

Conséquences endocriniennes et osseuses du syndrome de résistance partielle aux androgènes dans la maladie de Kennedy

N. Jumentier (Dr)¹, C. Jublanc (Dr)¹, G. Dubourg Gory (Dr)², F. Salachas (Dr)³, C. Roux (Dr)⁴, E. Bruckert (Pr)¹

¹ Service d'Endocrinologie La Pitié Salpêtrière, Paris, France; ² Service de Rhumatologie La Pitié Salpêtrière, Paris, France; ³ Service de Neurologie La Pitié Salpêtrière, Paris, France; ⁴ Service de Rhumatologie Cochin, Paris, FRANCE

INTRODUCTION:

- La maladie de Kennedy est une maladie récessive génétique liée à l'X, due à une mutation du gène du récepteur des androgènes, situé sur le bras long du chromosome X en q11-12. C'est la répétition anormalement élevée d'une séquence répétée de 3 bases (CAG) au niveau de ce gène qui donne la maladie. La répétition excessive du triplet CAG conduit à l'augmentation de synthèse de la glutamine dans le domaine NH2 terminal du récepteur aux androgènes. La polyglutamine modifie la forme et la fonction du récepteur : le récepteur anormal s'accumule dans les motoneurones de la moelle épinière et du bulbe rachidien; et sa perte de fonction réceptrice le rend insensible aux androgènes.
- C'est une maladie rare : prévalence estimée à un homme sur 150000 soit 200 cas vivants en France, incidence 5 à 8 cas par an.
- Elle atteint l'homme à l'âge adulte (souvent entre 20 et 40 ans). Elle associe une atteinte neurologique (phénotype très variable avec fatigabilité musculaire, faiblesse musculaire, amyotrophie, crampes, fasciculations, troubles de la marche, sédentarité, atteinte des muscles respiratoire et ORL) et une atteinte endocrinienne (gynécomastie, troubles de l'érection, dépilation, diminution du volume testiculaire, infertilité = hypogonadisme).
- Il n'y a malheureusement aucun traitement spécifique. L'androtardyl semble aggraver les troubles neurologiques et n'est donc pas prescrit
- L'hypogonadisme et la sédentarité sont des facteurs de risque classiques d'ostéoporose. Il nous a donc semblé intéressant d'étudier la densité minérale osseuse dans un groupe de patients atteints de la maladie de Kennedy et de voir quel pouvait être le lien avec leurs caractéristiques sur le plan endocrinien.

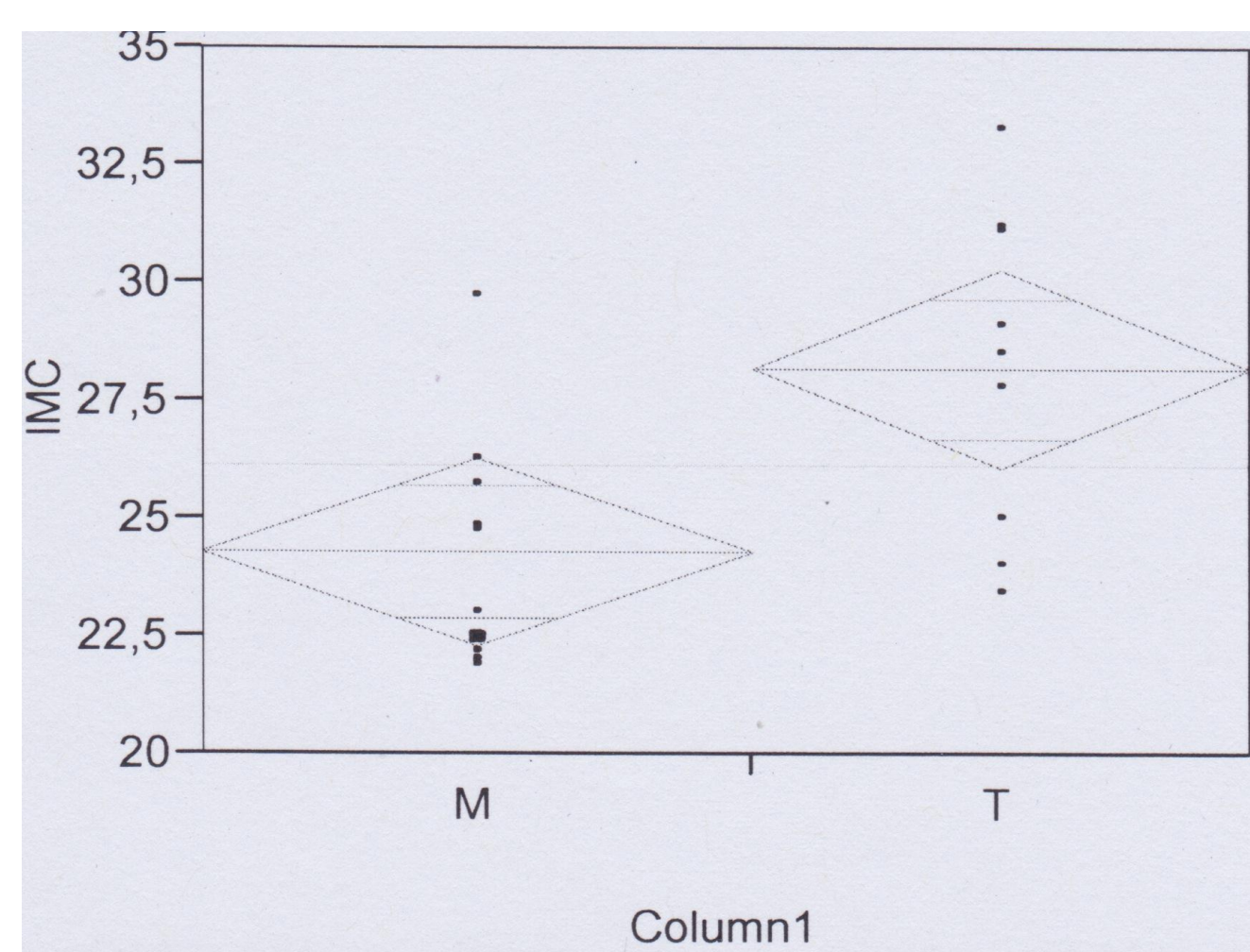
PATIENTS ET METHODES:

- Population malade : Etude prospective descriptive. Entre 2000 et 2013, 19 patients ont été sélectionnés (maladie de Kennedy confirmée génétiquement). 9 patients ont été exclus (2 décédés, un injoignable, un vivant à l'étranger, 3 refus, un ayant eu une ostéodensitométrie récente sur un modèle différent du Lunar Prodigy et un patient ayant reçu un traitement par corticoïdes). L'étude concerne ainsi 10 patients qui ont été hospitalisés une journée en Rhumatologie.
- Population témoin : Données rétrospectives. Entre 2000 et 2013, 9 hommes ont été sélectionnés : ils sont atteints d'un hypogonadisme hypogonadotrope acquis après la puberté, et ont eu une ostéodensitométrie sur le même modèle que notre population malade. Ils n'ont pas d'autre cause d'ostéoporose.
- Les ostéodensitométries ont été réalisées à La Pitié sur un modèle lunar prodigy. Les bilan hormonaux ont été réalisés à La Pitié dans le même laboratoire

RESULTATS:

1- Comparaison de l'âge et de l'IMC de nos 2 populations

- Pas de différence significative sur l'âge : 62,6 ans (malades) vs 55 ans (témoins), p = 0,15
- La population témoin est en surpoids alors que la population malade a un IMC en moyenne normal (24,26 (malades) vs 28,15 (témoins), p = 0,01)



2- Résultats du bilan hormonal de nos malades Kennedy

P	Estrone pg/mL (10-60)	Estradiol pg/mL (<43)	TT ng/mL (1,9-7,4)	TB ng/mL (1-3,2)	SHBG nmol/L (19,3-76,4)	LH mUI/mL (1,7-8,6)	FSH mUI/mL (1,5-12,4)	AMH ng/mL	IB pg/mL (25-325)	Test au LHRH : Réponse explosive
1	ND	50	9,6	1,96	111,9	7,8	13,3	3,1	129	Oui
2	83	48	5,4	2,4	37,9	7,4	3,1	5,9	109	Oui
3	52	33	7,9	2,5	73,2	6,1	10,5	6,6	89	Oui
4	73	29	2	1,1	20,5	4,1	7,6	5	44	Oui
5	36	23	3,6	1,4	39,7	4,1	9,9	3,9	52	Oui
6	64	39	8	2,9	55,5	8	3,2	33	181	Oui
7	74	32	4,1	1,2	54,2	5,4	20,4	1,3	17	Oui
8	110	67	5,2	2,4	35,2	10,5	8,2	5,9	44	Oui
9	54	57	4,5	1,9	41,1	8,8	9,5	9,6	64	Non
10	66	52	6,7	2,5	52,1	9,8	22,2	1,4	12	Oui
Moy	68(+/-21)	43(+/-14)	5,7(+/-2,3)	2(+/-0,6)	52,1(+/-25,4)	7,2(+/-2,2)	10,8(+/-6,4)	7,6(+/-9)	74,1(+/-53)	

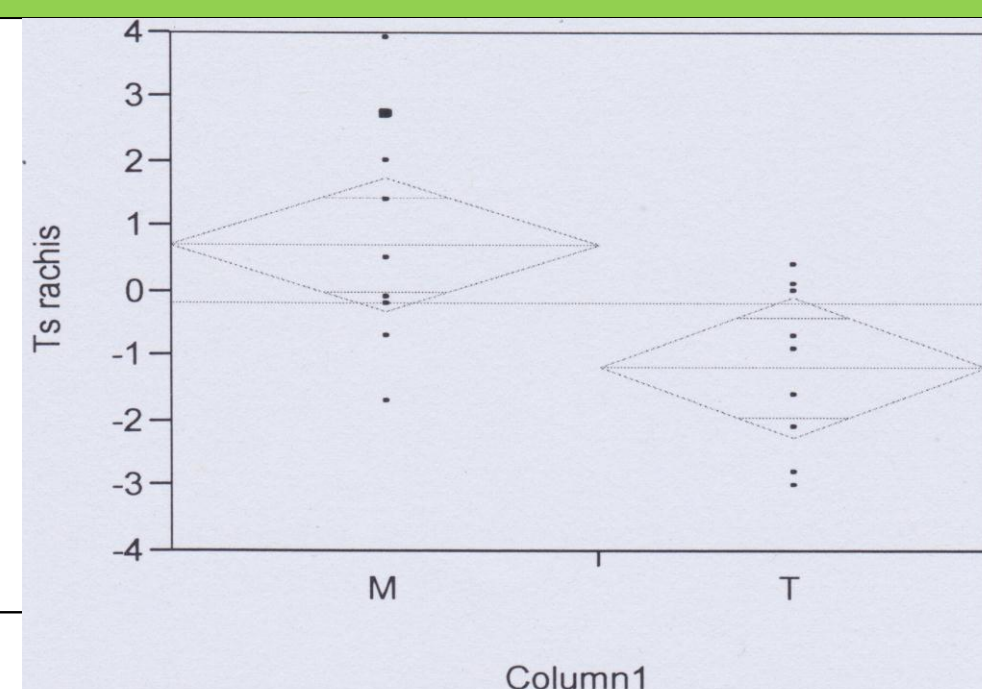
Résultats en rouge = résultats anormaux.

3- Comparaison des valeurs d'ostéodensitométrie de nos 2 populations

P	Rachis Ts / Zs	Col fémoral Ts / Zs	Fémur Ts / Zs
1	+0,5DS / +1,5DS	-0,4DS / +1,1DS	-0,3DS / +0,9DS
2	+2,7DS / +2,4DS	+1,7DS / +2DS	+1,3DS / +1,5DS
3	+3,9DS / +4DS	+1,4DS / +2,5DS	+1,9DS / +2,7DS
4	-1,7DS / -2DS	-1,3DS / -0,5DS	-1,8DS / -1,3DS
5	-0,7DS / -0,5DS	-1,7DS / -0,7DS	-1,2DS / -0,5DS
6	+2DS / +2,3DS	-1DS / +0,1DS	-0,9DS / -0,1DS
7	+1,4DS / +2DS	-0,9DS / +0,7DS	+0,2DS / +1,4DS
8	-0,2DS / +0,4DS	-1,6DS / -0,2DS	-0,7DS / +0,4DS
9	-0,1DS / -0,3DS	+1,3DS / +2DS	-0,4DS / +0,0
10	-0,7DS / -0,2DS	-1,3DS / +0,1DS	-0,6DS / +0,5DS
Moy	+0,71DS (+/-1,75)	-0,25DS (+/-1,12)	-0,38DS (+/-1,33)

Résultats en orange = ostéopénie

- Différence significative au niveau du rachis de Tscore (+0,71DS (malades) vs -1,18DS (témoins), p = 0,01)
- Pas de différence significative de Tscore au niveau du fémur (-0,25DS (malades) vs -0,79DS (témoins), p = 0,29), ni du col du fémur (-0,38DS (malades) vs -1,04DS (témoins), p = 0,20)
- Après ajustement sur l'IMC, il n'y a pas de différence significative pour les Tscore de chaque site : pour le rachis, p = 0,20, pour le fémur, p = 0,08, pour le col du fémur, p = 0,63
- Mais comparaison sur des petits groupes de patients



P	Rachis Ts / Zs	Col fémoral Ts / Zs	Fémur Ts / Zs
1	-0,9DS / -1,3DS	-0,1DS / +0,1DS	-0,7DS / -0,3DS
2	+0,4DS / -0,3DS	+0,9DS / +0,8DS	-0,3DS / -0,3DS
3	+0,0DS / +0,1DS	-0,4DS / -0,1DS	-0,3DS / +0,0DS
4	-1,6DS / -2,1DS	-1DS / -0,8DS	-1,3DS / -0,8DS
5	-2,1DS / -1,8DS	-1,2DS / -0,4DS	-1,1DS / -0,1DS
6	+0,1DS / +0,7DS	-0,2DS / +0,8DS	+0,0DS / +1,4DS
7	-0,7DS / -1,6DS	-0,7DS / -0,3DS	-1,5DS / -1,1DS
8	-3DS / -2,3DS	-2,5DS / -1,5DS	-1,9DS / -0,6DS
9	-2,8DS / -3,1DS	-1,9DS / -1,8DS	-2,3DS / -2,1DS
Moy	-1,18DS (+/-1,26)	-0,79DS (+/-1,01)	-1,04DS (+/-0,78)

Résultats en bleu = ostéoporose. Résultats en orange = ostéopénie

CONCLUSION :

Dans notre population de malades atteints de Kennedy, il n'a pas été retrouvé d'ostéoporose alors que ces patients ont un hypogonadisme chronique et sont sédentaires. Ce résultat est important chez ces patients potentiellement à risque de chute du fait de leur maladie neurologique pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement spécifique. La principale anomalie hormonale retrouvée est une élévation du taux plasmatique d'estradiol et d'estrone.

Ces résultats suggèrent un rôle protecteur des estrogènes sur la minéralisation osseuse chez l'homme. Aucune étude n'avait jusqu'à présent évalué l'atteinte osseuse dans ce modèle de résistance partielle aux androgènes.

BIBLIOGRAPHIE :

- Encyclopédie Orphanet Grand Public [En ligne]. La maladie de Kennedy [Octobre 2010]. <http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/kennedy-FRfrPub169v01.pdf>
- N. Vanderberghe, F. Bouhour, P. Petiot, et al. Multiple phenotypic manifestations of X-linked spinobulbar muscular atrophy, revue neurologique, 2009, 165: 31-37
- S. Dejager, H. Bry-Gaillard, E. Bruckert, 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): 3893-3901
- Goldenberg JN., Bradley WG., Testosterone therapy and the pathogenesis of Kennedy's disease (X-linked bulbospinal muscular atrophy), J. Neurol. Sci., 1996, 135(2) : 158-61
- Briot K., Cortet B., Trémollières F., Sutter B., Thomas T., Roux C., Audran M., Male osteoporosis : Diagnosis and fracture risk evaluation, Revue du Rhumatisme, 2009, 76 : 216-221
- Bart L., Khosla S., Androgens and Bone, Steroids, 2009, 74(3): 296-305
- Khosla S., Melton LJ., Atkinson EJ., et al. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83: 2266-74
- Francis RM, The effects of testosterone on osteoporosis in men, Clin Endocrinol (Oxf), 1999, 50(4): 411-4
- Christian A., Androgens and Bone Metabolism, revue du rhumatisme, 2005, 72 : 383-387
- El Maghraoui A., Ouzzif Z., Mounach A., et al. The relationship between sex steroids, bone turnover and vertebral fracture prevalence in asymptomatic men, Bone, 2011, 49(4): 853-7
- Erin S. Leblanc, Carrie M. Nielson, Lynn M. Marshall, et al. The effects of serum Testosterone, Estradiol, and Sex Hormone Binding Globulin Levels on Fracture Risk in Older Men, J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(9): 3337-3346
- S. Khosla, L. Joseph Melton, L. Riggs, Estrogen and the Male Skeleton, J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(4): 1443-1450
- Claes Ohlsson and Liesbeth Vandenput, The role of estrogens for male bone health, Review European Journal of Endocrinology, 2009, 160: 883-889
- D. Vanderschueren, L. Vandenput, S. Boonen, et al. Androgens and Bone, Endocrine Review, 2003, 25(3): 389-425