

Séance dédiée aux neuropathies amyloïdes héréditaires

PRÉSENTATION

Jean-Marc LÉGER *

En premier lieu, je souhaiterais en mon nom propre et au nom des orateurs, remercier l'Académie nationale de médecine et le rédacteur en chef du *Bulletin*, le Professeur Jean Cambier, pour nous avoir donné l'opportunité d'organiser cette séance de l'Académie dédiée aux neuropathies amyloïdes héréditaires.

Pourquoi ce choix ?

Lorsque l'on décide de « revisiter » comme le disent nos collègues nord-américains, une maladie, il peut y avoir de nombreuses raisons : il peut s'agir de progrès dans la compréhension, d'avancées dans le diagnostic, ou encore de progrès décisifs dans la thérapeutique.

Les neuropathies amyloïdes héréditaires répondent à ces trois exigences :

Dans les années où j'ai appris mon métier à la Salpêtrière, l'affaire paraissait simple, et dans le même temps sans grand espoir pour les patients : suivant la description *princeps* de Andrade en 1952, un homme jeune, Portugais, consultait pour une polyneuropathie sensitive puis motrice d'évolution rapide. La présence de douleurs neuropathiques et de signes dysautonomiques, l'association éventuelle à un syndrome du canal carpien, orientaient rapidement vers une polyneuropathie prédominant sur les petites fibres. Une fois écarté un diabète, la mise en évidence d'antécédents familiaux et parfois d'une atteinte cardiaque, faisait pratiquer une biopsie neuro-musculaire qui objectivait les dépôts amyloïdes. Le décès était la règle en moins de dix ans.

Depuis cette époque pas si lointaine, le spectre de la maladie a complètement changé. Quelques exemples de ces changements, pour introduire les présentations qui vont suivre :

— il s'agit d'une maladie autosomique dominante liée à des mutations dans trois gènes : la thansthyrétine, l'apolipoprotéine A1 et la gésoline ;

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine ;
e-mail : jean-marc.leger@psl.aphp.fr

- la neuropathie amyloïde familiale à la transthyrétine (TTR) est de très loin la plus fréquente et est présente dans le monde entier ;
- la mutation majeure Val 30 Met est fréquente dans des zones endémiques, le Portugal bien sûr, mais aussi la Suède, le Japon et le Brésil ;
- en France, on observe une très forte hétérogénéité des mutations, et de nouvelles mutations sont régulièrement rapportées ;
- il existe aujourd’hui plus de cent variations de séquence du gène TTR, même si quatre-vingt d’entre elles sont décrites comme amyloïdes, et c’est le sujet que va développer Marc Delpech ;
- le diagnostic repose aujourd’hui sur la mise en évidence de la mutation dans les laboratoires de génétique, mais la biopsie neuro-musculaire a gardé ses indications comme nous l’expliquera Jean-Michel Vallat ;
- le traitement a été profondément modifié par la transplantation hépatique et l’apparition de molécules originales, comme nous le détaillera David Adams ;
- enfin, il y a de très nombreuses variétés phénotypiques qui rendent le diagnostic difficile en particulier dans les formes sporadiques.

Pour simplifier, je dirais que ce diagnostic est maintenant le premier à être évoqué dans notre centre maladies neuromusculaires rares, devant une neuropathie d’aggravation rapide, même si elle se présente de façon très atypique comme une mononeuropathie multiple ou une polyradiculonévrite chronique, chez un patient âgé de plus de cinquante ans et même plus de soixante-dix ans, avant celui de vascularite qui représentait il y a quelques années la cause majeure des neuropathies graves dans ces tranches d’âge.

Ce diagnostic est devenu d’autant plus prioritaire que l’on peut apporter des solutions thérapeutiques, et en particulier la transplantation hépatique qui a d’autant plus de chances d’être efficace que la maladie est peu évoluée, avant l’apparition de la dysautonomie.

Je tiens à remercier les orateurs qui ont accepté de développer les différents aspects de cette maladie, à bien des titres exemplaire de la coopération nécessaire entre chercheurs et cliniciens impliqués dans la prise en charge des neuropathies rares.