pays-Bas le week-end du 15-17 février 2019. Ils ont discuté des derniers développements en recherche et ont partagé les données cliniques les plus récentes sur l'atrophie musculaire bulbo-spinale (SBMA pour « spinal and bulbar muscular atrophie»). L'atelier était dirigé par Maria Pennuto, Gianni Sorarù, Linda Greensmith et Pierre-François Pradat.

Contexte et objectifs de l'atelier

La SBMA, également dénommée maladie de Kennedy, est une maladie neuromusculaire rare, apparaissant à l'âge adulte, provoquée par une mutation du gène codant pour la protéine qui se lie à l'androgène, une hormone masculine. Cette protéine s'appelle le récepteur aux androgènes (RA). La mutation est présente sur le chromosome X et, parce que ses effets dépendent de la présence de l'hormone androgène, la maladie ne concerne que les hommes. Cependant, les femmes peuvent être porteuses de la mutation et si elles présentent des symptômes, ceux-ci ont tendance à être légers.

Dans la SBMA, le RA, qui joue un rôle essentiel dans les effets de l'androgène, est modifié en raison d'une mutation génétique. Il existe alors une fatigue musculaire, une faiblesse et une atrophie des muscles des membres, ainsi que des problèmes d'élocution, de mastication et de déglutition. Des contractions musculaires ou des crampes musculaires peuvent également se manifester.

Ces dernières années, nous avons considérablement amélioré notre compréhension des mécanismes pathologiques de la maladie, la reconnaissance des diverses manifestations cliniques de la SBMA et le développement d'outils d'évaluation clinique indispensables à la

réalisation d'essais thérapeutiques. Le but de cet atelier était de réunir des cliniciens et des chercheurs fondamentaux de premier plan travaillant dans le domaine de la SBMA, afin de discuter de la compréhension actuelle des mécanismes de la maladie ainsi que de partager et mettre à jour les derniers développements en matière d'évaluation clinique visant à développer et tester des traitements ralentissant la progression de la maladie.

Recherche préclinique

Nouveaux tissus cibles dans la SBMA

Bien que classiquement considérée comme une maladie du motoneurone, des études récentes dans des modèles animaux suggèrent fortement que, outre les motoneurons, d'autres tissus sont également affectés. En effet, la SBMA est maintenant considérée comme une maladie neuromusculaire et non comme une maladie pure du motoneurone, car le muscle squelettique apparaît comme un site primaire et précoce de la pathologie. Les chercheurs ont présenté des résultats qui indiquent que le muscle squelettique constitue une cible appropriée pour une intervention thérapeutique, car il est affecté très tôt dans la maladie et plus accessible au traitement que les neurones moteurs situés dans le système nerveux central. La SBMA est donc bien une maladie multisystémique et il est nécessaire de mieux comprendre les modifications liées à la maladie des tissus non neuronaux. De futures études seront donc centrées sur la compréhension, dans les différents tissus périphériques, à la fois des fonctions spécifiques du RA et des mécanismes de toxicité de sa forme mutée.

Nouvelles cibles thérapeutiques pour le SBMA

L'approche thérapeutique optimale pour traiter le SBMA reste incertaine. Avec les récents développements en thérapie génique, une approche possible est de réduire l'expression du RA. Cependant, il n'est pas du tout certain qu'il s'agisse de la meilleure stratégie pour traiter la maladie. Bien que cette approche puisse réduire les effets toxiques du RA mutant (effets de gain de fonction), elle réduira également les effets protecteurs et positifs exercés par le RA (effets de perte de fonction), par exemple sur le muscle. La modulation de l'activité du RA en ciblant sa synthèse, sa structure, les modifications post-traductionnelles et la dégradation du RA mutant constitue une approche prometteuse pour la maladie.

Création d'une biobanque

Pour accroître l'impact de la recherche sur la SBMA, les chercheurs participant à l'atelier ont proposé qu'une biobanque européenne de tissus provenant de modèles animaux ainsi que de patients SBMA soit créée et mise à la disposition de la communauté scientifique travaillant sur la SBMA. En outre, les participants ont convenu que les ressources générées par chacun des laboratoires (par exemple, les plasmides ou les lignées cellulaires) devraient être partagées avec d'autres centres de recherche faisant partie du réseau SBMA. Les chercheurs pensent que rendre les ressources rapidement accessibles permettrait des progrès plus rapides et plus efficaces dans la recherche sur le SBMA. Toutefois, pour établir les biobanques de tissus d'animaux et de patients, il est clair qu'il faudra rechercher un financement approprié auprès des organismes de financement européens.

Recherche clinique

Identification de biomarqueurs pertinents

D'un point de vue clinique, les participants ont reconnu la nécessité de disposer rapidement de

biomarqueurs qui soient précis et fiables afin de permettre la stratification des patients et l'évaluation de la progression de la maladie, deux éléments essentiels pour l'efficacité des essais cliniques. Au cours des dernières années, des outils cliniques permettant de mesurer la gravité et le taux de progression de la maladie ont été appliqués chez des patients atteints de SBMA. Parmi les mesures de la gravité de la maladie les plus utilisées, citons une échelle fonctionnelle spécifique à la SBMA (SBMAFRS), le test de marche de 6 minutes, l'échelle AMAT et l'évaluation quantitative de la force musculaire. Cependant, ces outils cliniques ont une sensibilité et une fiabilité variables pour détecter des changements sur une courte période dans une maladie avec une progression relativement lente. Le 6MWT et éventuellement la force de préhension pourraient être les outils actuellement les plus efficaces et les plus facilement réalisables, et en cela susceptibles de constituer des mesures fiables dans les essais thérapeutiques futur.

Des outils plus sensibles tels que l'IRM musculaire ont récemment développés et il s'avère que l'IRM est une mesure efficace et sensible à la fois dans la description des types d'atteinte musculaires et dans la détection de changements longitudinaux de la gravité de la maladie. Ces résultats suggèrent que l'IRM pourrait être un paramètre utile dans les essais thérapeutiques, seule ou en combinaison avec des paramètres cliniques.

Création d'un registre international SBMA

L'expérience du registre national italien SBMA a été présentée. Tous les participants se sont accordés sur l'importance de la mise en place d'un registre international qui rassemble des données cliniques et des échantillons de tissus. Un tel registre constituerait une ressource inestimable pour la communauté des chercheurs travaillant sur la SBMA, en améliorant nos connaissances sur l'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie, en aidant à identifier de nouveaux biomarqueurs et en facilitant le recrutement précoce de patients dans les essais cliniques. Tous les participants de l'atelier étaient d'accord sur l'intérêt de partager la même plate-forme ou de façon plus générale du même modèle et du même jeu de données que le registre italien. L'importance d'une collaboration étroite entre associations de patients, cliniciens et scientifiques fondamentaux a été soulignée, notamment le rôle des associations de patients pour diffuser à la communauté des patients SBMA les informations sur les efforts scientifiques internationaux. Un représentant de l'association américaine de patients (Kennedy's Disease Association - KDA) était présent lors de la réunion, apportant son support aux relations et les échanges entre patients et chercheurs du monde entier. Les représentants des patients ont souligné l'importance de l'interaction entre les patients et la communauté scientifique, reposant notamment sur la communication via Internet et les médias sociaux.

Prochaines étapes

Afin d'accroître les collaborations scientifiques et cliniques entre les groupes travaillant dans différents pays, il a été convenu que la première conférence internationale sur la SBMA serait organisée au printemps 2020. Les chercheurs et les cliniciens ont souligné qu'il était nécessaire que les associations de patients participent à l'organisation de cette réunion, ceci afin de

renforcer la communication des progrès scientifiques et cliniques aux patients et aux familles et de leur donner la possibilité de collaborer directement au processus de recherche.

Un rapport complet sera publié dans Neuromuscular Disorders (pdf)