

## COMMUNICATION

### Neuropathies amyloïdes héréditaires : aspects thérapeutiques

MOTS-CLÉS : NEUROPATHIES AMYLOÏDES FAMILIALES. TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

#### *Familial amyloid polyneuropathies: therapeutic issues*

KEY-WORDS (Index medicus) : AMYLOID NEUROPATHIES, FAMILIAL. LIVER TRANSPLANTATION

**David Adams déclare avoir reçu des honoraires de Pfizer pour participation à des symposiums et des honoraires d'Alnylam et d'ISIS en tant que consultant. Marie Théaudin déclare avoir reçu des honoraires de Pfizer pour participation à un symposium. Cécile Cauquil déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

David ADAMS \*, Cécile CAUQUIL \*, Marie THÉAUDIN \*

#### RÉSUMÉ

*Le traitement des neuropathies amyloïdes héréditaires (NAH) à transthyréline (TTR) justifie une prise en charge pluridisciplinaire, en premier lieu neurologique et cardiologique. Il comprend des traitements spécifiques, pour bloquer l'amyloïdogénèse systémique, des traitements symptomatiques des manifestations neuropathiques et des traitements ciblés des organes touchés par l'amylose (cœur, yeux, reins). Le traitement spécifique de référence des NAH-TTR met30 est la transplantation hépatique (TH) qui permet de supprimer la principale source de TTR mutée, de stopper la progression de la neuropathie dans 70 % des cas à long terme et de doubler la médiane de survie. En cas d'insuffisance rénale ou cardiaque sévère, une double transplantation rein-foie ou cœur-foie peut se discuter. Le tafamidis (Vyndaqel® ; Pfizer) est un médicament stabilisateur du tétramère de TTR qui a montré dans des stades très précoces de NAH-TTR met30 des capacités à ralentir à court terme la progression de la neuropathie périphérique. Il est à proposer au stade I de la maladie (marche sans aide). Des médicaments de fond issus des biotechnologies sont à l'étude pour bloquer la production hépatique de TTR mutée et sauvage, délétère dans les formes tardives de NAH (> 50 ans) (ARN interférents, Oligonucléotides AntiSens) voire pour déterger les dépôts amyloïdes (anticorps monoclonaux anti-SAP). Ils devraient s'adresser, dans le cadre d'essais cliniques, et en cas d'échec ou de non indication du Vyndaqel® (stade II), en priorité aux patients les moins bons répondeurs à la TH, c'est-à-dire ceux ayant une forme tardive de NAH ou une mutation non met30. Le bilan et la surveillance cardiaque sont*

\* Neurologie, CHU Bicêtre, Centre de Référence des Neuropathies Amyloïdes Familiales, NNERF, 78 rue du Général Leclerc — 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex, e-mail : david.adams@bct.aphp.fr

Tirés à part : Professeur David ADAMS, même adresse

Article reçu le 7 septembre 2012 et accepté le 15 octobre 2012

*fondamentaux car l'atteinte cardiaque est constante et responsable d'une part importante de mortalité. Le conseil génétique est très important. Il permet le dépistage familial, voire prénatal, des porteurs de mutation du gène de la transthyrétine, ce qui permet d'instaurer un suivi régulier des porteurs asymptomatiques de la mutation par des examens appropriés, afin de détecter le plus précocement possible le début de la maladie et débiter un traitement de fond.*

## SUMMARY

*Patients with familial amyloid polyneuropathies (FAP) require multidisciplinary neurologic and cardiologic management, including specific treatments to control the progression of systemic amyloidogenesis, symptomatic treatment of peripheral and autonomic neuropathies, and management of severe organ involvement (heart, eyes, kidneys). The first-line specific treatment of choice for met30 TTR-FAP is liver transplantation (LT) which suppresses the main source of mutant TTR, halts the progression of neuropathy in 70 % of cases, and doubles the median survival time. Dual kidney—liver or heart—liver transplantation may be appropriate for patients with severe renal or cardiac failure. Tafamidis (Vyndaqel®, Pfizer), a novel stabilizer of tetrameric TTR, has shown short-term effectiveness in slowing the progression of peripheral neuropathy in very early stages of met30 TTR-FAP. This drug should thus be proposed for stage 1 symptomatic polyneuropathy. Other innovative medicines (RNA interference, antisense oligonucleotides) have been developed to block hepatic production of both mutant and wildtype TTR (noxious in late-onset forms of NAH after age 50 years), and to remove amyloid deposits (monoclonal anti-SAP). Clinical trials should first include patients with late-onset FAP or non-met30 TTR-FAP, who are less responsive to LT, and patients in whom Vyndaqel® is ineffective or inappropriate. Initial and periodic cardiac assessment is necessary, as cardiac impairment is inevitable and largely responsible for mortality. Symptomatic treatment is crucial to improve these patients' quality of life. Familial screening for carriers of the TTR gene mutation and regular clinical examination are essential to detect disease onset and to start specific therapy in a timely manner.*

## INTRODUCTION

L'histoire naturelle des neuropathies amyloïdes héréditaires (NAH) est parfaitement connue. Elle a été rapportée initialement chez les patients d'origine portugaise, dans une forme à début classiquement précoce (< 50 ans) [1]. Plus récemment, des formes à début tardif ont été décrites (≥ 50 ans) [2] caractérisées par un tableau de polyneuropathie périphérique avec atteinte de toutes les fibres et rare dysautonomie et l'absence d'antécédents familiaux dans 50 % des cas. L'étude d'une cohorte de quatre cent quatre-vingt-trois patients portugais suivis au centre de Paramyloidose San Antonio à Porto [1] a permis de décrire une évolution en trois stades :

- le stade I de durée moyenne de 5,6 ans, au cours duquel la maladie est limitée aux membres inférieurs et le patient continue à marcher sans aucune aide ;
- au stade II, les signes moteurs progressent aux membres inférieurs avec un steppage et une amyotrophie distale et une faiblesse et amyotrophie des mains. Le patient est alors handicapé mais peut encore se déplacer avec une aide. Ce stade dure en moyenne 4,8 ans ;

- le stade III, au cours duquel le patient devient alité ou confiné au fauteuil roulant, dure 3,3 ans aboutissant au décès par cachexie ou des infections secondaires.

Plus récemment, l'évolution des formes tardives de NAH met30 a été décrite au Japon, montrant une plus grande sévérité sur le plan fonctionnel, une progression plus rapide de la neuropathie sensitivomotrice et une survie beaucoup plus courte [2].

Le traitement des NAH, affection polyhandicapante et mortelle, est complexe et multidisciplinaire et a justifié la mise en place d'un centre de référence national des NAH [3]. Il comporte un traitement de fond visant à supprimer la production de substance amyloïde, et des traitements symptomatiques des manifestations secondaires à la neuropathie sensitivomotrice et végétative, et aux atteintes viscérales associées (cardiaques) ainsi que le traitement des défaillances et insuffisances viscérales terminales cardiaque et/ou rénale associées. Ces traitements sont pharmacologiques ou non pharmacologiques.

### **TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES**

La place des traitements symptomatiques est majeure chez les patients avec NAH pour permettre de garantir la meilleure qualité de vie. Ils comportent des traitements de la neuropathie périphérique sensitivomotrice : médicaments anti-douleurs, mesures de prévention et de soin des troubles trophiques, physiothérapie et recours si nécessaire au podorthésiste, correction des manifestations végétatives (digestives (diarrhée, gastroparésie), urinaire, sexuelle, hypotension orthostatique), traitement des troubles ophtalmologiques associés (glaucome, opacités vitréennes) et cardiaques éventuels [3].

### **TRAITEMENTS DES ATTEINTES VISCÉRALES ASSOCIÉES**

Le traitement de l'atteinte cardiaque dépend de son type et de son degré qui doit donc être évalué dès que le diagnostic est affirmé. L'évaluation de la fonction cardiaque doit être systématique chez les patients avec NAH car elle est le plus souvent infraclinique ; elle nécessite un bilan en centre cardiologique spécialisé. Les troubles de la conduction, fréquents et évolutifs, doivent être recherchés par l'ECG, le Holter, voire par l'exploration électrophysiologique endocavitaire [4]. Le dépistage de troubles de la conduction justifie dans bon nombre de cas l'implantation d'un stimulateur cardiaque à titre préventif [5]. L'évaluation de la fonction cardiaque et le retentissement de l'infiltration amyloïde myocardique sur le fonction ventriculaire est très importante ; en effet une atteinte cardiaque évoluée peut constituer une contre-indication à la transplantation hépatique ou faire discuter une double transplantation cardio-hépatique. Dans les atteintes rénales sévères liées à l'amylose, il peut être nécessaire de proposer des séances d'hémodialyse voire une transplantation rénale.

## TRAITEMENTS ANTI-AMYLOÏDE (Tableau)

### L'apport de la transplantation hépatique : vingt ans de recul

La transplantation hépatique (TH) a été proposée il y a vingt ans pour supprimer la principale source de synthèse du variant de transthyrétine (TTR) amyloïdogène pour réduire la formation d'amylose et stopper la progression de la maladie [6, 7]. Plus de deux mille patients avec NAH ont été greffés dans le monde [8], la moitié au Portugal et deux cents au Centre Hépatobiliaire du CHU P. Brousse. Les effets de la TH sur la maladie dépendent de la mutation, de l'âge du patient et du stade de la maladie auquel elle est réalisée.

TABLEAU 1. — Données actuelles sur l'efficacité des traitements de fond des neuropathies amyloïdes héréditaires.

	<b>Transplantation Hépatique [8]</b>	<b>Tafamidis (Vyndaqel®) [21]</b>
Recul Maximum	20 ans	3 ans
Nombre de patients traités	2000	~130
Stade des patients	I ou II	I précoce
Biologie	Réduction de 98 % TTR mutée sérique	Stabilisation de TTR sérique
Histopathologie	Réduction de perte axonale	Non disponibles
Electroneuromyogramme	Stabilité à 4 ans	Ralentit la progression
Neuropathie	Stabilité dans 70-84 % selon stade	Ralentit la progression 60 % vs 38 % (NIS-LL) placebo
Survie	Double la survie des TTR Met30 jeune 100 % à 10 ans vs 56.1 % [13]	Absence de recul
Morbidité	Chirurgie Immunosuppresseurs	Infections urinaires Diarrhée
Mortalité	≥10 % 1 <sup>re</sup> année	Absence

Effets sur la neuropathie : les premiers résultats observés ont été d'ordre biologique avec la réduction majeure (98 %) de la TTR mutée circulante dans la semaine suivant la TH [6, 9]. Par la suite, ont été constatés les effets sur la neuropathie avec un arrêt de la progression de la neuropathie clinique et électrophysiologique chez 70 % des patients à moyen terme. Ceci a été clairement établi pour les NAH TTRMet30 (avec substitution de l'acide aminé valine en méthionine 30), que l'on s'intéresse à

des critères cliniques (testing moteur et sensitif, scores cliniques fonctionnels) ou des critères neurophysiologiques (scores EMG), ou encore histopathologiques (réduction majeure de la perte axonale) [9].

Ces résultats ont été en partie confirmés lors du suivi à long terme [10, 11]. La TH ne permet toutefois pas de récupération fonctionnelle ou clinique [9,10]. Il n'y a aucune amélioration franche des troubles dysautonomiques : hypotension orthostatique, troubles digestifs, troubles génitosphinctériens.

Lors du suivi à long terme de la cohorte de deux cents patients transplantés au Centre Hépatobiliaire du CHU Brousse, il a été constaté une détérioration de la marche dans un tiers des cas. Près de 20 % des patients ont nécessité une aide à la marche après TH (délai médian : 11 ans). Les facteurs de risque indépendants pour le recours à une canne étaient un amaigrissement majeur, des difficultés préalables à la marche et un âge tardif au moment de TH [3]. Cette aggravation semble s'expliquer par l'accumulation de TTR sauvage dans le nerf après la TH [12]. Pour les NAH TTR non met30, le succès de la TH est plus rare. Il y a d'autant plus de bénéfices de la TH que la neuropathie est à un stade précoce, avant l'apparition de troubles de la marche nécessitant une canne.

Effets sur la survie : La TH permet de doubler la médiane de survie des NAH TTR-met30 pour les formes précoces (de moins de cinquante ans) [11] ; il n'y a pas de bénéfice démontré à ce jour en terme de survie pour les NAH non met 30. Le taux de survie à cinq ans des patients avec NAH après TH est de 82 % chez les TTR met30 contre 59 % chez les TTR non-met30 d'après le registre mondial des NAH greffés [8]. Les facteurs de risque indépendants de mortalité post-TH pour notre centre (deux cents patients transplantés) sont une dysautonomie sévère, un âge de début tardif (> 50 ans), une mutation non met30 (résultats non publiés). Le suivi à long terme des NAH TTRMet30 à début précoce et transplantés à un stade débutant de leur maladie montre un taux de survie à dix ans de 100 % pour les transplantés contre 56.1 % chez les non transplantés [13].

Effets sur les atteintes viscérales et oculaire : les effets de la TH sur l'atteinte cardiaque semblent dépendre du type de cardiopathie initiale et du génotype : formes à début précoce (< 50 ans) ou tardives, variant TTR met30 ou non. La progression de l'atteinte cardiaque est possible après TH, celle-ci est marquée par :

- un épaissement myocardique progressif sur les échographies post-greffe dans les formes TTRMet30 tardives en Suède, expliquant que le développement d'une insuffisance cardiaque congestive reste possible après TH [14] ;
- l'apparition de troubles de la conduction, nécessitant l'implantation de pacemaker dans 8 % [10] à 20 % des cas après TH [3].

La progression de l'atteinte cardiaque après TH est due à l'accumulation de TTR sauvage (non mutée) dans le myocarde [15].

Du fait de ce risque de progression des troubles cardiaques malgré la TH, la surveillance régulière des patients est indispensable, notamment en ce qui concerne

les troubles de la conduction et le risque d'apparition tardive d'une insuffisance cardiaque restrictive.

L'atteinte rénale semble être stable après TH. Cependant, des cas d'aggravation rénale précoce dans le trimestre suivant la TH nécessitant une hémodialyse ont été rapportés [16] ; des cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) et chronique (IRC) (34 %) dont 5 % de stade terminal ont été également rapportés plus tardivement après TH [17]. Le risque d'IRC est plus élevé s'il existe une insuffisance rénale avant la TH et en cas de survenue d'une IRA.

Les doubles transplantations cœur-foie [18] et rein-foie [19] doivent donc se discuter en cas de cardiomyopathie très sévère menaçant le pronostic vital à court terme ou en cas de néphropathie grave nécessitant une dialyse. Exceptionnellement, une triple transplantation cœur, foie, rein a été proposée à la Mayo Clinic selon le registre mondial des TH des NAH.

En raison de la persistance d'une production rétinienne de TTR mutée après TH, les atteintes oculaires ne semblent pas contrôlées après la TH avec un risque de développement de glaucome, ou d'opacités vitréennes dans 8 % et 12 % respectivement [20].

### **Morbidité et mortalité**

Dans notre série de deux cents patients transplantés hépatiques depuis 1993, la morbidité pendant la période postopératoire est marquée par des infections et plus rarement par une défaillance du greffon hépatique. Trente huit pour cent des patients sont décédés après TH, dont 14 % lors de la première année et le reste au-delà, échelonné jusqu'à 15 ans. La mortalité au cours de la première année est nettement plus élevée chez les patients avec mutation non met30 (23 %) vs met30 (10 %) [3]. Sept pour cent des patients sont décédés lors du premier trimestre post-TH dont 2 % liés à la chirurgie de la greffe hépatique par non fonction primaire du greffon (1,5 %) ou syndrome lymphoprolifératif aigu (0,5 %).

Les décès au cours de la première année sont liés à des problèmes cardiaques (mort subite, défaillance cardiaque, 43 %), infectieux (36 %). Dans un tiers de ces décès, la durée de la maladie était inférieure à trois ans.

Au-delà de la première année, les patients décèdent de progression de la maladie amyloïde cardiaque (40 %) ou neuropathique (10 %) ; ou de causes variées : infectieuse, AVC, suicide, cause hépatique. Le délai actuel pour la TH varie de six à douze mois selon les règles fixées par l'agence de biomédecine. Ils exposent au risque d'infections en particulier opportunistes (pneumocystoses, CMV), d'insuffisances rénales, de cancer ou un syndrome lymphoprolifératif (1 % des patients transplantés).

### **Médicaments anti-amyloïdes**

Depuis cinq ans, plusieurs molécules ont été développées ou sont en cours de développement afin de pouvoir proposer aux patients NAH des alternatives à la TH.

Ceci a permis de mettre au point le premier médicament anti-amyloïde ayant obtenu une AMM (autorisation de mise sur le marché) en Europe et en France : le tafamidis et cela laisse envisager prochainement des essais cliniques pour les autres molécules chez les patients atteints de NAH.

### Stabilisateurs cinétiques de la TTR

Le mécanisme d'action de cette classe de médicaments est la stabilisation du variant de TTR par une liaison sur le site de fixation de la thyroxine (T4) du tétramère de TTR, permettant de prévenir sa dissociation en monomères et intermédiaires toxiques amyloïdogènes [21].

#### Tafamidis (Vyndaqel®)

L'efficacité de ce traitement a été montrée *in vitro* dans le sérum de patients traités puis dans un essai clinique de phase II/III chez cent vingt-huit patients (Fx-005) auquel nous avons participé. Cette étude était menée en double aveugle contre placebo avec un dosage de Tafamidis à 20 mg/j pendant dix-huit mois. Les deux critères de jugement principaux étaient le pourcentage de patients n'augmentant pas de plus de 2 points leur score de neuropathie NIS-LL, et ne modifiant pas leur score sur l'échelle totale de qualité de vie (TQOL). L'âge moyen des patients était de trente-neuf ans ; les patients avaient une mutation TTR met30 et une neuropathie débutante avec un score médian NIS-LL dans le groupe traité de 4/88. Les patients étaient en majorité d'origine portugaise et vus au cours des deux premières années de la maladie. Les résultats de cette étude étaient non significatifs dans le groupe en intention de traiter mais l'étaient dans le groupe de quatre-vingt-sept patients évaluable, avec l'absence de progression de la neuropathie chez 60 % des patients traités *versus* 38 % placebo, une moindre variation de TQOL (p=0,045) dans le groupe tafamidis *versus* placebo [22].

La commission d'AMM à l'AFSAPPS, a rendu un avis favorable en septembre 2011 pour le tafamidis (Vyndaqel®, Pfizer). Le tafamidis est donc indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyréine chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade I pour ralentir la progression de la neuropathie. De nombreuses questions restent toutefois en suspens pour le tafamidis : 1) Quelle est l'efficacité dans les formes avancées de TTRMet30 ? 2) Quelle est son efficacité à long terme ? 3) Quel est l'effet sur les atteintes végétatives : le tafamidis prévient-il l'impuissance ou l'hypotension orthostatique ? 4) Quel est son effet sur les atteintes cardiaque, rénale et oculaire ? 5) Quel est son effet sur les variants non met30TTR ?

Les effets indésirables les plus fréquents (>1/10 patients) sont les infections urinaires, et les diarrhées. Les effets secondaires potentiels du tafamidis à long terme, ainsi que les interactions médicamenteuses potentielles [22] ne sont pas connues.

La France est ainsi le premier pays au monde à avoir eu l'AMM pour le tafamidis (Vyndaqel®). L'apparition du tafamidis a permis de modifier la prise en charge des patients avec NAH de stade I, leur permettant de bénéficier d'un traitement amyloïde dès le diagnostic. Jusqu'à présent, il fallait attendre de six à douze mois pour que soit réalisée la TH. Il permet également à des patients atteints de NAH avec contre-indication à la TH (âge >70 ans (1/3 des sujets), maladie évolutive grave telle que cancer) de bénéficier de médicaments anti-amyloïdes [23].

Les indications des traitements actuellement disponibles (TH et Vyndaqel®) dépendent du stade de la maladie, de l'âge du patient, de ses antécédents éventuels associés, de la sévérité de l'atteinte cardiaque et tiennent compte des contre-indications éventuelles à la TH [24].

Le tafamidis s'adresse uniquement aux formes symptomatiques débutantes (stade I : marche sans canne) de NAH. L'amylose doit être prouvée par biopsie tissulaire. Le tafamidis doit être prescrit par un médecin neurologue hospitalier ayant une expérience dans la prise en charge des NAH, après une évaluation neurologique complète (clinique, neurophysiologique : ENMG des quatre membres) et périodique régulière (semestrielle). Le coût annuel de ce médicament orphelin devrait se situer aux alentours de 135 000 euros.

Les conditions de renouvellement (tous les six mois) sont une bonne tolérance et l'absence de progression significative de la maladie. Les femmes doivent justifier d'un moyen contraceptif efficace. Les critères de progression significatifs de la neuropathie sont l'augmentation du score de locomotion PND d'un point, l'apparition d'une hypotension orthostatique ou d'une impuissance, la progression de l'atteinte cardiaque avec l'aggravation du stade d'insuffisance cardiaque NYHA d'un point ou l'aggravation des troubles de conduction [24]. Si la neuropathie ou l'atteinte cardiaque progressent de façon significative, il faut proposer la TH ou un autre protocole thérapeutique (SiRNA (ARN interférents), Oligonucléotides antisens, etc.)

## **Diflunisal**

Le Diflunisal, anti-inflammatoire non-stéroïdien, qui se fixe au site de liaison de la thyroxine, stabilise la transthyrétine tétramérique, et supprime la formation de fibrille amyloïde [25]. Un essai clinique contrôlé randomisé contre placebo est en cours pour déterminer si le diflunisal modifie la progression de la maladie neurologique dans les NAH. Cent trente sujets d'âge et de mutations de la TTR très variés ont été inclus. Jusqu'à présent, peu de complications connues des AINS sont survenues dans la cohorte d'étude. La collecte de données sera achevée avant novembre 2012 [26].

En pratique, dès le diagnostic établi de NAH symptomatique, un traitement médicamenteux anti-amyloïde par tafamidis doit être instauré en cas de stade I et le patient doit être évalué régulièrement sur le plan neurologique (score fonctionnel, examen clinique objectif, (EMG)) et cardiaque pour vérifier son effet sur la progres-



sion de la maladie. Lorsqu'il n'y a que très peu de symptômes, il est difficile de conseiller d'emblée la transplantation hépatique, acte chirurgical lourd. En fonction de l'évolution clinique sous médicament, en cas d'aggravation, il sera décidé un bilan prégreffe hépatique sachant les délais de TH ou l'inclusion dans un essai clinique (Cf infra). Il faut se donner six mois à un an pour juger de l'effet du médicament.

### **Autres perspectives thérapeutiques**

#### ***Association Doxycycline-TUDCA (acide biliaire taurodesoxycholique)***

La combinaison de doxycycline et de TUDCA a permis chez des animaux transgéniques traités pendant une période de quinze à trente jours de supprimer les dépôts d'amylose, chez la majorité des souris âgées de vingt mois. Il semble exister une action synergique sur plusieurs étapes de l'amyloïdof ormation et sur les dégâts tissulaires induits [27]. La doxycycline, qui est un antibiotique, s'avère avoir des propriétés de « briseur de fibrilles TTR » *in vitro*. Le TUDCA a montré des capacités à réduire les agrégats toxiques de TTR de 75 % chez les souris transgéniques jeunes KO/huTTRMet30, probablement par une action anti-apoptotique et antioxydante. Vingt patients ont été inclus dans une étude de phase 2 [28] ; sept patients ont atteint un an de traitement ; la tolérance est bonne, et plusieurs patients sont stables à un an.

#### ***Thérapie génique***

Des approches de traitement par thérapie génique ont été développées pour bloquer la synthèse hépatique de TTR mutée et sauvage.

Oligonucléotides AntiSens (OAS) :

Les OAS sont des séquences synthétiques courtes de nucléotides conçues pour empêcher l'expression d'une protéine ciblée en se liant sélectivement à l'ARN qui code la protéine ciblée et ainsi prévenir sa traduction. Ils ont été testés cliniquement pour le traitement de maladies virales, métaboliques et cancers et plusieurs études cliniques récentes ont montré que le concept antisens fonctionne chez l'homme. ISIS-TTRRx est conçue pour se lier à la portion non transuite de l'ARNm humain de la TTR. Cette liaison empêche la production de la protéine sauvage et mutée TTR, pour toutes les mutations connues. ISIS-TTRRx a montré être un puissant inhibiteur de la protéine TTR normale et mutante dans des études précliniques [29], qu'elle réduisait le taux de protéine sauvage TTR chez l'homme dans une étude de phase 1. Une étude de phase 3 randomisée, contrôlée contre placebo va être initiée mi 2012 pour évaluer la tolérance et l'efficacité dans la NAH [30].

ARN interférents (SiRNA) :

Les siRNA sont de petits ARN interférents qui ont la propriété de se lier spécifiquement à une séquence d'ARN messagers dans les cellules et d'empêcher l'expres-

sion de gènes et la synthèse des protéines sélectives en clivant cet ARN. Cette stratégie est en cours de développement dans les amyloses à transthyrétine avec l'administration de nanoparticules lipidiques renfermant des petits ARN interférents ciblant toutes les variétés mutées de TTR ainsi que la TTR sauvage. Ces nanoparticules injectées par voie veineuse ont un tropisme particulier pour le foie. Ceci permet après administration intraveineuse de réduire de façon majeure le taux d'ARNm de TTR mutée et normale dans le foie ainsi que le taux de TTR circulant et de réduire la formation tissulaire de TTR, notamment dans les ganglions rachidiens et les nerfs sciatiques dans un modèle de souris transgéniques met30TTR. Une étude de phase 1 avec injection unique a été réalisée chez le volontaire sain avec une bonne tolérance ; une étude de phase 2 avec injections multiples devrait débiter prochainement [31].

### ***Anticorps Monoclonaux anti-SAP***

Une autre stratégie thérapeutique est de réduire les dépôts amyloïdes tissulaires à l'aide d'anticorps monoclonaux anti-SAP (serum amyloid P), glycoprotéine plasmatique non-fibrillaire normale et constituant ubiquitaire des dépôts amyloïdes. Une étude a été réalisée dans un modèle expérimental d'amylose systémique AA. Elle a permis d'entraîner une réaction dépendante du complément, à cellules géantes dérivées des macrophages contre les dépôts amyloïdes puis une nette régression de ceux-ci. Cette thérapie nouvelle combinée pourrait être applicable à toutes les formes d'amylose systémique dont les NAH à TTR [32].

## **LES ENJEUX DE DEMAIN POUR LES NAH**

### **Inclusion des patients avec NAH dans des essais cliniques**

Après l'ère de la TH qui a transformé l'évolution et le pronostic des NAH Val30Met à début précoce sur le plan neurologique et vital, s'ouvre l'ère des médicaments anti-amyloïdes. Les molécules candidates issues des biotechnologies sont nombreuses avec des approches thérapeutiques innovantes et de nouveaux concepts. Il est indispensable pour évaluer la sécurité et l'efficacité de ces molécules de faire participer les patients à des essais cliniques multicentriques de phase 1, 2, 3 et d'y inclure la majorité des patients atteints de NAH.

Les formes françaises sont le plus souvent à début tardif et découvertes à un stade I tardif ou stade II [23], avec souvent des contre-indications à la TH.

Le réseau national de prise en charge des NAH (CorNAMYL), coordonné par le CRMR NNERF et qui s'appuie sur les 10 CRMR (Centre de Référence des Maladies Rares) des neuropathies rares et maladies neuromusculaires rares labellisés par le ministère de la Santé, implantées sur l'hexagone et les DOM-TOM [23] a un rôle fondamental à jouer. Le NNERF compte jouer le rôle de « guichet unique » pour les firmes de biotechnologies et permettre au travers du réseau CORNAMYL

[23] de participer à tous les essais cliniques multicentriques internationaux au fur et à mesure de leur mise en place. En parallèle, il est nécessaire de poursuivre les efforts pour identifier le plus tôt possible les nouveaux cas de NAH.

### **Dépistage familial**

L'enquête familiale systématique dans le cadre d'un conseil génétique est fondamentale pour proposer un dépistage des patients pré-symptomatiques. Ceci s'adresse en priorité à la fratrie pour cette affection à transmission autosomique dominante. Le dépistage des porteurs de l'anomalie génétique permet d'identifier les patients à risque de développer une neuropathie périphérique mais également une cardiomyopathie très longtemps latente, que seul un bilan cardiaque approfondi permettra de caractériser. Pour les patients avec NAH à début précoce, il est possible de proposer un dépistage prénatal.

### **CONCLUSION**

Les neuropathies amyloïdes héréditaires sont un excellent exemple des progrès thérapeutiques considérables faits en neurosciences au cours des deux dernières décennies, avec le développement de traitements novateurs dont la transplantation hépatique qui reste pour l'instant le traitement de référence. Les traitements médicamenteux de fond actuels et à venir issus des biotechnologies ont pour ambition de stopper ou de ralentir la progression d'une neuropathie d'allure neurodégénérative. Leur efficacité sur les autres atteintes viscérales, et notamment cardiaques, seront également à évaluer avec attention. La prise en charge des patients doit être multidisciplinaire en centre de référence. Grâce au CRMR NNERF et au réseau national mis en place (CORNAMYL), nous espérons faire bénéficier l'ensemble des cas français de NAH de ces progrès.

### **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] COUTINHO P., MARTINS DA SILVA A., LOPES LIMA J., *et al.* — Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenner GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A, editors *Amyloid and amyloidosis* Amsterdam : Excerpta Medica 1980 : 88-98.
- [2] KOIKE H., TANAKA F., HASHIMOTO R., *et al.* — Natural History of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy : analysis of late-onset cases from non endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83, 152-8.
- [3] ADAMS D., SAMUEL D., SLAMA M. — Treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Presse Med*, 2012, 41, 793-806.
- [4] ERIKSSON P., KARP K., BJERLE P., *et al.* — Disturbances of cardiac rythm and conduction in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Br Heart J*, 1984, 51, 658-62.

- [5] ERIKSSON P., OLOFSSON B.O. — Pacemaker treatment in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1984, 7, 702-8.
- [6] HOLMGREN G., STEEN L., EKSTEDT J., *et al.* — Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991, 40, 242-6.
- [7] HOLMGREN G., ERICZON B.G., GROTH C.G., *et al.* — Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet*, 1993, 341, 1113-6.
- [8] WILCZEK H.E., LARSSON M., ERICZON B.G. — Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). *Amyloid*, 2011, 18 Suppl 1, 188-90.
- [9] ADAMS D., SAMUEL D., GOULON-GOEAU C., *et al.* — The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*, 2000, 123, 1495-504.
- [10] YAMAMOTO S., WILCZEK H.E., NOWAK G., *et al.* — Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant*, 2007, 7, 2597-604.
- [11] ADAMS D., LOZERON P., ANTONINI T., *et al.* — Efficacité à long terme de la transplantation hépatique sur la neuropathie. *Rev Neurol*, 2008, 164 (SI), 27-8.
- [12] LIEPNIKS J.J., ZHANG L.Q., BENSON M.D. — Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology*, 2010, 75, 324-7.
- [13] YAMASHITA T., ANDO Y., OKAMOTO S., *et al.* — Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*, 2012, 78, 637-43.
- [14] OLOFSSON B.O., BACKMAN C., KARP K., *et al.* — Progression of cardiomyopathy after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Transplantation*, 2002, 73, 745-51.
- [15] YAZAKI M., TOKUDA T., NAKAMURA A., *et al.* — Cardiac amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 274, 702-6.
- [16] ROCHA A., LOBATO L., SILVA H., *et al.* — Characterization of endstage renal disease after liver transplantation in transthyretin amyloidosis (ATTR V30M). *Transplant Proc*, 2011, 43, 189-93.
- [17] FERREIRA A.C., MONTEIRO F., SAMPAIO S., *et al.* — Orthotopic liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy is associated with long term progression of renal disease. *Port J Nephrol Hypert*, 2012, 26, in press.
- [18] RAICHLIN E., DALY R.C., ROSEN C.B., *et al.* — Combined heart and liver transplantation: a single-center experience. *Transplantation*, 2009, 88, 219-25.
- [19] LOBATO L., ROCHA A. — Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012, 7, 1337-46.
- [20] SANDGREN O., KJELGREN D., SUHR O.B. — Ocular manifestations in liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy. *Acta Ophthalmol*, 2008, 86, 520-4.
- [21] JOHNSON S.M., CONNELLY S., FEARN S., *et al.* — The transthyretin amyloidoses: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *J Mol Biol*, 2012, 21, 185-203.
- [22] COELHO T., MAIA L.F., MARTINS DA SILVA A., *et al.* — Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy : A randomized, controlled trial. *Neurology*, 2012, 79, 785-92.
- [23] ADAMS D., LOZERON P., THEAUDIN M., *et al.*, French Network for FAP. — Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid*, 2012, 19 Suppl 1, 61-4.

- [24] ADAMS D., LOZERON P., LACROIX C. — Amyloid neuropathies. *Curr Opin Neurol*, 2012, 25, 564-72.
- [25] MILLER S.R., SEKIJIMA Y, KELLY JW. — Native state stabilization by NSAIDs inhibits transthyretin amyloidogenesis from the most common familial disease variants. *Lab Invest*, 2004, 84, 545-552.
- [26] BERK J.L., SUHR O.B., SEKIJIMA Y., et al. — The Diflunisal Trial: study accrual and drug tolerance. *Amyloid*, 2012, 19 Suppl 1, 37-8.
- [27] CARDOSO I, MARTINS D, RIBEIRO T, et al. — Synergy of combined doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition and associated biomarkers: studies in FAP mouse models. *J Transl Med*, 2010, 8,74.
- [28] OBIBI L., CORTESE A., LOZZA A., et al. — Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis : a phase II study. *Amyloid* 2012, 19 Suppl 1, 34-6.
- [29] BENSON M.D., KLUVE-BECKERMAN B., ZELDENRUST S.R., et al. — Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisenses oligonucleotides. *Muscle Nerve*, 2006, 33, 609-618.
- [30] ACKERMANN E.J., GUO S., BOOTEN S., et al. — Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy. *Amyloid*, 2012, 19 Suppl 1, 43-4.
- [31] COELHO T, SUHR OB, ADAMS D, et al — Interim clinical update for ALN-TTR01, a novel RNAi therapeutic for the treatment of transthyretin amyloidosis. *JPNS*, 2011,16 Suppl 3, S25-26.
- [32] BODIN K., ELLMERICH S., KAHAN M.C., et al. — Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature*, 2010, 468, 93-7.

## DISCUSSION

### M. Jean-Marc LÉGER

*Comment expliquer la mortalité résiduelle de 10 % après transplantation hépatique ? A-t-on progressé dans les outils d'évolution pour les protocoles thérapeutiques ?*

Lors de l'étude multicentrique FX-005 évaluant l'efficacité du tafamidis au cours des NAH, des critiques ont été formulées concernant le choix des échelles d'évaluation. Le choix de l'outil d'évaluation dépend du stade de la maladie et éventuellement du mode de présentation clinique de la neuropathie (phénotype). Le choix dans l'étude FX-005 s'est porté sur une échelle de neuropathie du diabète NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs) score clinique composite d'atteinte sensitive, motrice et réflexe. Cette échelle semble peu sensible pour évaluer la progression d'une polyneuropathie essentiellement sensitive à petites fibres, extensive ascendante sur les membres. En effet, elle n'évalue les sensibilités qu'aux gros orteils et non l'extension des troubles sensitifs. D'ailleurs, 38 % des patients du groupe placebo ont vu la stabilité de ce score au cours de la période d'étude de dix-huit mois.

Les prochains essais cliniques concerneront certainement des neuropathies à un stade plus avancé, une neuropathie avec atteinte de toutes les fibres. À ce titre, la place d'échelles fonctionnelles et de scores neurophysiologiques ENMG validés sera plus importante. Enfin, si l'on tient compte de la variabilité de présentation clinique (hétérogénéité phénotypique), il sera important d'étudier la variabilité des paramètres neurologiques au cas par cas, le patient étant son propre témoin.

**M. Henri LÔO**

*Il est à remarquer que vous constatez 7% de décès par suicide, ce qui est loin d'être négligeable, ce taux étant presque supérieur à celui constaté dans les dépressions unipolaires. Ces suicides s'inscrivent-ils dans des syndromes dépressifs caractérisés car bien souvent on relie dépression et suicide ou bien sont-ils à attribuer soit à l'importance du syndrome douloureux, soit à l'importance fonctionnelle ou les deux facteurs combinés ?*

En effet, le taux de décès par suicide est important. On peut raisonnablement évoquer la présence des deux facteurs combinés. Il faut souligner la fréquence des syndromes dépressifs au cours des NAH. Dans notre expérience on peut estimer à plus de 20 % d'épisodes dépressifs chez les patients avec NAH transplantés hépatiques et bon nombre des patients transplantés reçoivent des antidépresseurs. C'est une des raisons pour lesquelles, le centre principal de prise en charge des NAH San Antonio à Porto a intégré un psychiatre dans l'équipe pluridisciplinaire. On peut attribuer ces suicides également, à l'importance de l'atteinte douloureuse pour quelques cas, mais surtout à l'importance de l'atteinte fonctionnelle. Cette affection est polyhandicapante, irréversible responsable d'une impuissance précoce chez des sujets jeunes, et de désordres fonctionnels locomoteurs, digestifs altérant considérablement la qualité de vie. Il faut souligner que la transplantation hépatique s'inscrivait il y a vingt ans comme un traitement orphelin suscitant beaucoup d'espairs chez ces patients : d'arrêt de progression de la maladie mais également de récupération neurologique et fonctionnelle potentielle au décours ce qui n'a pas été le cas. Enfin chez les sujets jeunes particulièrement, le poids de l'histoire familiale et des antécédents familiaux est majeur : décès d'un des deux parents de la maladie dans la petite enfance, décès d'un ou plusieurs membres de la fratrie plus récent.

**M. Jean-Yves LE GALL**

*Quelle est la structure chimique du Tafamidis. Quelle est sa spécificité vis-à-vis de la transthyrétine ?*

Le tafamidis ou 2-(3,5-dichloro-phenyl)-benzoxazole-6-carboxylic acid appartient à la famille des benzoxazoles, inhibiteur de fibrilles amyloïdes à transthyrétine ; il ne possède pas d'activité anti-inflammatoire nonstéroïdien (AINS). [21] La spécificité du Tafamidis est importante ; elle se lie avec une haute affinité aux deux sites de fixation de la Thyroxine (T4) largement inoccupés qui apparaissent à l'état natif de la TTR. Il a une fixation puissante dénué d'agonisme ou antagonisme vis-à-vis du récepteur d'hormone thyroïdienne. Il stabilise la cinétique de la TTR dans des conditions de dénaturation et est sélectif à la TTR dans le sang vis-à-vis des plus de quatre mille protéines circulantes.

**M. Jean-Luc de GENNES**

*Puisque la biopsie nerveuse ou neuro-musculaire n'apparaît plus nécessaire pour le diagnostic, par quel test diagnostique simple est-elle remplacée ? Ou faut-il recourir immédiatement aux recherches génétiques ?*

Cette question est plus que d'actualité, puisqu'un des problèmes rencontrés avec les NAH est son retard diagnostique. Le diagnostic repose sur trois examens clefs : l'examen clinique pour s'assurer que le patient a une neuropathie symptomatique, le test génétique permettant de savoir si le patient est porteur d'une mutation amyloïdogène de la TTR, et

d'autre part une biopsie tissulaire pour caractériser les dépôts amyloïdes. Ces conditions doivent être réunies en particulier pour décider de débiter un traitement anti-amyloïde.

La biopsie nerveuse (BN) ou neuromusculaire (BNM) n'apparaît plus aussi indispensable et systématique qu'auparavant.

Trois situations principales :

- la première, chez des sujets porteurs de mutation pathogène du gène de la TTR déjà dépistés au sein des familles avec NAH, une biopsie tissulaire est utile lors de l'apparition des symptômes, pour confirmer qu'ils déclarent la maladie. La biopsie de glande salivaire accessoire (BGSA) a suppléé la BN ou BNM ; elle est moins invasive et sa sensibilité est estimée à 89 % au Portugal (Do Amaral, 2009). En cas de BGSA négative, pourra se discuter la BN ou BNM ;
- la seconde, chez des sujets développant une neuropathie périphérique progressive d'allure idiopathique malgré un bilan initial (biologique, anamnèse) et sans contexte familial, la BGSA est utile pour rechercher une cause : amylose, inflammation du syndrome de Goujerot Sjögren ou granulome de sarcoïdose. La sensibilité de cet examen est de 70 % pour caractériser les dépôts amyloïdes dans ce contexte. En l'absence d'étiologie retrouvée, une BN ou BNM gardera sa place en centre spécialisé (centre de référence des neuropathies ou maladies neuromusculaires rares) pour caractériser les lésions nerveuses pathogènes. La BN ou BNM reste une des principales méthodes de diagnostic des NAH. En cas de positivité, la recherche de mutation du gène de la TTR s'avère utile pour s'assurer que l'amylose est due à une forme héréditaire et non acquise (amylose AL). Le séquençage du gène de TTR est nécessaire car plus d'une trentaine de mutations du gène de TTR ont été identifiées en France associées à des neuropathies, tout en sachant qu'il existe une dizaine de mutations non amyloïdogènes (BENSON *et al*, 2007 ; <http://amyloidosismutations.com/attr.html>). La découverte d'une telle mutation rend très probable la responsabilité de l'amylose ;
- la troisième, chez des sujets développant une neuropathie périphérique progressive d'allure idiopathique en contexte de NAH, si la mutation est connue ; la recherche de cette mutation familiale est nécessaire par étude génétique. En cas de positivité, une biopsie BGSA sera réalisée.

#### **M. Pierre Godeau :**

*Dans le cadre d'une amylose génétique reconnue, on peut constater dans la même famille des cas d'évolution rapide et précoce et d'autres cas se révélant vers soixante-quinze ans et non évolutifs. Comment dans ces conditions, prendre une décision d'une thérapeutique majeure d'une transplantation hépatique dès les premiers symptômes ?*

En règle générale, c'est plutôt l'inverse, les cas tardifs sont plus sévères et rapides que les cas précoces. Il faut préciser que le bilan pré-transplantation hépatique ne s'adresse qu'aux sujets de moins de soixante-dix ans, qu'il prend un certain temps et que le délai entre l'inscription en liste d'attente de TH et la TH varie entre six et douze mois selon les centres. Ce délai doit permettre d'évaluer l'évolutivité des troubles neurologiques et l'efficacité d'un médicament anti-amyloïde tafamidis en cas d'atteinte débutante et de voir comment évoluent les choses. En cas stabilité neurologique et cardiologique selon des critères objectifs, on peut surseoir à la TH. En cas de réelle progression de la maladie selon des critères fonctionnels et objectifs, on peut demander l'arrêt du tafamidis et proposer rapidement la TH dans le cadre d'une priorisation ou bien d'inclure le patient dans le cadre d'un essai clinique si disponible.