

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 8, décembre, 2014 à POITIERS
par Mademoiselle, CERALINE Sophia
28/12/1989

Perspectives thérapeutiques dans la prise en charge de
l'amylose à la transthyrétine.
Analyse de la physiopathologie, des traitements et des essais cliniques en cours.

Composition du jury :

Président : Monsieur DUPUIS Antoine, MCU, PH

Membres : Madame le Professeur PLANTE-BORDENEUVE Violaine
Monsieur le Professeur BRIDOUX Franck

Directeur de thèse : Monsieur HOUNKANLIN Lydwin, MCA, Dr en pharmacie

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 8, décembre, 2014 à POITIERS
par Mademoiselle, CERALINE Sophia
28/12/1989

Perspectives thérapeutiques dans la prise en charge de
l'amylose à la transthyrétine.
Analyse de la physiopathologie, des traitements et des essais cliniques en cours.

Composition du jury :

Président : Monsieur DUPUIS Antoine, MCU, PH

Membres : Madame le Professeur PLANTE-BORDENEUVE Violaine
Monsieur le Professeur BRIDOUX Franck

Directeur de thèse : Monsieur HOUNKANLIN Lydwin, MCA, Dr en pharmacie



PHARMACIE

Professeurs

COUET William, pharmacie clinique PU-PH

MARCHAND Sandrine, pharmacocinétique PU-PH

CARATO Pascal, chimie thérapeutique PR (à/c du 01/10)

FAUCONNEAU Bernard, toxicologie PR

GUILLARD Jérôme, pharmacochimie PR

IMBERT Christine, parasitologie PR

LEVESQUE Joël, pharmacognosie PR (jusqu'au 01/10)

OLIVIER Jean Christophe, galénique PR

PAGE Gylène, biologie cellulaire PR

RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique PR

SARROUILHE Denis, physiologie PR

SEGUIN François, biophysique, biomathématiques PR

Maîtres de Conférences

BARRA Anne, immunologie-hématologie MCU-PH

DUPUIS Antoine, pharmacie clinique MCU-PH

RAGOT Stéphanie, santé publique MCU-PH

THEVENOT Sarah, hygiène et santé publique MCU-PH

BARRIER Laurence, biochimie MCF

BODET Charles, bactériologie MCF

BON Delphine, biophysique MCF

BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie MCF

CHARVET Caroline, physiologie MCF

DEBORDE-DELAGE Marie, sciences physico-chimiques MCF

DEJEAN Catherine, pharmacologie MCF

DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique MCF

FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire MCF

GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie, MCF

GREGOIRE Nicolas, pharmacologie MCF

HUSSAIN Didja, pharmacie galénique MCF

INGRAND Sabrina, toxicologie MCF

MARIVINGT-MOUNIR Cécile pharmacochimie MCF

PAIN Stéphanie, toxicologie MCF

RIOUX BILAN Agnès, biochimie MCF

TEWES Frédéric, chimie et pharmacochimie MCF

THOREAU Vincent, biologie cellulaire MCF

WAHL Anne, chimie analytique MCF

Maîtres de Conférences Associés - officine

DELOFFRE Clément, pharmacien

HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

Professeur 2nd degré - anglais

DEBAIL Didier

Maître de Langue - anglais

PERKINS Marguerite

Remerciements

Dieu pour m'avoir donné la grâce de la Foi. Deux versets m'ont particulièrement accompagné pendant ces sept années d'étude : « Je puis tout par celui qui me fortifie » (Ph.4, 13) « Espère et prends courage » (Ps.26)

A mes parents pour tout l'amour que vous avez su me donner, pour votre présence et votre confiance. Votre soutien moral et financier m'ont permis d'atteindre mes objectifs,

A mes frères et sœur, Rémi, Agnès, Franck, Mathias et Mickaël. Vous êtes formidables. Quelle chance de vous avoir,

A mes grands-parents ; papy, mamou, mamie,

A mes amis, avec qui j'ai pu partager des moments formidables,

A mon directeur de thèse, Lydwin HOUNKANLIN pour sa disponibilité, sa pédagogie et ses conseils,

A mon président de jury, Antoine DUPUIS,

Au professeur Violaine PLANTE-BORDENEUVE,

Au professeur Franck BRIDOUX.

Table des matières

I.	Introduction.....	8
II.	Une maladie rare et orpheline	9
A.	Généralités	9
B.	Structure et fonction des protéines	11
1.	Généralités.....	11
2.	La transthyrétine.....	14
3.	Structure de la substance amyloïde.....	16
4.	Les protéines chaperonnes	19
C.	Gènes, génomes, hérédité, mutation	20
D.	Les principaux types d'amyloses	21
1.	Amylose AL (Amyloid Light chain).....	21
2.	Amylose AA (amyloid associated).....	22
3.	Amylose A β_2 M.....	22
4.	Amylose familiale	23
5.	Amylose systémique sénile	23
E.	Epidémiologie.....	24
F.	Toxicité des amyloses à la transthyrétine	25
1.	Formation des fibrilles amyloïdes.....	25
2.	Toxicité des fibrilles amyloïdes dans les tissus	26
a)	Activation du récepteur de mort cellulaire : Fas.....	26
b)	Le stress oxydant.....	27
c)	Le stress du réticulum endoplasmique	28
d)	Le processus inflammatoire	30
3.	La Polyneuropathie Amyloïde Familiale à la Transthyrétine : TTR-PAF.....	31
a)	Le système nerveux périphérique.....	31
b)	Polyneuropathie périphérique.....	32
G.	Principales manifestations cliniques	33
1.	Atteinte neurologique.....	33
2.	Atteinte végétative	33
a)	Atteinte digestive	33
b)	Autres	34
3.	Atteinte cardiaque	34

4.	Atteinte rénale	35
5.	Atteinte oculaire	35
6.	Atteinte ostéoarticulaire.....	36
H.	Diagnostic.....	37
1.	Le diagnostic clinique.....	38
2.	L'électromyogramme (EMG).....	39
3.	Le diagnostic anatomopathologique	39
4.	Le dépistage génétique.....	40
5.	L'examen cardiologique.....	40
6.	L'examen biologique.....	40
I.	Pronostic, évolution de la maladie.....	41
III.	Les traitements actuels et les essais thérapeutiques en cours.....	42
A.	Présentation	42
B.	La transplantation hépatique.....	42
C.	Stabilisateurs de la transthyréline	43
1.	Tafamidis : VYNDAQEL®	43
a)	Résumé Caractéristique du Produit	44
b)	Efficacité du tafamidis chez les patients non V30M	50
c)	Apports et limites du tafamidis dans la PAF	55
d)	Efficacité du tafamidis dans la cardiomyopathie amyloïde	55
2.	Autre stabilisateur de la transthyréline : diflunisal.....	56
D.	Gènes silencieux de la transthyréline	59
1.	L'ARN interférent (Small Interfering RNA : siRNA)	59
2.	Les oligonucléotides antisens (ASOs).....	61
E.	Anticorps monoclonal anti-SAP.....	62
F.	Epuration des protéines mal repliées	63
1.	Le rôle des protéines chaperonnes.....	63
2.	Association doxycycline-acide biliaire taurodesoxycholique	64
a)	La doxycycline.....	64
b)	L'Acide biliaire tauradesoxycholique : TUDCA.....	65
3.	L'epigallocatechin gallate : EGCG du thé vert.....	66
G.	Recommandations thérapeutiques des PAF.....	67
IV.	Les traitements associés	68

A.	Traitement des atteintes viscérales	68
1.	Cardiaque	68
2.	Rénale	68
3.	Oculaire	68
B.	Traitement symptomatique	68
1.	Neuropathie sensitive	68
2.	Neuropathie motrice	68
3.	Neuropathie végétative	69
a)	L'hypotension orthostatique.....	69
b)	Gastroparésie	69
c)	Troubles du transit	69
d)	Troubles vesicosphinctériens	69
e)	Troubles sexuels	69
V.	Intérêt potentiel du sélénium dans la stratégie thérapeutique	72
1.	Présentation.....	72
2.	Rôle des glutathions peroxydases	74
3.	Sélénium, sélénocystéine, sélénoprotéine	75
4.	Composition du sol en sélénium, alimentation et métabolisme.....	78
VI.	Conclusion	79

I. Introduction

Bien que la science ne cesse d'évoluer et permet de mieux comprendre le corps humain, il faut avouer que beaucoup d'interrogations demeurent encore au XXI^e siècle et nous, êtres humains, ne pouvons constater que notre faiblesse et notre vulnérabilité devant un corps souffrant, un corps malade. La « science » du mot latin « *scientia* » veut dire connaissance, connaissance à partir de ce que l'on a acquis et que l'on considère comme vrai au sens large car ayant été vérifié par des méthodes expérimentales. Michel-Eugène Chevreuil, chimiste français né au XVIII^e siècle décrit la méthode expérimentale de la façon suivante : « *Un phénomène frappe vos sens ; vous l'observez avec l'intention d'en découvrir la cause, et pour cela, vous en supposez une dont vous cherchez la vérification en instituant une expérience. Le résultat suggéré par l'observation des phénomènes institue donc des expériences (...), et ce raisonnement constitue la méthode que j'appelle expérimentale, parce qu'en définitive l'expérience est le contrôle, le critérium de l'exactitude du raisonnement dans la recherche des causes ou de la vérité* ». La persévérance dans l'assiduité de l'effort conduit toujours à la connaissance, il suffit juste de prendre en compte le facteur temps.

L'amylose désigne un groupe de maladies de surcharge. Pour des raisons diverses, une protéine synthétisée de façon adéquate par notre organisme est retrouvée dans des proportions supérieures à la normale et s'accumule dans les tissus et les organes. La conséquence directe est une altération et une dégradation de ceux-ci. On parle aussi de la maladie des protéines mal repliées. Parmi les protéines responsables d'amylose, on retrouve la transthyrétine, protéine qui assure le transport de la thyroxine et de la vitamine A. La transthyrétine étant synthétisée à plus de 90% par le foie, jusqu'à très récemment le seul traitement proposé était la transplantation hépatique. Mais avec l'évolution la théorie stimule la recherche chimique et biotechnologique. L'espoir est dorénavant mis sur les traitements médicamenteux qui offrent la possibilité d'un avenir meilleur pour les patients.

Le but de cette thèse est dans un premier temps d'analyser la physiopathologie et ensuite de développer les stratégies thérapeutiques en cours. Je consacrerai une dernière partie à l'intérêt potentiel du sélénium dans le traitement de l'amylose à la transthyrétine.

II. Une maladie rare et orpheline

A. Généralités

Une maladie rare est un effectif de petite quantité qui touche certains types de personnes comparée à la population générale. En France une maladie est rare si le nombre de personnes atteint est inférieur à 30 000. On dénombre environ 7 000 maladies rares dont 80% sont d'origine génétique. Entre 200 et 300 nouvelles maladies rares sont décrites chaque année. Un nombre élevé de ces maladies sont dites orphelines car les patients ne disposent pas de réponse thérapeutique. [1]

Généralement l'amylose se caractérise par des dépôts extracellulaires de protéines en conformation spatiale fibrillaire β plissée dans les tissus. Maladie de surcharge, elle peut être héréditaire ou acquise et les dépôts localisés ou diffus. Les agrégats de protéines furent observés pour la première fois en 1842 par Rokitanski¹ qui décrit des dépôts graisseux. En 1854 Virchow² introduit le terme d'amyloïdose (qui ressemble à du sucre) pensant qu'il s'agissait d'une substance analogue à l'amidon. La découverte de 1859 de Friedrich³, sur la nature protéique des dépôts se fit cinq années plus tard. En 1953 Cohen et Calkins identifient la structure fibrillaire de l'amylose. [2]

Plus d'une vingtaine de protéines peuvent être responsables de dépôts amyloïdes. (cf. annexe 1) Arrêtons-nous sur la transthyrétine (TTR) dont le gène se trouve sur le bras long du chromosome 18. Il s'agit d'une protéine plasmatique tétramérique. Elle est produite à plus de 95% par le foie, dans une moindre mesure par les plexus choroïdes et l'épithélium pigmentaire rétinien de l'oeil. [3] [4] Elle assure le transfert du couple retinol binding protein/vitamine A et de la thyroxine. Si le gène qui code pour la transthyrétine est muté, la transthyrétine devient instable et forme à terme des dépôts amorphes dans les tissus. A noter cependant chez certains patients âgés l'accumulation de transthyrétine non mutée (sauvage). Par conséquent il sera possible de différencier deux types d'amylose à la transthyrétine : l'amylose héréditaire et l'amylose sénile.

¹ **Karel Rokitanski** est né le 19 février 1804 et décédé le 23 juillet 1878 à Vienne. C'était un médecin pathologiste autrichien d'origine tchèque

² **Virchow** est né le 13 octobre 1821 et décédé le 5 septembre 1902 à Berlin. C'était un médecin pathologiste et homme politique allemand. Il est reconnu comme l'un des fondateurs de l'anatomie pathologique moderne. Il s'est fait le promoteur d'une médecine strictement orientée vers les sciences naturelles.

³ **Friedrich August Kekulé** est né le 7 septembre 1829 et décédé le 13 juillet 1896. C'est un chimiste organicien allemand célèbre pour la découverte de la tétravalence du carbone et la formule développée du benzène.

Annexe 1. Nomenclature et classification des amyloses [7]

Protéine amyloïde	Précurseur	Diffusion	Syndromes ou tissus atteints
AL	Chaîne légère d'Ig (κ , λ)	G, L	(Primitive) isolée ou associée au myélome
AH	Chaîne lourde d'IgG (γ)	G, L	Isolée
AA	ApoSAA	G, L	(Secondaire) infection, inflammation chronique, tumeur
ATTR	Transthyrétine mutée	G	Héréditaire
	Transthyrétine normale	G	Sénile
A β 2M	β 2-microglobuline	G	Associée à l'insuffisance rénale chronique terminale
AApoAI	Apolipoprotéine AI	G	Héréditaire
		L	Aortique
AApoAII	Apolipoprotéine AII	G	Héréditaire
AApoAIV	Apolipoprotéine AIV	G	Sénile
AGel	Gelsoline	G	Héréditaire
ALys	Lysozyme	G	Héréditaire
AFib	Fibrinogène	G	Héréditaire
ACys	Cystatine C	L	Hémorragie cérébrale héréditaire
A β	A β PP	L	Maladie d'Alzheimer
APrPsc	PrPC	L	Encéphalopathies spongiformes
ACal	Procalcitonine	L	Cancer médullaire de la thyroïde
AANF	Facteur atrial natriurétique	L	Amylose auriculaire isolée
AIAPP	Amyline	L	Ilots de Langerhans du diabète de type 2, insulinome
AIns	Insuline	L	Iatrogénique
APro	Prolactine	L	Prolactinome, hypophyse sénile
ABri	BRI	L	Démence héréditaire britannique
A?	Kératoépithéline	L	Dystrophies cornéennes grillagées
A?	Lactoferrine	L	Dystrophie cornéenne sous-épithéliale
A?	Séménogéline 1	L	Vésicule séminale

G : amylose généralisée, L : amylose localisée, Prec, précurseur

B. Structure et fonction des protéines

1. Généralités

Le mot « protéine » du grec « *prôtos* » signifie **premier, essentiel**. Les protéines sont des macromolécules indispensables à la vie. Une protéine correspond à un polymère constitué de vingt acides aminés différents reliés entre eux par des liaisons peptiques. Les protéines représentent environ 60% du poids sec de nos cellules. La capacité des protéines à adopter des formes et des fonctions multiples au sein de l'organisme témoigne de leur importance. Deux types de fonctions peuvent être mis en évidence : les fonctions cellulaires et les fonctions biochimiques.

Les fonctions cellulaires sont regroupées en cinq groupes :

-**les protéines de structure** qui assurent le maintien de l'organisation de la cellule dans l'espace

-**les protéines de transport** qui permettent le transfert de différentes molécules dans la cellule ou à l'extérieur de la cellule

-**les protéines régulatrices** qui sont capables d'inhiber ou de stimuler l'activité d'autres protéines

-**les protéines de signalisation** qui assurent la transmission de divers signaux provenant de l'extérieur, dans la cellule ou dans l'organisme

-**les protéines motrices** qui assurent le mouvement des cellules et de l'organisme.

Les fonctions biochimiques sont nombreuses, en voici quatre exemples : [36]

-**la liaison** unit une protéine spécifiquement à une autre molécule qui prend le nom de ligand. Cet état est essentiel pour que la protéine exerce sa fonction. La liaison entre deux composants est déterminée par une complémentarité dans la forme et dans les interactions polaires comme par exemple les liaisons hydrogènes

-**la catalyse** du grec *katalusis* signifie « dissolution » et correspond à l'accélération d'une réaction chimique par une substance appelée catalyseur. La majorité des catalyseurs sont des enzymes protéiques

-**les commutateurs** sont des protéines capables de changer de conformation en fonction du milieu dans lequel elles se trouvent. Ce changement, dans certains cas sera délétère pour l'organisme

-**les protéines structurales** du latin *structura* pour « assembler » sont disposées entre elles en sous-unités protéiques ou avec d'autres protéines. L'assemblage de ces protéines forme des systèmes complexes au sein de l'organisme. C'est le cas par exemples des fibrilles d'actine.

La structure d'une protéine permettra de déterminer sa fonction biochimique, cellulaire ainsi que son phénotype.

Les notions de flexibilité et de stabilité structurales sont essentielles. L'équilibre délicat qui se joue entre ces deux notions déterminera le rôle de la protéine dans l'organisme.

La structure protéique se décompose en quatre niveaux :

-**la structure primaire** : correspond à la séquence des différents acides aminés de la protéine, cette séquence étant déterminée directement par la séquence des nucléotides dans le gène.

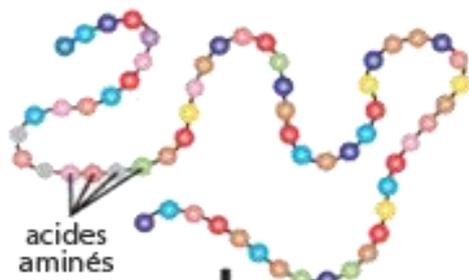
-**la structure secondaire** : sous le contrôle de la structure primaire, elle correspond au repliement de la protéine. Deux types de repliement sont possibles grâce à des liaisons hydrogènes entre les groupements $-NH$ et $C=O$ dans les parties invariantes des acides aminés : l'hélice α et le feuillet β

-**la structure tertiaire** : correspond au repliement des éléments de liaison dépourvus de structure secondaire

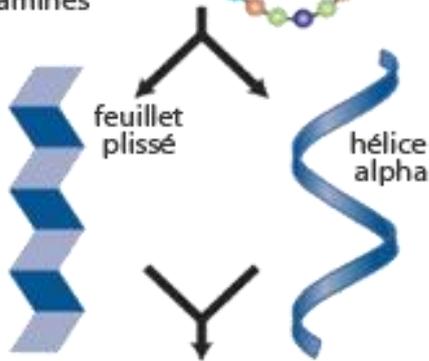
-**la structure quaternaire** : correspond à l'association des chaînes repliées de plusieurs protéines

La protéine ne pourra remplir correctement ses fonctions dans l'organisme que si elle est capable de se replier correctement c'est-à-dire d'adopter une structure tertiaire stable dans des conditions physiologiques.

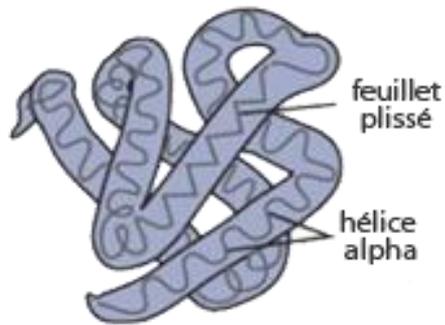
Etapes de l'organisation d'une protéine



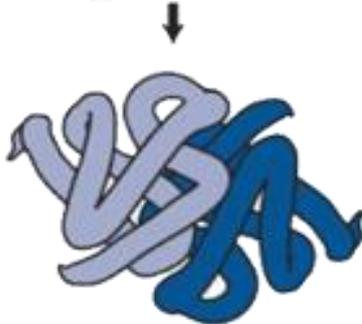
Structure primaire d'une protéine est la séquence d'une chaîne d'acides aminés.



Structure secondaire d'une protéine se produit quand la séquence d'acides aminés est reliée par des liaisons d'hydrogène.



Structure tertiaire d'une protéine se produit quand certaines attractions se présentent entre les hélices alpha et les feuillets plissés.



Structure quaternaire d'une protéine est une protéine composée de plus d'une chaîne d'acides aminés.

Annexe 2. Etapes de l'organisation d'une protéine [78]

2. La transthyrétine

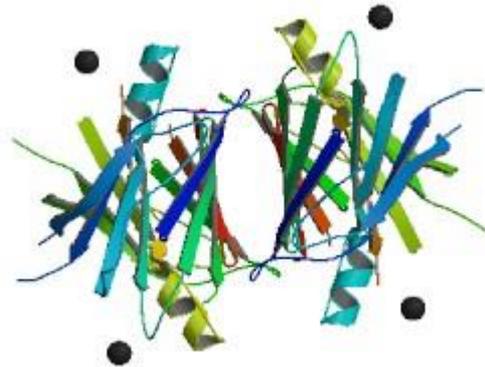


Image 1. Structure tridimensionnelle de la transthyrétine [37]

La transthyrétine est un polymère constitué de 127 résidus. Elle se compose de quatre chaînes polypeptiques. La structure secondaire comprend 5% d'hélice α (hélices de 1 à 7 résidus) et 48% de feuillets β (9 brins, 61 résidus). Elle est située sur le bras long du chromosome 18.

Emplacement cytogénétique : 18q12.1

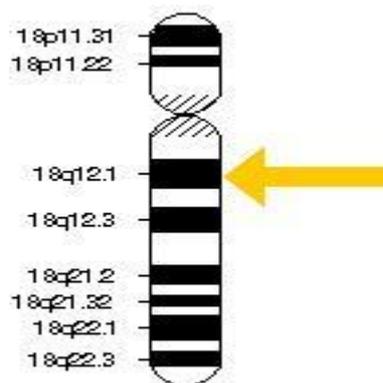


Image 2. Gène de la transthyrétine sur le bras long du chromosome 18 [71]

La transthyrétine assure le transfert de l'hormone thyroïdienne T_4 et de la vitamine A (par l'intermédiaire du Retinol Binding Protein : RBP).

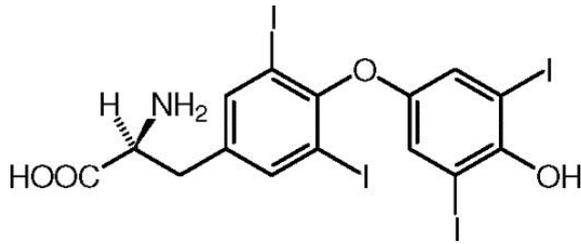


Image 3. La thyroxine = 3,5,3',5'-tétraiodothyronine [76]

Formule : $C_{15}H_{11}I_4NO_4$

Masse molaire : 776.9

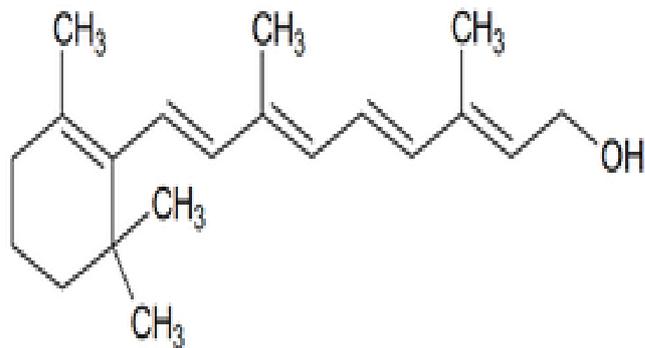


Image 4. La vitamine A [77]

Vitamine A= rétinol

=3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthyl-1-cyclohexen-1-yl)-nona-2,4,6,8-tétraen-1-ol

Formule : $C_{20}H_{30}O$

Masse molaire : 286.5

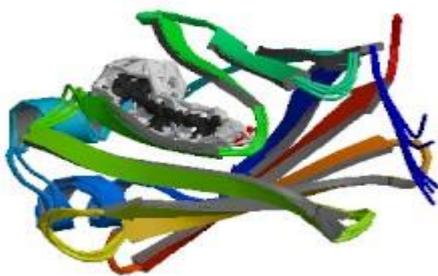


Image 5. Complexe RBP-vitamine A [109]

3. Structure de la substance amyloïde

La substance amyloïde dérive de protéines normales de l'organisme. Elle s'accumule dans le milieu extracellulaire provoquant un dysfonctionnement et une altération des différents organes et tissus. La structure secondaire en feuillets β qu'adopte la protéine en cause est très résistante à la protéolyse. [72]

La substance amyloïde se compose de :

-10% de composants communs à toutes les structures amyloïdes : le composant amyloïde P (SAP) et les glycosaminoglycanes (GAG)

-90% de composant protéique organisé en fibrilles rectilignes, enchevêtrées les unes avec les autres

Les fibrilles amyloïdes en conformation β plissée ont une forte affinité avec le rouge Congo et sont reconnaissables de par leurs propriétés optiques de biréfringence en lumière polarisée. [62]

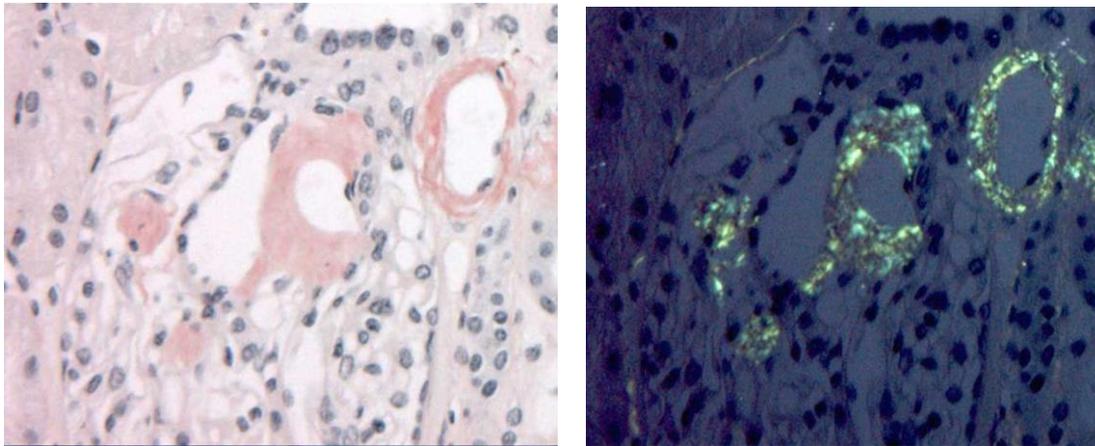


Image 6. Biopsie rénale Rouge Congo X100.

Dépôts d'amylose artériolaires et hilaires, colorés en rouge à l'examen en lumière blanche et prenant un aspect biréfringent en lumière polarisée. [110]

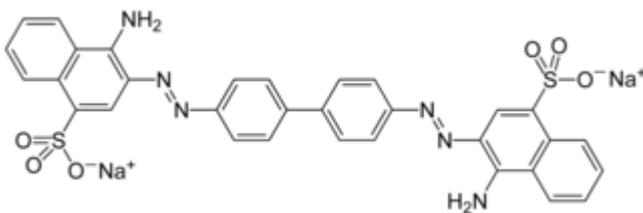


Image 7. Le rouge Congo

Formule : $C_{32}H_{22}N_6Na_2O_6N_2$

Masse moléculaire : 697

Le composant amyloïde P (SAP) est une glycoprotéine sérique qui rentre dans la composition de tous les dépôts amyloïdes. Elle s'articule en 10 sous-unités polypeptidiques glycosylées identiques qui s'associent de façon non covalente et forment deux pentamères disposés en deux filaments hélicoïdaux. SAP appartient à la famille des pentraxines. Elle présente une analogie de structure avec la Protéine C Réactive (CRP) au niveau des parties N-terminales. A noter le rôle des pentraxines dans les processus immunologiques aigus. [74]

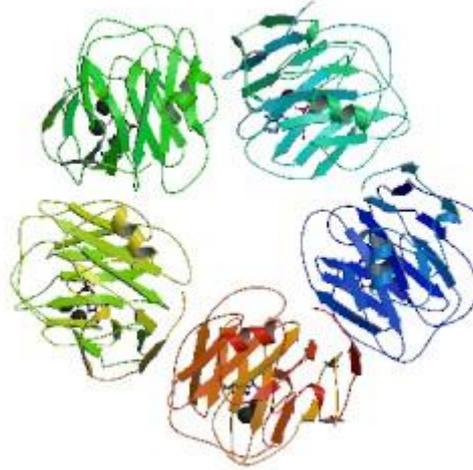
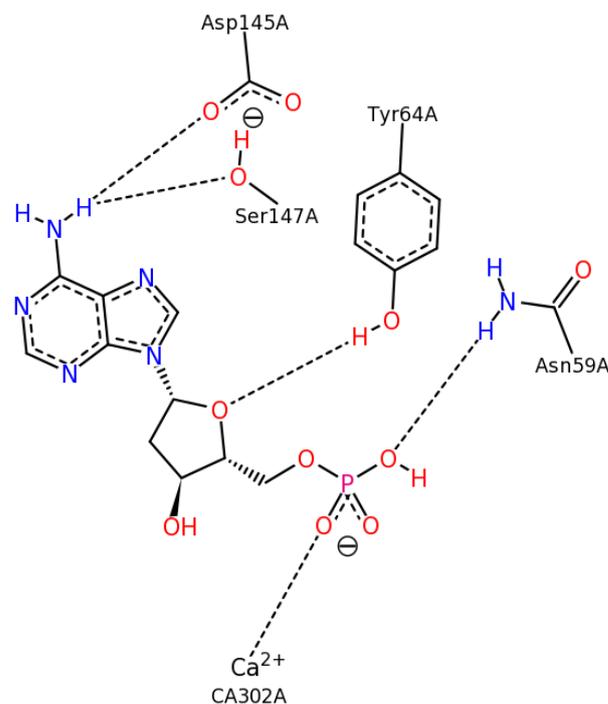


Image 8. Vue 3D d'un pentamère du Composant amyloïde P (SAP) [74]

La liaison de SAP à une variété de ligands tels que d'autres protéines, l'ADN et les glycosaminoglycanes est dépendante du calcium.

Exemple : interaction du Ca^{2+} avec le ligand 2'desoxyadénosine-5'-monophosphate [75]



Caractéristiques de SAP : [73]

Le composant amyloïde P est en relation avec le tissu conjonctif et les structures cellulaires et extracellulaires des différents tissus de l'organisme. Le rôle commun du composant amyloïde P avec le collagène de type IV, constituant majeur des lames basales, est fort probable à cause des similitudes retrouvées dans la composition en acides aminés et la solubilité. Cette hypothèse suggère un lien direct avec les tissus touchés par l'accumulation des protéines amyloïdogènes.

Le composant amyloïde P pourrait être impliqué dans les processus inflammatoires liés au système du complément. Une étude menée chez la souris a montré un taux de SAP dix fois plus élevé sous un stimulus inflammatoire. Cette augmentation serait induite par l'interleukine 1.

Les glycosaminoglycanes (GAG) sont des macromolécules glucidiques qui rentrent dans la composition des matrices extracellulaires des tissus conjonctifs.

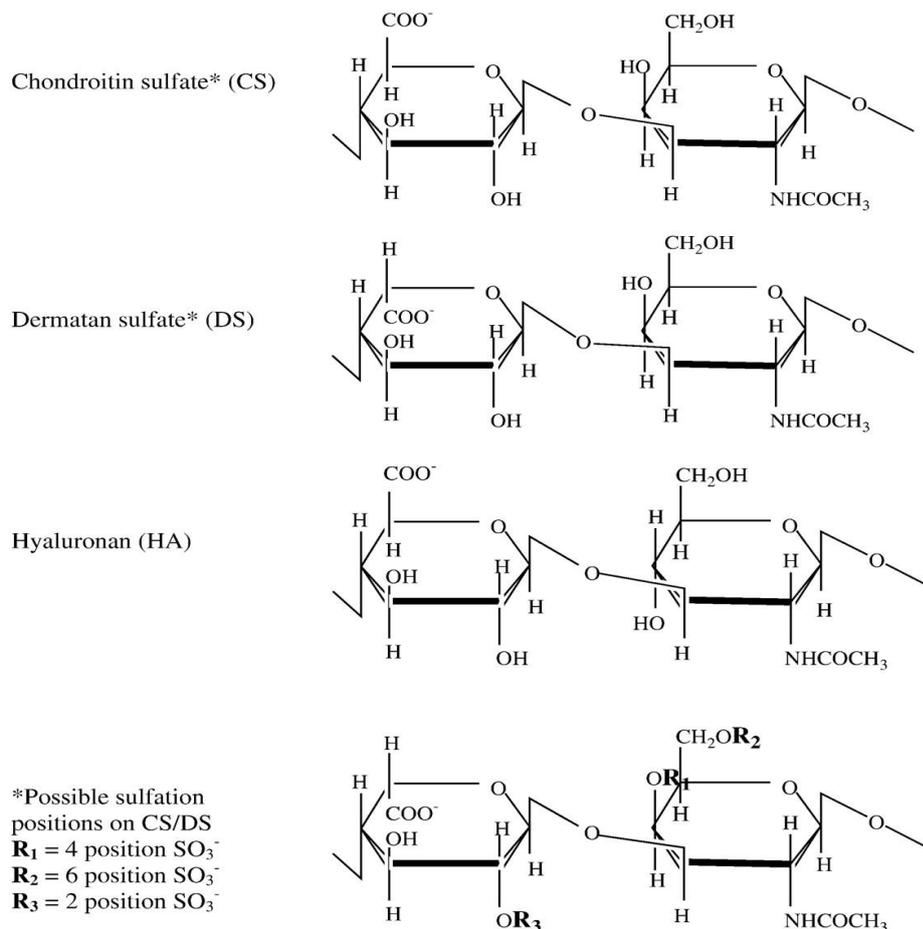


Image 9. Les principaux glycosaminoglycanes

4. Les protéines chaperonnes

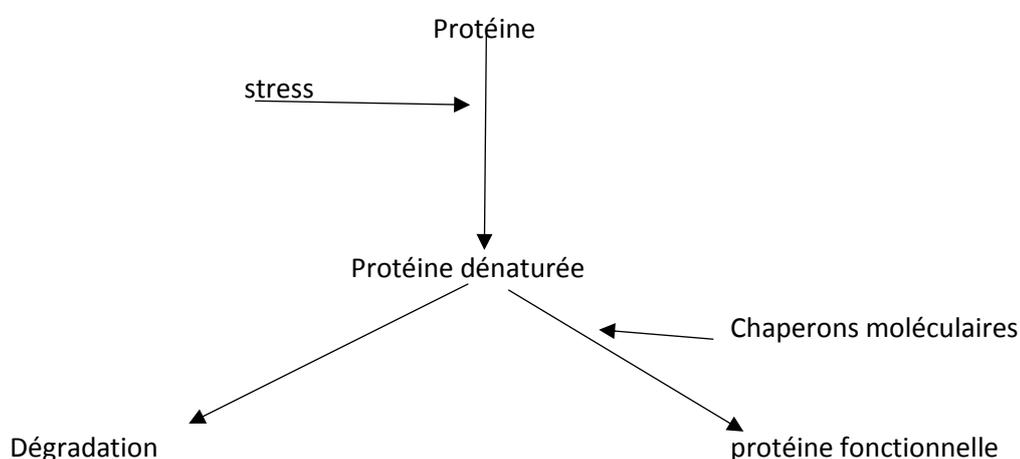
Les protéines chaperonnes sont des protéines particulières appelées HSP (*Heat Shock Protein*) pour protéines de choc thermique. Leur fonction est d'assurer le repliement correct d'autres protéines pour que celles-ci puissent remplir leur rôle au sein de l'organisme. Le terme de choc thermique fait référence au fait que la synthèse de ce type de protéines est augmenté suite à une élévation de la température, une diminution du pH cellulaire ou tout autre stress (radiations, oxydants, composants chimiques...). Ces protéines sont synthétisées aussi en réponse à des stimuli physiologiques ou physiopathologiques. Elles sont classées en trois grandes familles en fonction de leur poids moléculaire : Hsp 27, Hsp 70 et Hsp 90. Elles se trouvent le plus souvent dans le cytoplasme et le noyau de la cellule.

Annexe 3. Nomenclature et localisations intracellulaires des différentes protéines de stress chez les eucaryotes (d'après Kiang et Tsokos 1998) [79]

HSP	LOCALISATION INTRACELLULAIRE
HSP 110	Cytosol/noyau
HSP 90	Cytosol/ noyau
HSP 73	Cytosol/noyau
HSP 72	Cytosol/noyau
GRP 75	Mitochondrie/chloroplaste
HSP 60	Mitochondrie/ chloroplaste
HSP 47	Réticulum endoplasmique
HSP 20/27	Cytosol/ noyau
HSP 10	Mitochondrie/chloroplaste
UBIQUITINE	Cytosol/ noyau

Les gènes qui codent pour les protéines de choc thermique sont sous le contrôle des « heat shock transcription factors » (HSF). La phosphorylation des HSF est un facteur important dans la régulation de l'activité des gènes codant pour les HSP. L'activité transcriptionnelle de HSF dépend de signaux physiques et environnementaux mais aussi tissulaires. Les protéines Hsp assurent la protection des protéines cellulaires en se liant à celles-ci. Elles empêchent l'agrégation des protéines et facilitent leur restructuration fonctionnelle.

Figure 1. Effet du stress et rôle des HSP [79]



C. Gènes, génomes, hérédité, mutation

Le corps humain est formé d'un millier de milliards de cellules. La cellule, du latin « *petite chambre* » est l'unité de structure, fonctionnelle et reproductrice qui constitue l'être vivant. Le noyau de chaque cellule renferme une quantité identique de chromosomes présents en deux exemplaires. Si l'ADN représente l'information, ce sont les protéines qui déterminent la forme au niveau cellulaire. En outre les gènes auront pour mission de porter l'information spécifiant la composition chimique des protéines ou les signaux qui permettront de réguler la production de telle ou telle protéine par la cellule. [85]

L'état replié final d'une protéine est sous le contrôle à la fois de la séquence d'acides aminés spécifiés par le gène qui la code et de la physiologie de la cellule au moment du repliement.

La régulation des gènes dépend d'un certain nombre de protéines qui sont transcrites plus ou moins en continu par les gènes dits « de ménage ». Des signaux extérieurs à la cellule assurent aussi cette régulation, comme par exemple les nutriments ou les hormones stéroïdes. Le signal peut également provenir de la cellule elle-même en réponse à la lecture d'autres gènes. [80]

La transthyrétine est codée par un gène de petite taille (7 kilobases) qui se trouve sur le bras long du chromosome 18. Ce gène comprend quatre exons et trois introns entièrement séquencés. Les patients atteints sont habituellement hétérozygotes. La transmission est autosomique dominante.

D. Les principaux types d'amyloses

La protéine précurseur à l'origine des dépôts amyloïdes permet de différencier les amyloses. Une nomenclature est utilisée dans la pratique : le préfixe A pour « amylose » est suivi de l'abréviation de la protéine en cause.

1. Amylose AL (Amyloid Light chain)

L'amylose AL ou primitive (avec L pour chaîne légère d'anticorps) est le type d'amylose le plus fréquemment retrouvé puisqu'elle représente 85% des cas dans les pays développés. La maladie se caractérise par la production de façon anormale au niveau de la moelle osseuse de chaînes légères d'immunoglobulines par les plasmocytes. Les plasmocytes sont des cellules produites dans la moelle osseuse qui jouent un rôle important dans le système immunitaire. Dans des conditions physiologiques les plasmocytes sécrètent sur commande des anticorps pour protéger l'organisme des infections et des agressions. Les anticorps sont des protéines composées de deux chaînes légères et de deux chaînes lourdes. Peu de temps après leur production ces protéines sont recyclées par notre organisme. Il arrive que chez certains individus on observe une production anormale de chaînes légères d'immunoglobulines par les plasmocytes. Ces « chaînes légères libres » sont résistantes à la dégradation. Elles s'accumulent et forment des fibrilles amyloïdes dans le milieu extracellulaire des différents organes et tissus (rein, cœur, foie, rate, nerfs, intestins, peau, langue, vaisseaux sanguins). [23]

La maladie est découverte le plus souvent tardivement, quand le taux de substance amyloïde dans l'organe est suffisant pour l'affaiblir. En cas d'atteinte rénale, le premier signe observé est une protéinurie. La protéine retrouvée dans les urines est l'albumine, protéine qui assure un équilibre entre les liquides des différentes structures de l'organisme et le transport de nombreuses molécules. La conséquence directe est un œdème au niveau des jambes. L'absence de prise en charge du patient conduira à une insuffisance rénale progressive.

L'atteinte cardiaque se manifestera par une fatigue et un essoufflement, le cœur ne pouvant plus assurer un débit cardiaque suffisant suite à l'infiltration du muscle cardiaque par les fibrilles amyloïdes. On observe aussi des anomalies du rythme cardiaque.

L'atteinte du foie se manifeste par une augmentation de son volume.

L'atteinte des nerfs provoque des fourmillements et des engourdissements au niveau des extrémités mais aussi des troubles digestifs. Une hypotension orthostatique est fréquemment retrouvée, elle résulte d'une atteinte du nerf vague.

Le diagnostic repose sur la biopsie d'un organe touché (rein, cœur, tube digestif...). Mais il sera possible d'effectuer un prélèvement au niveau du tissu graisseux situé sous la peau ou au niveau des glandes salivaires du fait du caractère disséminé des dépôts.

Le traitement a pour but de diminuer autant que possible la production de l'immunoglobuline monoclonale responsable des dépôts. Le traitement est le même que celui des maladies hématologiques comme la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome à savoir la chimiothérapie. Si la diminution des chaînes légères est significative l'état clinique des patients s'améliore. Les dépôts amyloïdes cessent petit à petit de se former et

l'organisme les élimine progressivement. En cas d'atteinte sévère, la transplantation d'organe est proposée. [40]

2. Amylose AA (amyloid associated)

L'amylose AA ou secondaire correspond à une complication de l'inflammation chronique. Elle peut survenir au cours d'une maladie inflammatoire (ex : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn), d'une maladie infectieuse ou d'un cancer. Pendant un état inflammatoire le foie synthétise en grande quantité la protéine SAA (Serum Amyloid A protein) en réponse à l'action de différentes interleukines proinflammatoires (IL1, TNF, IL-6 et IL-11). La concentration de la protéine SAA est multipliée par 10 voire par 1 000. Cette protéine participe à la mobilisation des cellules immunitaires au cours de l'inflammation et stimule des enzymes qui interviennent dans la dégradation de la matrice extracellulaire. Plus l'inflammation persiste plus le risque de développer une amylose AA augmente. L'association à d'autres facteurs tels que les facteurs génétiques et environnementaux permettrait d'expliquer la survenue de cette maladie chez telle ou telle personne. Une étude menée chez 374 patients a montré une atteinte rénale chez 97% des patients souffrant d'amylose AA, 11% se trouvant au stade d'insuffisance rénale terminale. [6] [24] La polyarthrite rhumatoïde (PR) et la spondylarthrite ankylosante (SPA) sont dans les pays occidentaux la première cause d'amylose AA. [25]

Une protéinurie et un taux de créatinine dans le sang élevés témoignent d'une atteinte rénale. Le diagnostic précis nécessite de confronter l'ensemble des données cliniques, histologiques et de pratiquer l'immunohistochimie pour différencier l'amylose AA des autres types d'amylose.

Le traitement réside dans la maîtrise de l'inflammation. Si le traitement est efficace il s'ensuit une diminution de la formation des dépôts et une élimination de ceux-ci par l'organisme. [41]

3. Amylose A β_2 M

La β_2 microglobuline est une protéine sérique circulante. Retrouvée à la surface des cellules présentatrices de l'antigène elle rentre dans la composition des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I (CMH I). Le CMH I est un système de reconnaissance du soi. La β_2 microglobuline est retrouvée sur pratiquement toutes les cellules nucléées de l'organisme. Avec les autres molécules qui composent le CMH I elle présente l'antigène aux lymphocytes T cytotoxiques (T CD8) et permet de stimuler la réponse immunitaire. Son élimination est rénale. Chez des patients souffrant d'insuffisance rénale et bénéficiant de dialyses depuis un certain temps, on observe une accumulation de la β_2 microglobuline qui ne traverse pas le filtre de dialyse et s'accumule alors dans le sang. Avec les années elle se retrouve dans les tissus, préférentiellement au niveau des articulations et des tendons. [23] On parle d'arthropathie liée à la dialyse.

La transplantation de rein est le traitement le plus efficace qui pourra être proposé. L'utilisation de membranes de dialyse à faible teneur en cuivre peut prévenir ou retarder l'apparition de la maladie. [23]

4. Amylose familiale

L'amylose familiale est héréditaire. L'altération de l'ADN peut survenir au cours de la vie d'un individu ou être hérité de l'un des deux parents. Le gène muté code le plus souvent pour la transthyrétine. Une fois synthétisée la transthyrétine présente une altération dans sa configuration spatiale et ne peut plus remplir sa fonction physiologique. Par conséquent elle s'accumule dans différents organes. Les organes les plus touchés sont le cœur et le système nerveux. Les symptômes apparaissent généralement en milieu ou en fin de vie. [23]

5. Amylose systémique sénile

L'amylose systémique sénile est liée à l'âge et apparaît tardivement. On observe une accumulation de protéines normales (sauvage) dans l'organisme. C'est le cas par exemple de la transthyrétine normale qui s'accumule dans le cœur des personnes âgées. On parle de cardiomyopathie amyloïde. A la différence de l'amylose familiale il n'y a pas de mutation de la transthyrétine (TTR). 30% des patients présentant une « défaillance cardiaque avec fraction d'éjection préservée » souffrent d'amylose systémique sénile à TTR. [23]

E. Epidémiologie

Plus de 500 cas d'amylose à la transthyrétine ont été recensés en France (métropole et DOM-TOM) [5] avec plus de 100 mutations du gène codant pour la transthyrétine dans le monde. La mutation la plus fréquente est la substitution de la valine en position 30 par la méthionine : Val30Met. Cette mutation a été décrite pour la première fois au Portugal. En Europe les zones endémiques sont le Portugal et la Suède. [6] La forme portugaise est très bien décrite. L'âge de début de la maladie est le plus souvent de 33 ans et concerne donc des sujets jeunes. Quasiment 100% des patients portugais atteints d'amylose à transthyrétine portent une mutation V30Met. Dans 85% des cas il existe une histoire familiale. L'âge de survie, une fois le diagnostic posé est de 11 ans. Les dépôts amyloïdes sont retrouvés au niveau des nerfs périphériques. On parle de Polyneuropathie Amyloïde Familiale (PAF).

En France l'histoire de la maladie est différente. Il existe une grande hétérogénéité génétique avec plus de 35 mutations recensées. Seul 50% des mutations concerne la mutation Val30Met. Dans 50% des cas, il n'y a aucun antécédent familial ce qui rend le diagnostic difficile. L'âge moyen de début de la maladie est de 58 ans. Une fois le diagnostic posé l'espérance de vie est d'environ 7 ans. [9]

A l'heure actuelle des cas de polyneuropathies amyloïdes familiales sont recensés un peu partout dans le monde (Europe, Nord de l'Amérique incluant les USA, centre de l'Amérique, Asie). Les trois principaux foyers endémiques sont le Portugal, le Japon et la Suède.

Un observatoire international pour l'amylose à la transthyrétine (THAOS) a été créé en 2007 par le laboratoire américain PFIZER. Ce dispositif permet de recueillir des données neurologiques, cardiaques, systémiques, biologiques et thérapeutiques. La qualité de vie des patients présentant une amylose à TTR ou porteur asymptomatique est également prise en compte. En 2012, THAOS comptait 1488 sujets de 17 pays : 66% des sujets présentant une mutation du gène de la transthyrétine déclaraient la maladie. 55 mutations ont été identifiées, 74% concernent la mutation Val30Met ; 4,8% Val122Ile et 2% Glu89Gln. Les premiers symptômes apparaissent en moyenne à 53,2 ans pour Val30Met et à 63,4 ans pour Val122Ile. Dans 62,5% des cas il s'agit d'une atteinte neurologique et dans 25,7% des cas d'une atteinte neurologique et cardiaque. 11,8% des sujets ont une atteinte principalement cardiaque. 229 patients ont bénéficiés depuis 2007 d'une greffe de foie. [31]

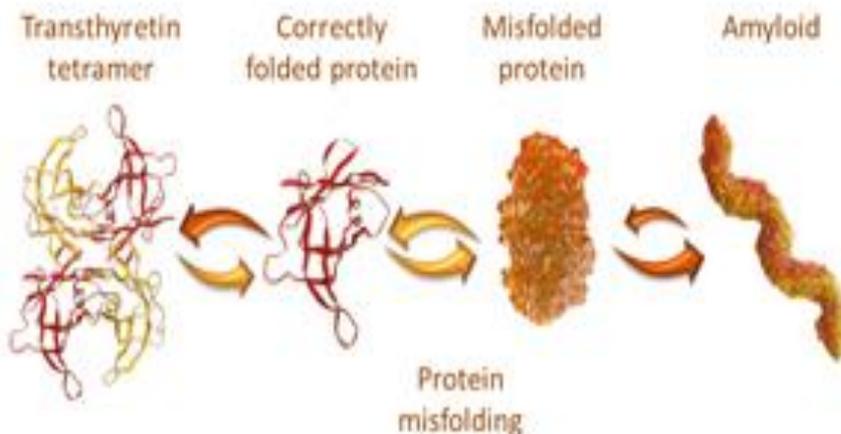
1 patient sur 2 décède de complications cardiaques à cause des fibrilles amyloïdes qui s'accumulent dans le muscle cardiaque.

F. Toxicité des amyloses à la transthyrétine

1. Formation des fibrilles amyloïdes

La synthèse de la transthyrétine s'effectue dans la cellule. La transthyrétine se compose de quatre monomères identiques qui s'apparient deux par deux pour former des dimères. Les dimères s'associent pour former un tétramère de 55 000 kDa. Il représente la structure tertiaire de la protéine c'est-à-dire la forme compacte repliée. Une fois la protéine correctement repliée, elle est sécrétée à l'extérieur de la cellule. Elle se compose d'un canal en son centre où vient se fixer la thyroxine et de deux sites de liaison en surface où viennent se fixer le complexe RBP/Vitamine A. Divers processus pathologiques tels que la mutation semblent fragiliser les liaisons qui assurent la stabilité du tétramère qui se dissocie alors en monomères. Les monomères ne parviennent pas à se replier correctement. Ils ont tendance à s'agréger entre eux et finissent par former une masse compacte : les fibrilles amyloïdes. Les fibrilles amyloïdes adoptent une conformation β plissée, se déposent et s'accumulent dans l'espace extracellulaire. Les tissus les plus touchés sont le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome. Les agrégats sont retrouvés aussi dans le tube digestif, les reins et le cœur. [4] [43]

Annexe 4. [8]



L'instabilité du tétramère libre entraîne la dissociation des monomères qui se replient sur eux-mêmes. Les fibrilles amyloïdes sont la conséquence du repliement anormal de la transthyrétine par rapport à sa configuration normale [4]

2. Toxicité des fibrilles amyloïdes dans les tissus

A l'heure actuelle plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer la toxicité des fibrilles amyloïdes dans l'organisme. [10]

a) Activation du récepteur de mort cellulaire : Fas

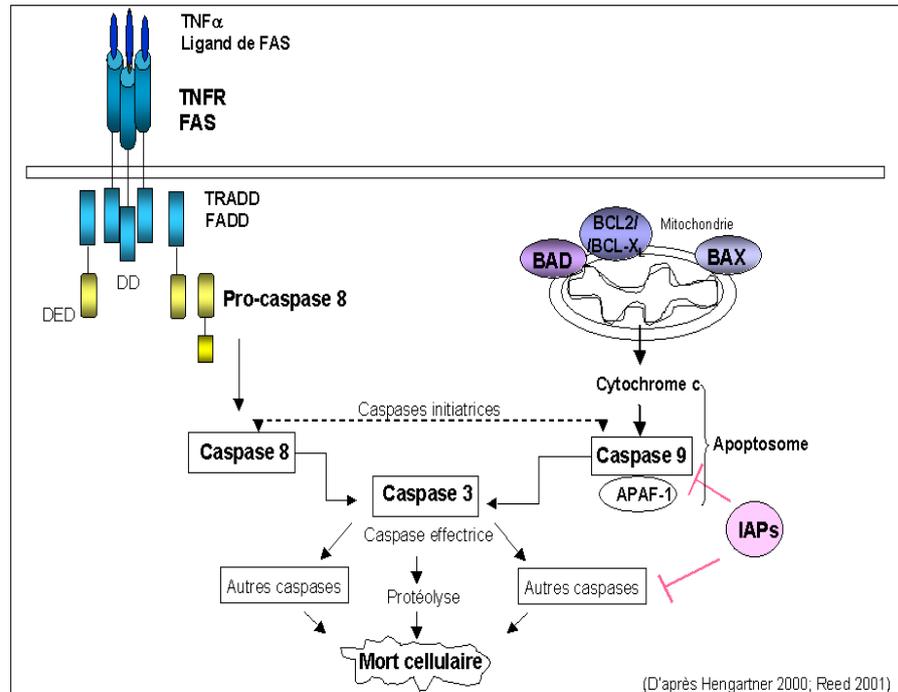


Figure 8. Induction de l'apoptose. DD: Death Domain. DED: Death Effector Domain. IAP: Inhibitor of apoptosis.

Schéma. [81]

La protéine Fas est une protéine transmembranaire qui appartient à la famille du récepteur du TNF (*Tumor Necrosis Factor*). Le facteur de nécrose tumorale est une importante cytokine⁴ qui joue un rôle important dans l'inflammation et la réaction de phase aiguë. Quand la molécule Fas Ligand se lie au récepteur Fas, le mécanisme de mort cellulaire par apoptose est activé. Les caspases⁵ présentes sous forme inactive dans le cytoplasme sont alors activées par clivage et dimérisation. On aboutit in fine à la mort de la cellule. Les caspases représentent les effecteurs de la mort cellulaire apoptotique. L'activation de la caspase 8 représente la voie extrinsèque du processus apoptotique tandis que l'activation de la caspase 3 par la libération mitochondriale du cytochrome c représente la voie intrinsèque du processus apoptotique. Les deux voies se complètent pour aboutir in fine à la mort cellulaire. **Apaf** pour « *apoptosis protease-activating factor* » jouerait le rôle de chaperon en catalysant l'activation des caspases. [44] [47]

⁴ Les cytokines sont des substances protéiques synthétisées par les cellules du système immunitaire (lymphocyte, macrophage) qui agissent sur d'autres cellules immunitaires pour en réguler l'activité

⁵ Le mot caspase vient de l'anglais **cysteiny-l-aspartate-cleaving proteases**. Ce sont des protéases à cystéine de la famille de l'interleukin-1 converting enzyme (ICE). Les caspases clivent leurs substrats protéiques à des sites contenant un résidu aspartate, cette étape signe la mort irréversible de la cellule

b) Le stress oxydant

L'oxygène joue un rôle central dans le fonctionnement des cellules humaines : il est à la fois essentiel pour le métabolisme normal et toxique. La chaîne respiratoire mitochondriale couple l'oxydation de coenzymes transporteurs d'hydrogène ou d'électrons avec la phosphorylation de l'ADP (Adénosine Diphosphate) en ATP (Adénosine Triphosphate). Ceci permet aux êtres aérobies de puiser leur énergie. 36 molécules d'ATP à haut potentiel énergétique sont produites lors de la réduction de l'oxygène. En temps normal, environ 0,4 à 4% d'électrons s'échappent, réagissent directement avec l'oxygène présent dans le cytoplasme et donnent naissance aux espèces oxygénées activées (EOA). Parmi les espèces oxygénées activées on retrouve l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$, le radical hydroxyle $OH\cdot$, le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 ou l'oxygène singulet 1O_2 . [45] Dans des conditions physiologiques les EOA remplissent la fonction de messagers secondaires permettant de réguler le phénomène d'apoptose ou d'activer des facteurs de transcription. Mais formées en trop grande quantité, elles deviennent toxiques pour l'organisme. Elles sont capables d'activer l'expression de gènes qui codent pour des cytokines pro-inflammatoires ou des protéines d'adhésion. Par leur nature instable, elles peuvent induire des modifications oxydatives délétères au sein de l'organisme :

-la guanine de l'ADN peut réagir avec le radical hydroxyle $OH\cdot$ pour former la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG), qui au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associe avec l'adénine. La conséquence est l'apparition de mutations au sein de l'ADN

-l'attaque radicalaire d'un acide aminé entraîne l'oxydation de certains résidus. On aboutit à des modifications fonctionnelles importantes. Certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats qui s'accumulent dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire

-le radical hydroxyle peut interagir avec les lipides membranaires et générer un radical peroxyde. Les peroxydes peuvent être neutralisés par le glutathion peroxydase. Si ce n'est pas le cas, ils continuent à s'oxyder puis se fragmentent en aldéhydes (monaldéhyde, 4-hydroxynonéal) pro-athérogènes. [45] [83]

L'organisme est équipé d'un ensemble complexe de défenses antioxydantes afin de se protéger des effets délétères des EOA. Il dispose d'une source exogène qui est l'alimentation (fruits et légumes riches en vitamines C, E, caroténoïdes...) et d'une source endogène avec les enzymes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase), les protéines (ferritine, transferrine...) et les systèmes de réparations des dommages oxydatifs tel que les endonucléases. Sans oublier les cofacteurs des enzymes antioxydantes que sont les oligoéléments (sélénium, cuivre, zinc) [45] [83]

Le stress oxydant est la résultante d'un déséquilibre entre la génération d'espèces oxygénées activées (EOA) et les défenses antioxydantes de l'organisme. [45] [82]

c) Le stress du réticulum endoplasmique

Le réticulum endoplasmique est le lieu du repliement et de l'assemblage des protéines nouvellement synthétisées. Il s'agit d'un organelle essentiel à la maturation des protéines. Le repliement des protéines requiert la participation des protéines chaperonnes qui interagissent avec les segments hydrophobes exposés des protéines en cours de synthèse ou mal repliées afin de prévenir les erreurs de repliement. Cependant, il arrive que des protéines incorrectes soient produites. Elles sont alors retenues dans le réticulum endoplasmique. Deux solutions sont possibles, la prise en charge des protéines mal repliées par les chaperons pour corriger les défauts de repliements ou bien le transport dans le cytoplasme de la cellule où elles sont dégradées par le protéasome ERAD (*Endoplasmic Reticulum-associated degradation*). Quand la quantité de protéines mal repliées est trop importante, tout le système se sature et les protéines incorrectes s'accumulent dans le réticulum endoplasmique. On parle alors de stress du réticulum endoplasmique. Pour se défendre celui-ci déclenche la réponse UPR (*unfolded protein response*⁶). Le but est d'augmenter l'élimination des protéines incorrectes. La réponse UPR se met en place par l'activation de trois protéines transmembranaires du RE : PERK (*PKR-like ER protein kinase*), ATF6 (*activating transcription factor 6*) et IRE-1 (*inositol requiring enzyme 1*). Cette activation augmente les capacités de repliement, de maturation, voire de dégradation du RE. Réponse physiologique, elle joue un rôle clé dans les cellules à forte capacité sécrétrice. [111].

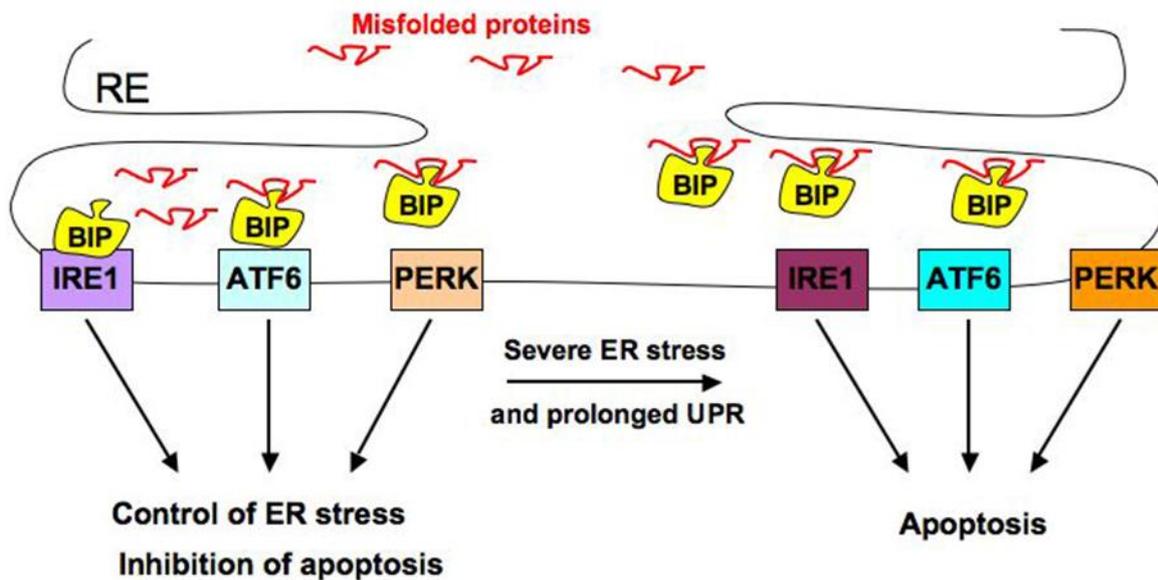


Image 10. [112]

⁶ Réponse de la protéine mal repliée

Néanmoins si le stress est trop important on aboutit à la mort de la cellule par apoptose. Toute mutation qui altère la conformation protéique est capable de bloquer les protéines dans le réticulum endoplasmique et de créer une situation pathologique. [84]

Le réticulum endoplasmique est aussi le principal site de réserve calcique de la cellule. Il présente dans sa membrane des pompes calciques ATP-dépendantes. Les protéines spécialisées dans le repliement d'autres protéines sont dépendantes pour la plupart de la concentration calcique. C'est le cas par exemple de la protéine chaperonne BiP (Binding Immunoglobulin Protein) aussi connue sous le nom de Glucose Regulated Protein 78 (GRP 78) qui appartient à la famille des protéines de choc thermique.

Toutes les situations qui vont conduire à une altération de la fonction du réticulum endoplasmique empêchent la conformation correcte des protéines.

d) *Le processus inflammatoire*

Les fibrilles amyloïdes activent le récepteur membranaire RAGE (récepteur pro-inflammatoire) qui transmet un signal dans le noyau de la cellule via la voie des MAP kinases⁷. Le facteur nucléaire kappa B (NF-κB) est alors activé. Il stimule la transcription de cytokines inflammatoires (TNF α, IL 1...) et de molécules de réponse au stress oxydant (protéines de choc thermique) dans le noyau de la cellule. [86]

Le stress du réticulum endoplasmique ainsi que la réponse UPR stimulent aussi la synthèse de molécules pro-inflammatoires. En effet la réparation des protéines mal repliées dans le réticulum endoplasmique nécessite beaucoup d'énergie. Cette énergie entraîne la production d'Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO) qui s'accumulent dans l'espace intracellulaire. Les ERO sont d'importants activateurs de l'inflammation. Elles peuvent cibler les protéines chaperonnes et les canaux ioniques calciques du réticulum endoplasmique, conduisant au relargage de calcium du RE vers le cytoplasme et à l'activation des voies de signalisation du stress. Le calcium se concentre dans la mitochondrie où il bloque la chaîne de transport des électrons. La conséquence est une production accrue d'ERO. [47] [48]

Parmi les cytokines impliquées dans le processus inflammatoire on retrouve l'interleukine 1 (IL-1) et le tumor necrosis factor (TNF) qui sont des acteurs majeurs. Ils sont capables de stimuler la production d'autres cytokines, enzymes et médiateurs lipidiques par les cellules. L'IL 6, très présente aussi au cours de l'inflammation stimule la production de protéines de la phase aigüe de l'inflammation par les hépatocytes. [49]

Les dépôts de fibrilles amyloïdes dans les tissus déclenchent et entretiennent l'inflammation. L'activation des macrophages, des cytokines et des chimiokines⁸ aboutit à la mort cellulaire.

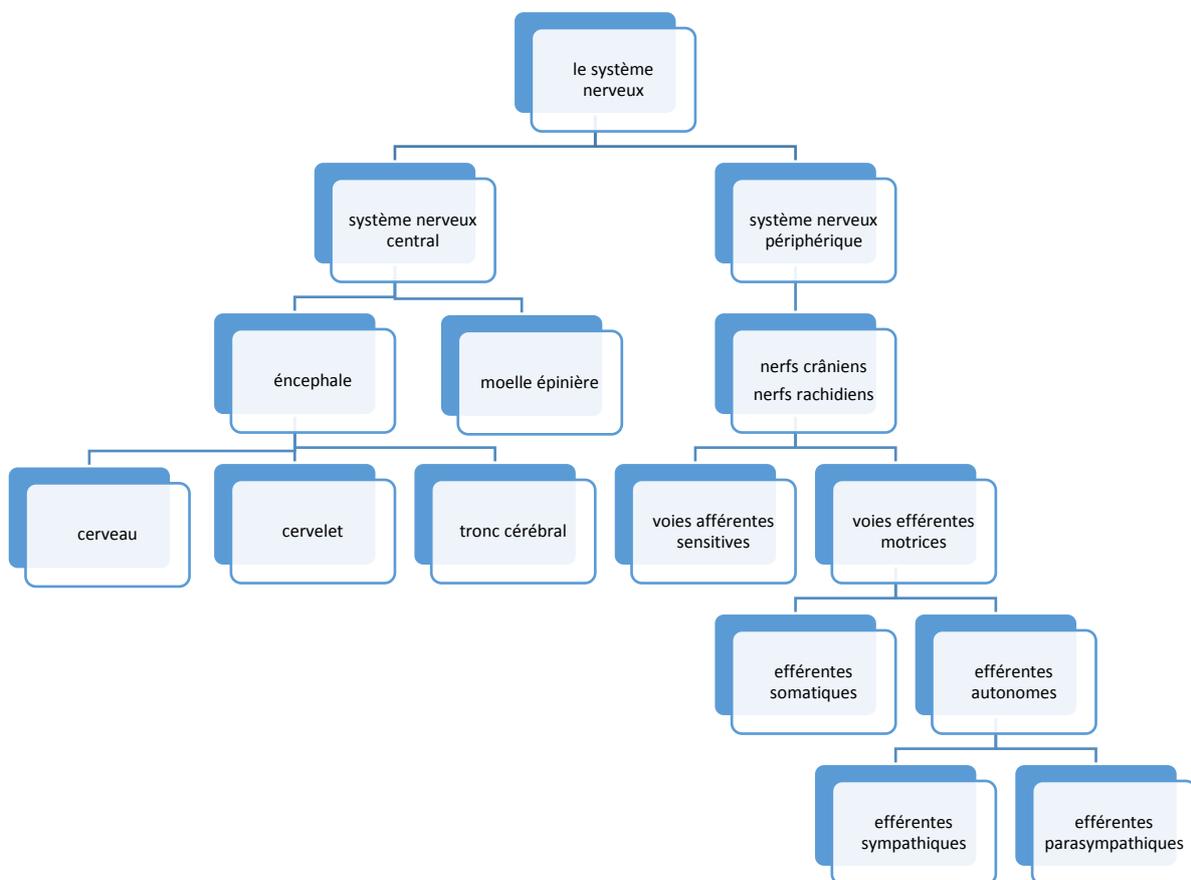
⁷ Kinases activées par les protéines mitogènes

⁸ Cytokines chimiotactiques responsables de la migration des leucocytes. Elles sont exprimées en réponse à des cytokines inflammatoires, à des facteurs de croissance et à des stimuli pathogènes.

3. La Polyneuropathie Amyloïde Familiale à la Transthyrétine : TTR-PAF

L'atteinte du système nerveux périphérique est caractéristique dans l'amylose à la transthyrétine bien qu'elle ne soit pas spécifique de la maladie. Les fibrilles amyloïdes s'accumulent sur le nerf et provoquent une destruction nerveuse probablement par les différents mécanismes vus précédemment (activation du récepteur de mort cellulaire Fas, stress oxydant, stress du réticulum endoplasmique et processus inflammatoire).

a) *Le système nerveux périphérique*



Le système nerveux périphérique est composé de 43 paires de nerfs moteurs ou sensitifs qui relient le système nerveux central à l'organisme. Ce réseau de nerfs permet la transmission des informations sensibles et motrices. 31 paires de nerfs rachidiens naissent dans la moelle épinière et se poursuivent jusque dans les membres. 12 paires de nerfs crâniens naissent dans les noyaux du tronc cérébral. [55] [56]

Les neurones sont les cellules les plus spécialisées de l'organisme. Elles dépendent de cellules de soutien : les cellules gliales. Ces cellules sont indispensables à la survie ainsi qu'à

la maturation des neurones. Elles jouent également un rôle dans le fonctionnement neuronal et réagissent aux blessures neuronales en participant activement à la cicatrisation ou à la réparation des lésions. Ce sont les cellules de Schwann qui assurent ce soutien au niveau du système nerveux périphérique. Elles sont capables de réparer les fibres nerveuses sectionnées. Chaque nerf périphérique se compose d'axones entourés de nombreuses cellules de Schwann juxtaposées. Les cellules de Schwann forment une gaine de myéline qui permet une transmission de l'influx nerveux plus rapide au niveau des axones de gros diamètre. Les axones de petits diamètres sont composés de cellules de Schwann non myélinisante. Les fibres nerveuses se regroupent en faisceaux. L'endonèvre est le tissu conjonctif qui entoure chacune des fibres nerveuses à l'intérieur d'un faisceau nerveux. Le périnèvre entoure chaque faisceau et l'épinèvre relie les faisceaux entre eux. Le périnèvre entoure chaque faisceau et l'épinèvre relie les faisceaux entre eux.

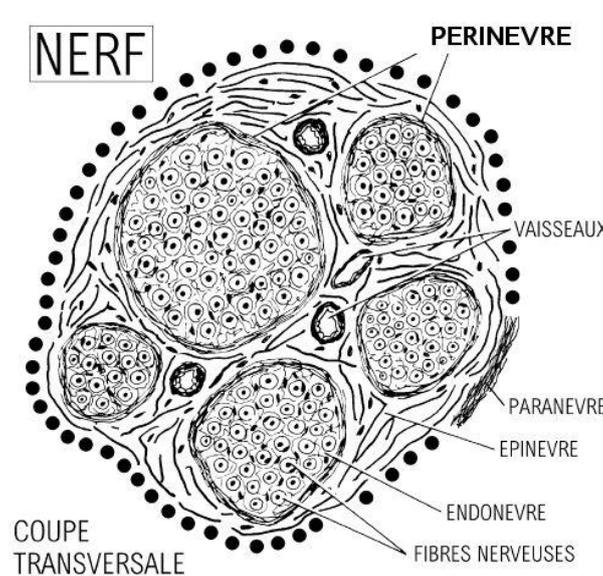


Image 11. Schéma des enveloppes d'un nerf périphérique en coupe transversale [50]

b) Polyneuropathie périphérique

La polyneuropathie périphérique se caractérise par une atteinte diffuse et symétrique des neurones moteurs et sensitifs des nerfs crâniens ainsi que des neurones sensitifs et moteurs des nerfs périphériques, des racines, des plexus et des troncs nerveux périphériques jusqu'à leurs ramifications terminales intramusculaires. Il y a aussi atteinte du système nerveux autonome. [6]

Les fibrilles amyloïdes sont retrouvées au niveau de l'endonèvre. L'accès de la transthyrétine synthétisée par le foie doit probablement se faire par l'endothélium des capillaires endoneuraux. Les dépôts amyloïdes s'accumulent autour des parois des capillaires et des lésions endothéliales. Ils sont fréquemment retrouvés à un stade tardif. La transthyrétine synthétisée par les plexus choroïdes accède à l'endonèvre via le liquide céphalorachidien où elle est sécrétée. L'accès y est direct par la continuité qu'il existe entre les espaces sous-arachnoïdiens et endoneuraux.

G. Principales manifestations cliniques

1. Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique se fait par étapes, elle est de type axonal. Les nerfs touchés en premier sont les nerfs les plus longs à leur extrémité distale puis au fur et à mesure que la dégénérescence se poursuit les petites fibres sont détruites. On différencie trois principaux stades au cours de l'évolution de la maladie. Cette évolution est progressive et ascendante.

Le stade 1 correspond à une neuropathie essentiellement sensitive. Elle dure cinq ans. On observe une atteinte de la sensibilité : engourdissements, douleurs au niveau des pieds puis au niveau de l'ensemble des membres inférieurs, des mains puis au niveau de l'ensemble des membres supérieurs.

Le stade 2 correspond à une neuropathie sensitivomotrice. La marche est altérée progressivement. La durée est aussi de cinq ans. L'atteinte motrice commence au niveau des pieds, puis s'étend progressivement à l'ensemble des membres inférieurs. Puis c'est au tour des mains et enfin de l'ensemble des membres supérieurs d'être touché.

Le stade 3 correspond à une perte de la marche (fauteuil roulant) [12] [34]

Différents phénotypes ont été mis en évidence en fonction de l'atteinte nerveuse. Le phénotype classique petite fibre correspond à l'atteinte des petites fibres nerveuses sensibles peu ou pas myélinisées. Les patients se plaignent de douleurs et de troubles trophiques des pieds. Le phénotype toutes fibres touche les fibres sensibles mais aussi les fibres motrices et autonomes. Les patients présentent des troubles de la marche avec faiblesse des membres inférieurs. Le phénotype multifocal se caractérise par une atteinte des membres supérieurs dans un premier temps puis des quatre membres avec une prédominance distale. Les patients souffrent de douleur des membres supérieurs, de déficit moteur des mains et dans un second temps de déficit des membres inférieurs. Le phénotype ataxiant se caractérise par une paresthésie des membres inférieurs, des troubles de l'équilibre et de la marche. Le phénotype moteur pur plus anecdotique se caractérise par un déficit moteur distal des quatre membres. [9]

2. Atteinte végétative

a) *Atteinte digestive*

Une atteinte histologique du tube digestif est présente chez presque tous les patients porteurs d'une amylose systémique mais les manifestations cliniques surviennent dans 30 à 60% des cas. [33] Les autopsies réalisées au niveau du tube digestif montrent des dépôts dans 70 à 100% des cas. Ces dépôts sont retrouvés au niveau des vaisseaux sanguins et touchent tout le système vasculaire.

La macroglossie est l'une des atteintes les plus fréquentes. Les patients n'arrivent plus à s'alimenter correctement et souffrent de malnutrition. Elle engendre souvent des problèmes d'apnée du sommeil. [33]

Des troubles de la motricité œsophagienne sont aussi observés et résultent d'anomalies de pressions le long de l'œsophage et au niveau du degré de fermeture ou d'ouverture du

sphincter œsophagien inférieur. Les patients souffrent de dysphagie et de reflux-gastro-œsophagien. Des dépôts amyloïdes sont retrouvés dans 51 à 72% des biopsies réalisées. L'examen endoscopique montre un aspect finement granuleux dans 16% des cas, érosif dans 5% des cas, ulcéré dans 3% des cas et une friabilité de la muqueuse dans 3% des cas. [33]

L'atteinte gastrique se manifeste par une hypotonie et un retard de la vidange gastrique. L'examen endoscopique montre les mêmes lésions que dans l'œsophage, avec plus d'érosions et d'ulcérations, des formes pseudo-tumorales, parfois hémorragiques.

L'atteinte de l'intestin grêle est complexe. Les fibrilles amyloïdes s'accumulent au niveau du système nerveux intrinsèque et extrinsèque, des vaisseaux sanguins et de la couche musculaire de l'intestin. Les patients souffrent de diarrhées, de troubles de la motricité, d'hémorragies et de perforations. Des hypotensions, des syncopes peuvent survenir au cours de diarrhées sévères. Une stéatorrhée⁹ est notée chez 100% des patients souffrant de PAF. Les hémorragies surviennent suite à l'occlusion des vaisseaux mésentériques ou sous-muqueux. L'occlusion provoque une ischémie intestinale qui entraîne un suintement hémorragique, ceci à cause de la fragilité vasculaire artérielle ou veineuse. Cette fragilité résulte de l'infiltration amyloïde. Des hématomes sous-muqueux puis des hémorragies massives apparaissent. Les hémorragies peuvent être aussi le résultat d'une ulcération au niveau d'une portion intestinale très infiltrée par les fibrilles amyloïdes présentes au sommet d'une protrusion polypoïde. Les déficits associés en facteurs de la coagulation participent au caractère massif de certaines hémorragies.

Le côlon et le rectum sont aussi touchés. Les biopsies colorectales sont positives dans 83 à 91% des cas d'amylose digestive. Des aspects de tumeurs sous-muqueuses ou des formes pseudo-tumorales par épaississement des plis suite à l'infiltration amyloïde, sans possibilité de les différencier de tumeurs malignes au niveau macroscopique ont été décrites. [33]

b) Autres

L'hypotension orthostatique est très marquée et handicape beaucoup le quotidien des patients qui sont parfois obligés de rester coucher.

Les troubles génito-sphinctériens sont aussi problématiques (impuissance, incontinence, rétention urinaire).

Il faut ajouter à cela des troubles vasomoteurs à type d'œdème, cyanose, des troubles trophiques cutanés (peau sèche squameuse et atrophique), troubles des phanères (chute de poils, ongles cassants) et des troubles de la sudation.

3. Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est pratiquement constante, longtemps latente. On observe des dépôts de protéines au niveau du muscle cardiaque et des nerfs cardiaques. Une dénervation cardiaque très précoce et très fréquente s'accompagne d'un épaississement pariétal, d'anomalies diastoliques et de troubles de la conduction. [14] [34]

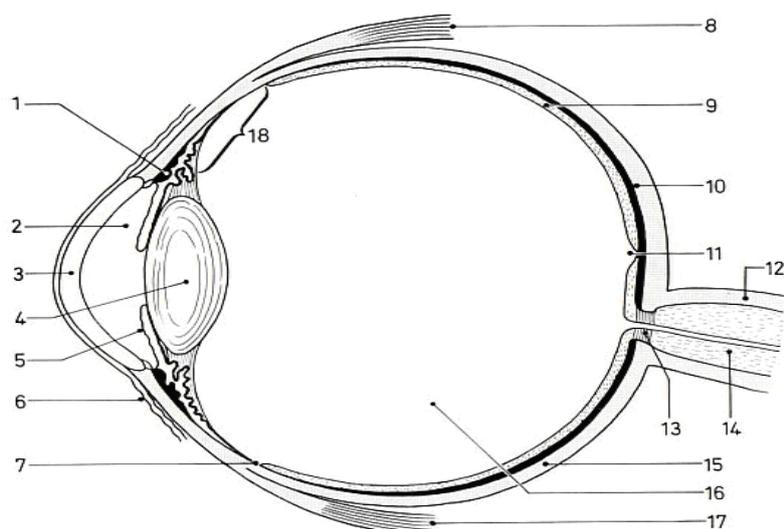
⁹ Quantité anormale de graisse dans les selles

4. Atteinte rénale

L'atteinte rénale touche un tiers des patients. Généralement tardive, elle se manifeste par une protéinurie. [34] Les dépôts de protéine se font essentiellement au niveau du glomérule rénal situé à la surface du rein. Le glomérule en temps normal joue le rôle de filtre et permet d'éliminer les toxines urémiques mais aussi d'équilibrer l'eau et les sels produits par le corps. Quand les dépôts d'amylose attaquent le filtre une porosité importante apparaît et des grosses molécules comme l'albumine se retrouvent dans les urines. Les dépôts amyloïdes sont asymptomatiques pendant quelques années puis des œdèmes des membres inférieurs apparaissent. On aboutit à une insuffisance rénale terminale qui nécessite le plus souvent la mise en place de séances de dialyse et qui peut aboutir à la greffe de rein. [13] [34]

5. Atteinte oculaire

Les atteintes oculaires sont fréquentes. La TTR étant synthétisée en petite quantité par la rétine, la transplantation hépatique ne stoppera pas l'évolution des atteintes oculaires. La TTR est synthétisée par les cellules de l'épithélium pigmentaire qui est en continuité avec le corps ciliaire.



1 corps ciliaire 2 chambre antérieure 3 cornée 4 cristallin 5 iris 6 conjonctive 7 ora serrata 8 muscle droit supérieur 9 rétine 10 choroïde 11 macula 12 gaines du nerf optique 13 lame criblée 14 nerf optique 15 sclère 16 vitré 17 muscle droit inférieur 18 base du vitré

Coupe sagittale de l'œil [87]

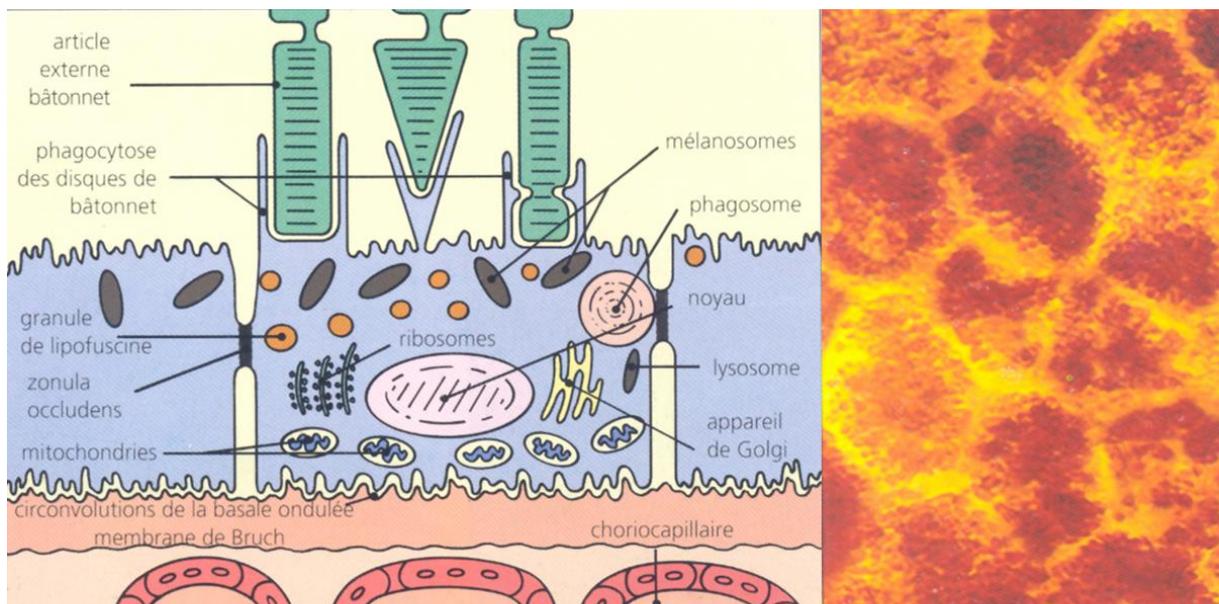
La kératoconjonctivite sèche est souvent rencontrée dans la PAF. L'infiltration des glandes lacrymales par les fibrilles amyloïdes diminue la sécrétion lacrymale et altère le système sensitif afférent qui innerve la glande lacrymale.

L'infiltration amyloïde du trabéculum et des vaisseaux conjonctivaux entraîne une augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse et une augmentation de la pression veineuse épisclérale. On parle de glaucome secondaire.

Des dépôts vitréens peuvent apparaître à cause de la composition du vitré riche notamment en protéoglycanes et par le fait que la transthyrétine est synthétisée aussi par l'épithélium pigmentaire. Si le retentissement visuel est important, le patient bénéficie d'une

vitrectomie. L'absence de trame de collagène et de protéoglycane protège en théorie de la récurrence. Cependant, de nouveaux dépôts ont été rapportés après vitrectomie. Une analyse histologique des pupilles a mis en évidence des dépôts amyloïdes au niveau de la face antérieure, postérieure et au niveau du bord pupillaire, dans le sphincter et le muscle dilatateur de l'iris. Une atteinte des voies nerveuses sympathiques et parasympathiques contribuerait aux anomalies pupillaires et iriennes constatées. [35]

Des atteintes vasculaires rétinienne et choroïdiennes sont décrites dans des études histopathologiques à cause de la présence de dépôts amyloïdes autour des vaisseaux sanguins de la rétine et du réseau capillaire de la choroïde¹⁰. [34]



Epithélium pigmentaire

Anatomie macroscopique de la rétine : l'épithélium pigmentaire [87]

6. Atteinte ostéoarticulaire

Il s'agit essentiellement d'un syndrome du canal carpien. L'infiltration amyloïde du système ligamentaire périrachidien a été décrite, dans deux cas elle est associée à une infiltration leptoméningée diffuse dans la forme génétique d'amylose à la transthyrétine.

Des petits dépôts amyloïdes sont observés dans les articulations des sujets âgés : disques intervertébraux, structures périarticulaires et articulaires préférentiellement. [28]

¹⁰ Couche de la paroi du globe oculaire situé entre la sclérotique à l'extérieur et la rétine à l'intérieur

H. Diagnostic

Le délai entre les premiers signes cliniques et le diagnostic varie de 2 à 6 ans. Plusieurs raisons à cela : l'absence d'histoire familiale, les manifestations cliniques atypiques, la difficulté à détecter les dépôts amyloïdes dans une simple biopsie tissulaire et l'analyse sporadique du gène de la transthyrétine dans le dépistage de la polyneuropathie idiopathique. [11]

Le diagnostic d'amylose à la transthyrétine est la résultante de trois éléments :

-les informations recueillies auprès du patient à l'issue de consultations médicales menées par une équipe spécialisée pluridisciplinaire. Cette première étape permet de poser le diagnostic clinique. Le patient est interrogé sur ses antécédents médicaux (neurologique, ophtalmologique, cardiovasculaire, urinaire, digestif, gastro-intestinal, endocrinien, métabolique, psychiatrique). Les informations recueillies sur l'histoire familiale sont importantes pour l'orientation du diagnostic. Une histoire familiale est retrouvée dans moins de 50% des patients français.

-le test génétique fait à l'aide d'une prise de sang est un élément indispensable qui permet de mettre en évidence la mutation du gène de la transthyrétine

-la biopsie de tissus est nécessaire pour prouver la présence de dépôts amyloïdes. Le prélèvement est réalisé sous anesthésie locale. Il est possible de prélever des tissus de la glande salivaire, du nerf sensitif, de l'estomac ou de l'intestin. [5]

Le but du diagnostic initial sera de déterminer le stade de la maladie. Le patient bénéficie d'une prise en charge neurologique (EMG, biopsie de peau...), cardiologique (échographie, scintigraphie MIBG¹¹, IRM...), ophtalmologique (fond d'œil,...), biologique (NFS, créatininémie, TSH, albuminémie, troponine, NTproBNP...). 6 mois après la première consultation, le patient est revu pour un bilan intermédiaire avec contrôle de la clinique, évolution des effets indésirables et examen neurologique. Un suivi régulier du patient au cours de l'année est indispensable. Une consultation est prévue tous les 6 mois.

¹¹ Métaiodobendobenzylguanidine : produit de contraste iodé

1. Le diagnostic clinique

L'interrogatoire du patient par le neurologue permettra de connaître les circonstances d'installation de la neuropathie. Ce diagnostic passe par plusieurs étapes : affirmer l'atteinte du nerf périphérique, préciser la topographie (territoires cutanés et/ou groupes musculaires) puis déterminer l'étiologie.

A l'issu de cet examen, plusieurs points doivent être éclaircis :

-le mode d'installation : aiguë (<1mois), subaiguë (15jours à 2 mois) ou chronique (> 2mois)

-l'âge de survenue, évolution, hérédité

-profession, antécédents médicaux, traitements médicamenteux

-topographie : les polyneuropathies, souvent longueur dépendantes, débutent généralement de façon symétrique à l'extrémité des membres inférieurs puis touche les quatre membres, les trois quarts inférieurs du tronc en « tablier », la région périnéale et le sommet du crâne en « calotte ». [6]

-atteinte sensitive, motrice, mixte avec dysautonomie (dérèglement global du système neurovégétatif)

L'atteinte des petites fibres se traduit par un déficit thermo-algique souvent accompagné d'une dysautonomie. L'atteinte des grosses fibres se caractérise par des troubles de la proprioception (ataxie, altération du sens de positionnement des segments de membres...)

Des tests de sensibilité sont pratiqués. L'alternance d'eau froide et d'eau chaude sur la peau du patient permet de mettre en évidence une diminution voire une absence totale de la sensation de chaud ou de froid. Le test de pin pick consiste à piquer le patient avec une épingle à nourrice à différents endroits ce qui permet de mesurer la sensibilité à la douleur. Il est fréquent d'observer une anesthésie ou une hypoesthésie tactile discriminative. Le test au diapason permet de voir si le patient sent ou pas les vibrations au contact de sa peau.

Des tests moteurs par la contraction des différents muscles permettent d'évaluer le degré de l'atteinte. Le déficit moteur est mesuré à l'aide de la classification MRC. Il s'agit d'une cotation motrice qui s'étend de 0 à 5.

0 : absence de contraction volontaire

1 : contraction faible sans déplacement

2 : déplacement si pesanteur éliminée

3 : déplacement contre pesanteur

4 : déplacement contre résistance

5 : force musculaire normale

Tester les réflexes ostéotendineux des muscles biceps, triceps, brachioradial, quadriceps et triceps sural permet de voir les territoires atteints par l'amylose. Les réflexes ostéotendineux sont abolis ou diminués dans le territoire de la lésion.

2. L'électromyogramme (EMG)

C'est l'examen de première intention qui permet de déterminer si l'atteinte est plutôt axonale ou démyélinisante. L'EMG enregistre les réponses au repos ou au cours d'une contraction volontaire à l'aide d'une aiguille située au niveau du muscle. Le but est d'enregistrer les courants électriques qui accompagnent la contraction musculaire. L'électromyogramme permet de confirmer la dénervation musculaire active par dégénérescence axonale. Chez les patients atteints de PAF on retrouve au repos une activité électrique alors que normalement aucune activité n'est enregistrée. Ceci témoigne de la dénervation du muscle.

3. Le diagnostic anatomopathologique

La biopsie est le diagnostic de certitude. Il est déterminant pour orienter la thérapeutique en fonction du type d'amylose. Une biopsie sur les tissus les plus superficiels est réalisé dans un premier temps (glandes salivaires, tissus cutanés, côlon, graisse abdominale). Si les résultats sont négatifs, une biopsie plus invasive est nécessaire (rein, cœur, foie). Cependant un résultat de biopsie négatif ne doit pas exclure la possibilité d'une amylose à transthyrétine à cause des difficultés de coloration de la substance amyloïde et des fibrilles amyloïdes qui se disposent de façon irrégulière. Le rouge Congo est le colorant utilisé pour examiner les dépôts au microscope optique. Sous lumière polarisée les dépôts amyloïdes apparaissent en vert. L'étude ultrastructurale des dépôts est parfois nécessaire quand les dépôts d'amylose ne sont pas assez gros pour être visibles au microscope optique. Les fibrilles amyloïdes sont alors visibles. Elles sont enchevêtrées et constituées de l'agrégation de la protéine amyloïde. L'agrégation se présente sous forme de feuillet β . Cependant l'étude ultrastructurale reste du domaine de la recherche et non du diagnostic. [16]

L'immunohistochimie permet de déterminer la protéine en cause. Des anticorps monoclonaux et polyclonaux sont dirigés contre la plupart des protéines amyloïdes connues. Cette technique est réalisée sur un prélèvement tissulaire congelé. [16]

Une glycoprotéine est systématiquement retrouvée dans les dépôts amyloïdes : la substance amyloïde P ou SAP. Un dérivé radiomarqué de la SAP est utilisé pour mettre en évidence les dépôts amyloïdes par scintigraphie. Cette technique permet d'apprécier l'étendue des dépôts (par exemple une atteinte cardiaque). [16]

L'analyse protéomique est la technique la plus récente qui permet d'identifier la protéine en cause. Les protéines sont extraites de l'échantillon cellulaire prélevé sur le patient puis séparées par électrophorèse et chromatographie. Celles qui nous intéressent sont sélectionnées pour être étudiées par spectrométrie de masse. Les différentes données récoltées concernant la protéine sont comparées à une base de données. On peut ainsi poser le diagnostic d'amylose à transthyrétine. [54]

4. Le dépistage génétique

La mutation génétique responsable de l'amylose à la transthyrétine se transmet sur un mode autosomique dominant. Les patients touchés sont généralement hétérozygotes. Cela signifie que chaque nouvel enfant ayant un de ses parents atteint a un risque sur deux de recevoir l'allèle muté et de développer plus tard la maladie. Le dépistage génétique dans les familles atteintes est nécessaire pour détecter et surveiller les sujets porteurs de la mutation génétique. Le dépistage concerne en premier les membres de la fratrie (frères et sœurs du patient) et les enfants majeurs du patient puis les enfants majeurs des frères et sœurs dépistés positifs. [5]

Le dépistage s'effectue à partir d'une prise de sang. En fonction de la mutation, il est possible de « déterminer » l'organe atteint. C'est le cas par exemple de la mutation Val122Ile qui se caractérise par une cardiomyopathie amyloïde.

5. L'examen cardiologique

L'électrocardiogramme permet de mettre en évidence des anomalies du rythme cardiaque.

L'échographie permet de voir le diamètre du septum. La brillance témoigne de la présence de dépôts amyloïdes à ce niveau.

6. L'examen biologique

Il rentre dans la démarche diagnostique. Il comprend la numération formule sanguine (NFS) pour la recherche d'une hémopathie, la vitesse de sédimentation et la CRP pour la recherche d'un syndrome inflammatoire, la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée pour la recherche d'un diabète, l'urée et la créatinine pour la recherche d'une insuffisance rénale, le bilan thyroïdien pour la recherche d'une dysthyroïdie, les transaminases pour la recherche d'une atteinte du foie, d'une infection ou d'une intoxication, le dosage de la vitamine B12 et des folates pour rechercher une carence, les sérologies aux hépatites B et C, sérologie du VIH, immunoélectrophorèse des protéines sanguines et urinaires pour rechercher une gammopathie mononclonale. [6]

I. Pronostic, évolution de la maladie

Après l'apparition des premiers symptômes, le décès survient généralement dans un délai moyen de 10 ans. L'aggravation de la polyneuropathie dans le temps entraîne principalement des symptômes sensitifs, moteurs et autonomes ayant des répercussions sur le quotidien et sur la mobilité du patient. La progression de la maladie est irréversible et à un handicap sévère s'ajoute une insuffisance rénale et une insuffisance cardiaque. Le patient décèdera de ces complications.

Tableau 1. Principaux signes et symptômes de la TTR-PAF et leur évolution avec la progression de la maladie. [15]

Signes et symptômes	Stade 1	Stade 2	Stade 3
moteurs	légers	Légers/modérés	sévères
Membres atteints	inférieurs	Inférieurs/ supérieurs	Inférieurs/ supérieurs
autonomes	légers	Modérés	sévères
Perturbation des activités quotidiennes	Aucune/ minime	importante	extrême
ambulation	Pas d'assistance nécessaire	Assistance nécessaire	Patient en fauteuil roulant/ confiné au lit

III. Les traitements actuels et les essais thérapeutiques en cours

A. Présentation

Il y a quelques années, le seul traitement proposé aux patients atteints d'amylose à la transthyrétine était la transplantation hépatique. La transthyrétine étant synthétisée à plus de 95% par le foie, la greffe permet de stopper la production de la transthyrétine mutée. Les patients greffés à un stade précoce de la maladie ont vu leur espérance de vie doubler et la maladie régresser. Pour la plupart il s'agissait de patients d'origine portugaise présentant une mutation Val30Met et souffrant de polyneuropathie périphérique débutante. Les greffes effectuées chez des patients non Val30Met et à un stade plus avancé de la maladie n'ont pas permis de stopper l'évolution de la maladie et la qualité de vie s'est considérablement dégradée. Réfléchir à d'autres thérapeutiques pour proposer une solution efficace à tous ces malades semble une évidence. Car en plus de la nécessité de trouver un donneur, l'âge avancé du patient (>75 ans) et le stade trop évolué de la maladie représentent un frein à la greffe.

La connaissance approfondie de la maladie et des mécanismes physiopathologiques en jeu ont permis de mettre au point différents traitements médicamenteux qui ont le mérite d'agir à différents niveaux dans l'organisme. Actuellement un seul médicament détient une autorisation de mise sur le marché en France et en Europe. Il s'agit du VYNDAQEL® qui est un stabilisateur cinétique de la transthyrétine. Mais d'autres molécules, prometteuses, sont à l'étude.

B. La transplantation hépatique

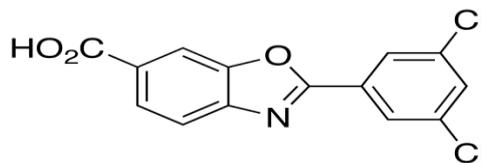
La transplantation hépatique permet une suppression de la source de variant TTR. Elle a débuté il y a 22 ans, en 1990 chez deux patients Val30Met en Suède. [18] La France représente le 2^e pays transplantateur après le Portugal. La greffe s'effectue en majorité à partir de donneurs cadavériques. Elle est indiquée chez des patients de moins de 70 ans qui présentent une PAF-TTR. On observe une espérance de vie doublée chez les porteurs de la mutation Val30Met versus non Val30Met. Cependant une accumulation de la transthyrétine sauvage sur les dépôts préformés a été observée chez certains patients greffés. La greffe de foie a donc ses limites d'autant qu'il s'agit d'un geste lourd, contre indiqué chez les patients de plus de 70 ans et avec un délai d'attente de 6 à 12 mois. [9] [11]

C. Stabilisateurs de la transthyréine

Le but de cette classe de médicaments est de stabiliser la TTR mutée circulante en se liant aux sites de fixation de la T4 et ainsi prévenir la dissociation en monomères et intermédiaires amyloïdogènes toxiques.

1. Tafamidis : VYNDALCEL®

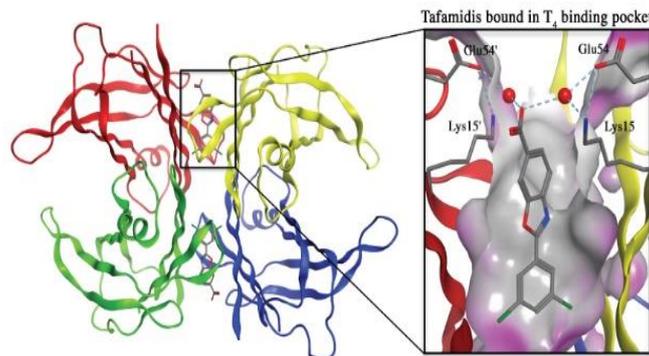
Le tafamidis est indiqué dans le traitement de l'amylose à la transthyréine chez les patients adultes présentant une polyneuropathie asymptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique. [17] Cette molécule se lie de façon non spécifique dans le puits central de la transthyréine et empêche la dissociation du tétramère en monomère et la progression de la maladie. [88]



2-(3,5-Dichlorophenyl)-6-benzoxazolecarboxylic Acid

Formule : $C_{14}H_7Cl_2NO_3$

Poids moléculaire : 308.12



The current *Proceedings of the National Academy of Sciences* study provides new molecular and structural data showing how tafamidis works. (Image courtesy of the Wilson and Kelly labs, The Scripps Research Institute.)

Sites de fixation du tafamidis dans le puit central de la transthyréine [57]

Le VYNDALCEL® dispose d'une AMM depuis le 16/11/2011 en Europe. Il est disponible en officine de ville depuis le 14/09/2014. Il est remboursé à 100% par la sécurité sociale. Son prix s'élève à 4 546,03 euros la boîte de 30 capsules. Chaque capsule contient 20mg de tafamidis. La posologie est de un comprimé par jour à avaler.

Les essais thérapeutiques ont commencé en 2007. Une étude a été menée chez 128 patients portugais présentant la mutation ValMet30 en double aveugle sur 18 mois versus placebo. Le nom de l'étude était Fx-005. Les patients sélectionnés étaient à un stade précoce de la maladie (troubles sensitifs sans déficit moteur). La posologie était de un comprimé par jour dosé à 20mg de tafamidis per os. Le traitement, bien toléré a permis de ralentir l'évolution de la neuropathie.

a) *Résumé Caractéristique du Produit*

Annexe 6. [19]

Dénomination : VYNDAQEL®20mg, capsules molles

Composition qualitative et quantitative : chaque capsule contient 20mg de tafamidis (sous forme de méglumine¹²)

Excipients : 77,2mg de sorbitol (E240)

Forme pharmaceutique : capsules molles de couleur blanc cassé à jaune pâle, opaque, de forme oblongue (environ 21,5mm) avec l'inscription « FX 6A » à l'encre noire

Indications thérapeutiques : Vyndaqel® est indiqué dans le traitement de l'amylose à la transthyrétine (TTR) chez les patients adultes qui présentent une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique

Posologie et mode d'administration : le traitement doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patient ayant une polyneuropathie amyloïde à transthyrétine

Posologie : La posologie recommandée est de 20mg de VYNDAQEL®, administré par voie orale en une prise journalière. VYNDAQEL® doit être ajouté à la prise en charge habituelle des patients ayant une polyneuropathie amyloïde à transthyrétine (TTR-FAP). Les médecins doivent suivre leurs patients et continuer à évaluer le besoin d'autres thérapies, notamment la nécessité d'une transplantation hépatique. Comme il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation de VYNDAQEL® chez les patients après transplantation hépatique, VYNDAQEL® doit être arrêté chez les patients bénéficiant d'une transplantation hépatique.

Populations particulières :

Populations pédiatriques

L'utilisation de tafamidis n'est pas pertinente dans la population pédiatrique

Sujet âgé

Les données chez les patients âgés sont très limitées. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (≥ 65 ans)

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Tafamidis n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. La prudence est donc recommandée chez ces patients.

¹² Osamine dérivé du glucose utilisé comme excipient

Mode d'administration : voie orale

La capsule doit être avalée entière, sans la croquer, ni la couper, et prise avec ou sans nourriture. Si des vomissements se produisent peu de temps après l'administration du médicament et que la capsule VYNDAQEL® est retrouvée, une nouvelle dose de VYNDAQEL doit si possible être administrée. Si la capsule n'est pas retrouvée, aucune dose additionnelle n'est nécessaire et la prise du médicament doit se faire le lendemain normalement.

Contre-indications

Hypersensibilité au(x) principe(s) actif(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « liste des excipients »

Mise en garde spéciales et précautions d'emploi

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lorsqu'elles sont traitées par VYNDAQEL®.

VYNDAQEL® contient du sorbitol (E420). Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Dans une étude clinique menée chez des volontaires sains, le tafamidis n'a pas induit ou inhibé le cytochrome CYP3A4. Les données in vitro montrent également que le tafamidis n'inhibe pas significativement les isoenzymes du cytochrome P450 de type CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'autres médicaments sur le tafamidis.

Fertilité, grossesse et allaitement

Femme en âge de procréer : les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par VYNDAQEL et pendant un mois après l'arrêt du traitement, du fait de la longue demi-vie du médicament

Grossesse : Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de VYNDAQEL® chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction. VYNDAQEL® n'est pas recommandé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception

Allaitement : les données disponibles de pharmacodynamie et de toxicologie montrent que le tafamidis est excrété dans le lait. Un risque pour les nouveaux nés/nourrissons ne peut être exclu. VYNDAQEL® ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement

Fertilité : Aucune diminution de la fertilité n'a été observée dans les études précliniques

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets du tafamidis sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Effets indésirables

La polyneuropathie amyloïde à TTR est une maladie rare. Les données cliniques globales reflètent l'exposition de 127 patients atteints de polyneuropathie amyloïde à TTR traités par 20 mg de tafamidis une fois par jour, pendant en moyenne 538 jours (variant de 15 à 994 jours). Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère ou modérée.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent
Infections et infestations	Infection des voies urinaires
	Infection vaginale
Troubles gastro-intestinaux	diarrhées
	Douleurs abdominales hautes

Surdosage

Aucun cas de surdosage aigu n'a été rapporté. Lors des études cliniques chez les volontaires sains, la dose maximale de tafamidis administrée a été de 120 mg en une prise unique et de 60 mg une fois par jour pendant deux semaines. Quatre événements indésirables liés au traitement ont été rapportés avec ces niveaux de doses chez les volontaires sains : maux de tête (légers), somnolence (légère), myalgie (modérée), et insomnie (légère)

Propriétés pharmacologiques

Mécanisme d'action : tafamidis est un nouveau stabilisateur spécifique de la transthyrétine

Effets pharmacodynamiques : la polyneuropathie amyloïde à TTR est une neuropathie dégénérative axonale à multiples facettes caractérisée par des dysfonctionnements du système nerveux sensitif, moteur et autonome. La dissociation du tétramère de transthyrétine (TTR) en monomères est l'étape limitante dans la pathogénie de la polyneuropathie amyloïde à TTR aussi connue comme polyneuropathie amyloïde familiale à TTR (TTR-FAP). Les monomères subissent une dénaturation partielle entraînant la production d'intermédiaires monomériques amyloïdogéniques. Ces intermédiaires s'assemblent de façon anormale en oligomères solubles, profils, filaments et fibrilles amyloïdes. Le tafamidis se lie de façon non spécifique aux deux sites de fixation de la thyroxine présents sur la forme native tétramérique de la TTR, empêchant sa dissociation en monomères. Le rationnel de l'utilisation de tafamidis pour ralentir la progression de la maladie, repose sur l'inhibition de la dissociation des tétramères de TTR.

Efficacité et sécurité clinique

L'étude pivot de VYNDALIQ® était une étude d'une durée de 18 mois, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo évaluant la tolérance et l'efficacité d'une prise quotidienne unique de 20 mg de tafamidis chez 128 patients ayant une polyneuropathie amyloïde à TTR au stade 1 de la maladie (ne nécessitant pas d'assistance pour marcher), avec mutation V30M de la TTR. Les critères principaux d'évaluation étaient le score de déficience neuropathique des membres inférieurs (NIS-LL) et la qualité de vie évaluée par le test de Norfolk Qualité de vie-Neuropathie diabétique (QOL-

DN). Après 18 mois de traitement, le nombre de patients répondeurs au score NIS-LL (variation du score de moins de 2 points) a été plus élevé dans le groupe VYNDAQEL® que dans le groupe placebo. Après 18 mois de traitement 45,3% des patients traités par VYNDAQEL® étaient répondeurs au traitement (l'absence de progression de la maladie étant définie comme une variation du score NIS-LL < 2 points par rapport au score initial) versus 29,5% des patients sous placebo. Après 18 mois, la qualité de vie mesurée par la variation du score QOL-DN à 18 mois n'a pas différée entre les deux groupes.

Bien que les données soient limitées, si l'on prend en compte le mécanisme d'action du tafamidis et les résultats sur la stabilisation de la TTR, il est attendu que VYNDAQEL® apporte un bénéfice chez les patients présentant une polyneuropathie amyloïde à TTR de stade 1 due à une mutation autre que V30M.

Les effets du tafamidis sur l'évolution de l'atteinte cardiaque n'ont pas encore été parfaitement caractérisés.

Ce médicament a été autorisé sous « conditions exceptionnelles ». Cela signifie que suite à la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir une information complète sur ce médicament.

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale d'une capsule molle, la concentration maximale plasmatique (C_{max}) est atteinte au terme d'une durée médiane (t_{max}) de 1,75 heure après une prise à jeun. La vitesse d'absorption est diminuée par l'administration concomitante de nourriture, mais pas la quantité absorbée. Ces résultats confirment la possibilité d'administrer tafamidis avec ou sans nourriture.

Distribution

Tafamidis est fortement lié aux protéines plasmatiques (99,9%). Le volume apparent de distribution à l'équilibre est de 25,7 litres.

Biotransformation

Il n'y a aucune preuve d'une excrétion biliaire du tafamidis chez l'homme. Les données précliniques suggèrent que VYNDAQEL® est métabolisé par glucuronidation et excrété dans la bile. Cette voie de biotransformation est plausible chez l'homme, car environ 59% de la dose totale administrée se retrouve dans les fèces et environ 22% dans les urines. Après administration quotidienne d'une dose de 20 mg de tafamidis pendant 14 jours à des sujets sains, la demi-vie moyenne à l'état d'équilibre a été de 59h et la clairance moyenne de 0,42l/h.

Linéarité de la dose

Les résultats de l'administration quotidienne d'une dose de 15, 30 ou 60 mg de tafamidis pendant 14 jours ont montré une augmentation dose dépendante du C_{max} et de l'AUC entre les doses 15 mg et 30 mg et une augmentation non proportionnelle entre 30 et 60 mg, indiquant la saturation du procédé d'absorption au-delà de 30 mg. Les paramètres pharmacocinétiques étaient semblables après l'administration unique et l'administration répétée d'une dose de 20 mg, indiquant l'absence d'induction ou d'inhibition du métabolisme du tafamidis. Les résultats de l'administration de 20 mg de tafamidis une fois par jour pendant 14 jours ont montré que l'état d'équilibre était atteint au 14^e jour. La C_{max} (ss) et la C_{min} (ss) étaient de 2,7 et 1,6 µg/ml respectivement.

Populations particulières

Du fait d'une fraction non liée de tafamidis plus importante, les données de pharmacocinétique montrent une diminution de l'exposition systémique (environ 40%) et une augmentation de la clairance totale (0,52 l/h versus 0,31 l/h) du tafamidis chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée comparativement aux sujets sains. Etant donné que les patients avec une insuffisance hépatique modérée ont des taux plus faibles de TTR que les sujets sains, l'ajustement du dosage n'est pas nécessaire car la stéréochimie du tafamidis avec la protéine cible TTR reste suffisante pour stabiliser le tétramère de TTR. Le tafamidis n'a pas été spécifiquement évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale, mais l'adaptation posologique n'est pas considérée comme nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études de toxicité en doses répétées, le foie apparaît comme l'organe cible dans les différentes espèces testées. Les effets hépatiques sont observés à des expositions supérieures (> 3) à l'exposition humaine et se sont généralement avérés réversibles. Tafamidis n'a pas causé d'effets indésirables sur la fertilité, les performances de reproduction ou le comportement d'accouplement chez le rat, quel que soit la dose administrée. Les études de toxicité pour le développement embryofœtal réalisées chez des lapins ont montré une légère augmentation des malformations et variations du squelette, des avortements chez quelques femelles et une diminution du poids fœtal.

Au cours de l'étude de développement péri et post-natal avec tafamidis, une diminution de la survie et du poids des ratons a été notée après traitement maternel pendant la gestation et la lactation à des doses de 15 et 30 mg/Kg. Une diminution du poids des fœtus mâles a été associée à un retard de la maturation sexuelle (séparation préputiale) et à une altération des performances dans le test du labyrinthe aquatique concernant l'apprentissage et la mémoire.

Données pharmaceutiques

Liste des excipients

Enveloppe de la capsule

Gélatine,
Glycérine,
Sorbitol liquide (E420),
Dioxyde de titane (E171),
Eau purifiée

Contenu de la capsule

Macrogol
Monooléate de sorbitane
Polysorbate 80

Encre d'impression

(opacode noir) :
Gomme laque vernie 45% (20% estérifiée) dans l'éthanol
Alcool isopropylique
Oxyde de fer noir (E172)
Propylèneglycol
Hydroxyde d'ammonium 28%

Durée de conservation

2 ans

Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Deux plaquettes thermoformées (PVC/ aluminium), chaque plaquette contenant 15 capsules molles, dans une boîte, avec un total de 30 capsules molles par boîte.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Conditions de prescription et délivrance

Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Agrément aux collectivités. Remboursable à 100%.

Exploitant

PFIZER, 23-25 avenue du Dr Lannelongue-75014 PARIS

b) Efficacité du tafamidis chez les patients non V30M

Le tafamidis s'est avéré positif chez des patients portugais pour la plupart présentant une mutation V30M. Il s'est posé la question de l'efficacité de ce traitement chez des patients non Val30Met. Une étude ouverte avec un seul bras a permis d'étudier les effets du tafamidis sur la stabilisation de la transthyréine chez des patients non V30M. 21 patients (des hommes et des femmes) ont été sélectionnés à partir des quatre centres de recherche situés en France, Allemagne, Italie et Etats-Unis. L'étude s'est faite en deux temps. Dans un premier temps les patients ont reçu 20mg de tafamidis pendant 6 semaines. Au bout de la sixième semaine, des prélèvements de sang ont été réalisés pour déterminer la stabilisation de la transthyréine. Les patients qui n'ont pas obtenu de résultats positifs à l'issu du prélèvement ont été retirés de l'étude. Dans un second temps, tous les patients qui ont obtenu un résultat positif ont poursuivi le traitement : 20 mg de tafamidis jusqu'au 12^e mois. Des prélèvements de sang ont été réalisés à 6 et 12 mois. [22]

Population ciblée

Des hommes et des femmes (pas de grossesse en cours) âgées de 18 à 75 ans étaient candidats à cette étude s'ils étaient symptomatiques, si l'amylose à la transthyréine était confirmée par une biopsie, s'ils avaient un indice fonctionnel de Karnofsky ≥ 50 (**annexe 3**) et une mutation TTR-PAF pathogène autre que V30M ou Val122Ile. Les critères d'exclusion étaient une amylose primaire ou secondaire, une greffe de foie antérieure (ou une transplantation hépatique prévue dans les 12 mois à venir), une hépatite B ou C, une infection au VIH, une détérioration de la fonction hépatique ou rénale, une atteinte cardiaque \geq classe 3 selon la classification NYHA. NYHA est un système de classification fonctionnelle de l'insuffisance cardiaque selon la New York Heart Association (NYHA) qui concerne les symptômes des activités quotidiennes et la qualité de vie du patient (**annexe 4**). Les autres causes de neuropathie sensitivomotrice (par exemple manque de vitamine B 12, diabète), n'importe quelle maladie cardiaque non amyloïde antérieure ou cardiomyopathie, une espérance de vie < 12 mois en raison de n'importe quelle comorbidité constituaient les autres critères d'exclusion. [22]

Méthode d'analyse

La stabilisation de la transthyréine est déterminée par une méthode immunoturbidimétrique validée. La concentration du tétramère de transthyréine dans chaque échantillon est mesurée avant et après 2 jours de dénaturation dans 4,8 M d'urée. Le ratio $[\text{tétramère TTR}]_{\text{après}} / [\text{tétramère TTR}]_{\text{avant}}$ est enregistré comme la fraction de concentration du tétramère initial (FOI = Fraction Of Initial tetramer concentration). Parce que le tafamidis a pour fonction de se lier à la transthyréine et d'inhiber sa dissociation, il devrait résulter une plus forte FOI que les valeurs de bases mesurées avant l'instauration du traitement. La FOI dosée aux temps t au cours de l'étude a été comparé à la FOI dosée avant l'instauration du traitement. On obtient la formule suivante :

$$\% \text{ stabilisation} = 100 \times (\text{FOI}_{\text{dosé}} - \text{FOI}_{\text{référence}}) / \text{FOI}_{\text{référence}}$$

La diminution neurologique a été évalué via le Score de Diminution Neurologique (NIS= Neuropathy Impairment Score), qui capture des changements cliniquement significatifs dans la fonction neurologique à savoir la sensation, la faiblesse des muscles, les réflexes au fil du temps. Le NIS a été validé chez des patients présentant une neuropathie diabétique. Les mesures ont inclus les deux membres inférieurs (NIS-LL¹³ ; 0-88 points) et les membres supérieurs (NIS-UL¹⁴ ; 0-156 points). Ces sous-échelles permettent d'obtenir un score de NIS compris entre 0 et 244 points. De plus, la fonction des grandes fibres nerveuses a été évaluée par des études de conduction nerveuse.

La qualité de la vie (QOL= Quality Of Life) a été évaluée en utilisant le questionnaire *the Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN). La version à 35 items de ce questionnaire a été utilisée. On obtient un score total pouvant aller de 2 à 138. Plus le score est élevé plus le pronostic est mauvais.

L'indice de masse corporelle modifiée (IMCm) a été calculée en multipliant l'IMC (poids/ taille²) par la concentration d'albumine sérique (g/L) pour corriger des prises de poids dues à l'œdème qui sont fréquentes dans l'amylose à la transthyrétine. L'IMCm fournit un indicateur plus précis de malnutrition et de dysfonctionnement gastro-intestinal que l'IMC dans la polyneuropathie amyloïde familiale à TTR.

La troponine I et le NT-pro BNP (*N-Terminal Pro-hormone Brain Natriuretic Peptide*) sont les biomarqueurs cardiaques. Le NT-pro BNP peut avoir une valeur pronostic pour les patients atteints d'ATTR. Les mesures sont faites à partir d'échantillon de plasma de patients à chaque visite de contrôle. Etant donné la probabilité d'atteinte cardiaque chez les patients ATTR, une échographie est réalisée avant l'instauration du traitement, à 6 et 12 mois selon les recommandations de la Société américaine d'échocardiographie et l'Association européenne d'échographie. Les mesures comprennent l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche, l'épaisseur du septum interventriculaire, le diamètre auriculaire gauche, la masse ventriculaire gauche, la fraction d'éjection systolique gauche et le ratio : vitesse maximale mitrale systolique/ vitesse annulaire mitrale diastolique. Analyse aussi des électrocardiogrammes au cours de l'étude.

Les effets indésirables ont été contrôlés au début de l'étude, pendant et 30 jours après l'administration de la dernière dose de tafamidis. [22]

Résultats

Sur les 21 patients inscrits, 18 (85.7%) ont terminés l'étude. Un patient n'a pu poursuivre la première partie de l'étude à cause d'un AIT (Accident Ischémique Transitoire) et deux patients n'ont pu poursuivre la seconde partie de l'étude à cause de transplantation d'organes.

Cette étude a permis de mettre en évidence une diminution significative de la fonction neurologique chez les patients. Tous les patients inscrits pour l'étude souffraient de neuropathie périphérique et autonome et de cardiomyopathie.

¹³ LL= Lower Limbs

¹⁴ UL= Upper Limbs

La stabilisation de la TTR à la 6^e semaine concernait 18 patients des 19 restants. Seulement un patient (mutation Gly47Ala) n'a pas démontré de stabilisation de la TTR à la 6^e semaine. La stabilisation a eu lieu à partir du 3^e mois. Au 6^e et 12^e mois 100% des patients présentaient une stabilisation de la transthyrétine.

La qualité de la vie globale a été maintenue pendant les 12 mois de traitement par tafamidis.

La fonction cardiaque est restée relativement stable pendant les 12 mois, sans changement clinique pertinent. Les anomalies observées sur l'échocardiographie après le début du traitement étaient compatibles avec la morbidité cardiaque sous-jacente et n'ont pas donné lieu à interrompre le traitement. [22]

Interprétation

Dans cette phase II, étude à étiquette ouverte, l'efficacité du tafamidis a été démontrée dans la stabilisation de la transthyrétine chez des patients souffrant de PAF-TTR avec 8 mutations non V30M différentes. Une relation entre la stabilisation du tétramère de transthyrétine et les résultats cliniques a été établie chez les porteurs de la mutation Val30Met qui portent simultanément une mutation trans-suppressive Arg104His ou Thr119Met sur le deuxième allèle de la transthyrétine. De tels hétérozygotes composés développent une pathologie peu sévère ou ne développent pas la maladie à cause de la mutation trans-suppressive qui augmente la barrière cinétique pour la dissociation du tétramère, limitant ainsi la formation amyloïde. Etant donné que le tafamidis augmente le seuil de dissociation du tétramère, il apparaît raisonnable d'assumer une relation causale semblable. La découverte de la stabilisation de la TTR dans cette étude est compatible avec l'essai de 18 mois, en double aveugle, contrôlé contre placebo chez des patients présentant une PAF-TTR Val30Met où 98% des patients traités avec le tafamidis présentaient une stabilisation de la TTR à 18 mois.

A noter cependant que c'est une étude qui a été courte (12 mois) et qu'il est impossible de déterminer l'efficacité du tafamidis pour ralentir ou interrompre la progression de la maladie puisqu'elle a été réalisée sur un seul bras.

Pour conclure l'administration de 20 mg de tafamidis chez des patients présentant une PAF-TTR non Val30Met fut bien tolérée et la transthyrétine stabilisée. Bien qu'une certaine dégradation de la fonction neurologique ait été observée, l'IMC modifiée et la qualité globale de vie (QOL) ont été maintenues et aucune dégradation clinique pertinente n'a été retenue. [22]

Annexe 7. Indice de Karnosky [20]

Capable de mener une activité normale	100%	Normal, pas de signe de maladie
	90%	Peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80%	Peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70%	Peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60%	Nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50%	Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40%	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30%	Sévèrement handicapé, dépendant
	20%	Très malade, soutien actif, absence totale d'autonomie
	10%	Moribond, processus fatal progressant rapidement

Annexe 8. NYHA Classification- Les étapes de l'insuffisance cardiaque [21]

Classe	symptômes
Classe I (légère)	Pas de limitation, les efforts physiques habituels n'entraînent pas de fatigue excessive, de palpitations ou de dyspnée excessive
Classe II (légère)	Légère limitation des capacités physiques. Pas de symptômes au repos, mais des efforts normaux entraînent fatigue, palpitations ou dyspnée
Classe III (modéré)	Limitation marquée de la capacité à l'effort : confortable au repos, mais un effort minime entraîne fatigue, palpitations ou dyspnée
Classe IV (sévère)	Impossible d'effectuer toute activité physique sans gêne, symptômes de l'insuffisance cardiaque présents au repos et s'aggravent au moindre effort

c) Apports et limites du tafamidis dans la PAF

Avec l'arrivée de ce nouveau médicament, le nombre de greffe de foie a sensiblement diminué. Le tafamidis cible la même population éligible à la greffe de foie. Son efficacité réside dans sa capacité à stabiliser la transthyrétine et à ralentir l'évolution de la maladie. La posologie à un comprimé par jour facilite l'observance et les effets indésirables rapportés sont pour l'instant mineurs donc bonne tolérance. L'inconvénient réside dans le fait qu'il ne concerne que les patients au stade 1 de la maladie. Bien que stabilisant la transthyrétine, si les dépôts amyloïdes sont trop importants on constate une aggravation de la neuropathie.

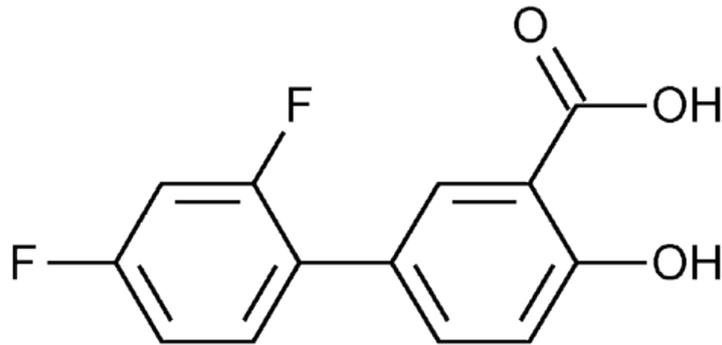
d) Efficacité du tafamidis dans la cardiomyopathie amyloïde

L'efficacité du tafamidis dans la cardiomyopathie amyloïde à TTR est actuellement évaluée à travers une étude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, réalisée en double aveugle contrôlée placebo à la posologie de 20mg ou 80mg par jour. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'une dose orale de tafamidis méglumine en capsules molles de 20mg ou 80mg, l'innocuité et la tolérance par rapport au groupe placebo. Le tafamidis est administré à la dose de 20mg ou 80mg une fois par jour pendant 30 mois en plus du traitement de référence chez des patients présentant une cardiomyopathie amyloïde à TTR sauvage ou mutée.

La population de patients de l'essai clinique comporte des adultes, de sexes masculin et féminin, âgés d'au moins 18 ans jusqu'à 90 ans maximum, incluant des femmes en âge de procréer et utilisant une contraception.

2. Autre stabilisateur de la transthyrétine : diflunisal

Le diflunisal est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui a des propriétés de stabilisateur cinétique de la transthyrétine. Il se lie à la transthyrétine au niveau des sites de fixation de la thyroxine (T4), stabilise le tétramère et diminue la formation de fibrilles amyloïdes. Une étude randomisée, contrôlée placebo, en double aveugle, multicentrique a démontré que le diflunisal était capable de modifier la progression de l'atteinte neurologique dans la PAF-TTR au bout de 24 mois. 130 patients de différents âges, avec différentes mutations de la TTR ont participé à l'étude. [11]



2'4'-difluoro-4-hydroxy-3-biphenylcarboxylic acid [59] [90]

Formule : C₁₃H₈F₂O₃

Masse moléculaire : 250.20

Etude clinique randomisée [91]

L'étude comprenait 130 patients présentant une polyneuropathie amyloïde familiale avec une neuropathie périphérique et autonome symptomatique. La Suède, l'Italie, le Japon, l'Angleterre et les Etats-Unis ont participé à l'étude.

Les participants répartis au hasard ont reçu 250mg de diflunisal (n=64) ou le comprimé placebo (n=66) deux fois par jour pendant deux ans.

Les patients étaient admissibles à l'étude si âgés de 18 à 75 ans, dépôts amyloïdes mis en évidence par biopsie colorée au rouge Congo, mutation génétique de la transthyrétine identifiée par analyse de la séquence d'ADN, signes sensitifs et moteurs présents témoignant de l'atteinte nerveuse. Les patients ayant bénéficiés d'une transplantation hépatique étaient exclus ainsi que ceux souffrant d'insuffisance rénale (clairance rénale < 30ml/min), ceux ayant un pronostic vital inférieur à 2 ans, ceux souffrant de maladies métaboliques (ex : diabète sucré) et ceux ayant un anticoagulant en cours.

L'efficacité du diflunisal dans le temps a été significative par rapport au groupe placebo. Les résultats montrent clairement une perte neuronale moindre dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. Le score de diminution neuronale est beaucoup moins important

dans le groupe ayant reçu du diflunisal (NIS+7= + 8,2 points) comparé au groupe ayant reçu le comprimé placebo (NIS+7= + 26,3 points).

Avantages du diflunisal

Cet anti-inflammatoire non stéroïdien a l'avantage d'avoir été testé chez des patients présentant différentes mutations génétiques. Il s'étend aux patients atteints de polyneuropathie avancée qui ne sont plus éligibles à la transplantation hépatique.

C'est un traitement à faible coût du fait de sa réorientation dans cette nouvelle indication en tant qu'ancien médicament. Les effets du diflunisal sont donc bien renseignés.

Il est bien toléré et préserve la qualité de vie des patients.

Il est important de préciser que le diflunisal est un dérivé salicylé. Son action anti-inflammatoire, il me semble, représente un atout dans le traitement de la polyneuropathie amyloïde familiale.

Annexe 9. Les différentes étapes d'un essai clinique [89]



Les principaux critères d'inclusion et d'exclusion aux essais thérapeutiques

Critères d'inclusion [62]

- homme ou femme âgées de 18 à 80 ans et présentant une polyneuropathie amyloïde familiale
- mutation identifiée de TTR
- contraception efficace que ce soit homme ou femme

Critères d'exclusion

- taux trop bas de vitamine A (à noter qu'une supplémentation en vitamine A est systématiquement faite). La transthyrétine assurant le transport de la vitamine A, stopper la production de transthyrétine entraîne par conséquent une diminution du taux de vitamine A dans les différents organes cibles.
- transplantation hépatique faite ou prévue
- autre cause de neuropathie
- amylose primaire ou leptoméningée connue
- diabète
- niveau insuffisant en vitamine B12
- hyper ou hypothyroïdie non traitée
- trouble du rythme

D. Gènes silencieux de la transthyrétine

Une autre stratégie de thérapie anti-amyloïde consiste à inhiber la production hépatique de la transthyrétine mutée et de la transthyrétine sauvage par un gène silencieux post-transcriptionnel. Le gène silencieux présente une séquence voisine des gènes de structure fonctionnels mais ne s'exprime pas. Rappelons que l'ADN est transcrit en ARN messager qui est traduit en protéine. Le gène silencieux est capable de se lier spécifiquement à l'ARN messager transcrit et bloquer ainsi la traduction en protéine. La liaison gène silencieux-ARNm stimule la production d'une enzyme spécifique : la nucléase. Elle digère l'ARN messager en hydrolysant les liaisons P-O entre les résidus nucléotidiques adjacents. [23]

1. L'ARN interférent (Small Interfering RNA : siRNA)

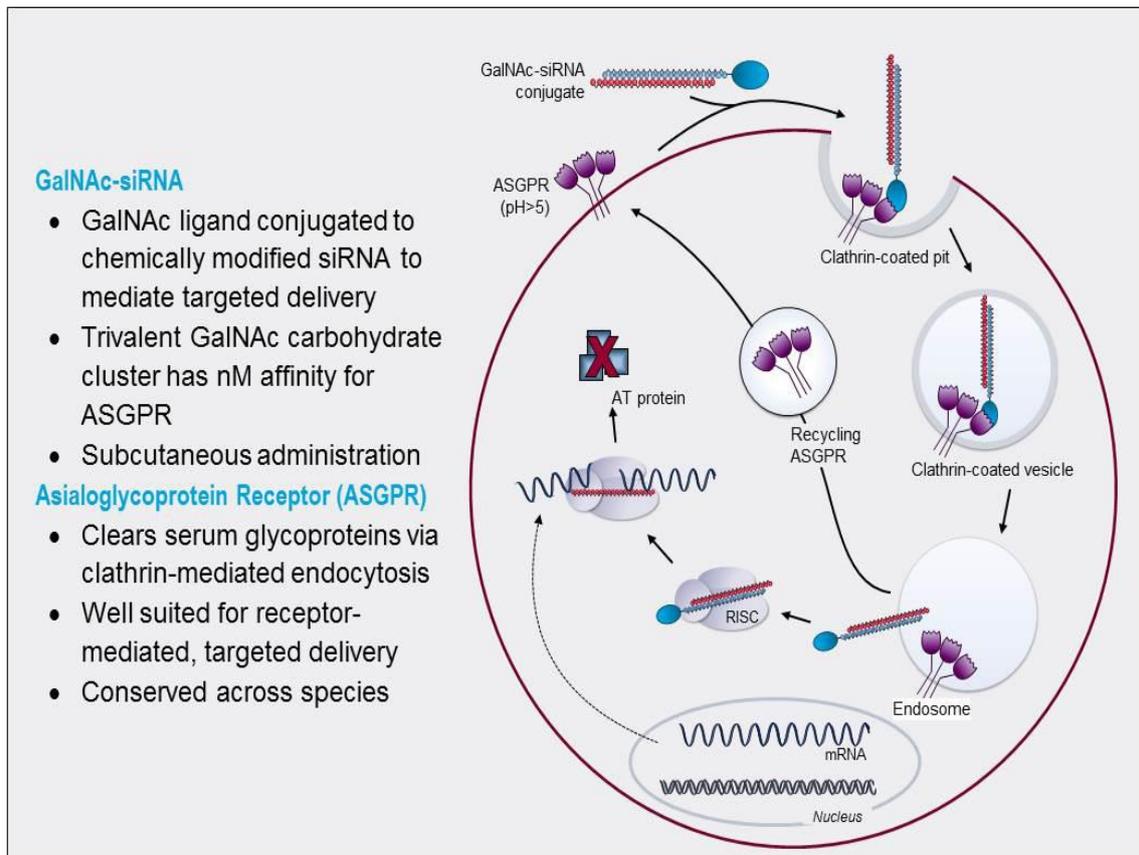
SiRNA est un petit ARN interférent qui opère en amont de la production des protéines par la cellule en réduisant au silence l'ARN messager qui code pour ces protéines. L'utilisation d'outils bio-informatiques a permis de sélectionner les séquences complémentaires de l'ARN messager traduisant la transthyrétine.

ALN-TTR01 et ALN-TTR02 sont des nanoparticules lipidiques de 1^e et de 2^e génération. Ces formulations encapsulent siRNA et assurent son transport jusqu'au foie. L'administration se fait par voie intraveineuse. siRNA cible les formes mutées et sauvages de la transthyrétine. On observe une diminution de la transthyrétine rapide et durable après une seule dose intraveineuse. La réduction moyenne du taux de transthyrétine aux doses de 0,3mg/Kg atteint 86,8% avec une réduction de 67,1% au 28^e jour. Ce traitement est bien toléré et quelques réactions au point d'injection légères à modérées ont été observés chez 7,7% des participants ayant reçu ALN-TTR02. La capacité d'ALN-TTR02 à diminuer le taux de protéines mutantes et non mutantes peut être un avantage majeur par rapport à la transplantation hépatique qui ne stoppe que la production de la protéine mutante. Une étude de phase 3 multicentrique, multinationale ; randomisée, en double aveugle, contrôle placebo a commencé pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de ALN-TTR02 dans la PAF-TTR. Evaluation dans un premier temps de la différence entre le groupe ALN-TTR02 et le groupe placebo dans la modification du score de déficience neuropathique (NIS). [11]

Tous les 21 jours ALN-TTR02 est administré en perfusion IV d'1h.

Une nouvelle formulation a été mise au point pour permettre une administration sous-cutanée de cette thérapie génique. Une molécule de siRNA a été conjuguée à une molécule de sucre « GalNAC ». ALN-TTRsc a été administré dans un premier temps chez des sujets sains présentant plus de 80% de transthyrétine circulante. ALN-TTRsc a été généralement jugé sûr et bien toléré. Des études chez les patients atteints de cardiomyopathie amyloïde sont en cours.

Annexe 10. GalNAC-siRNA : ALN-TTR sc [61]

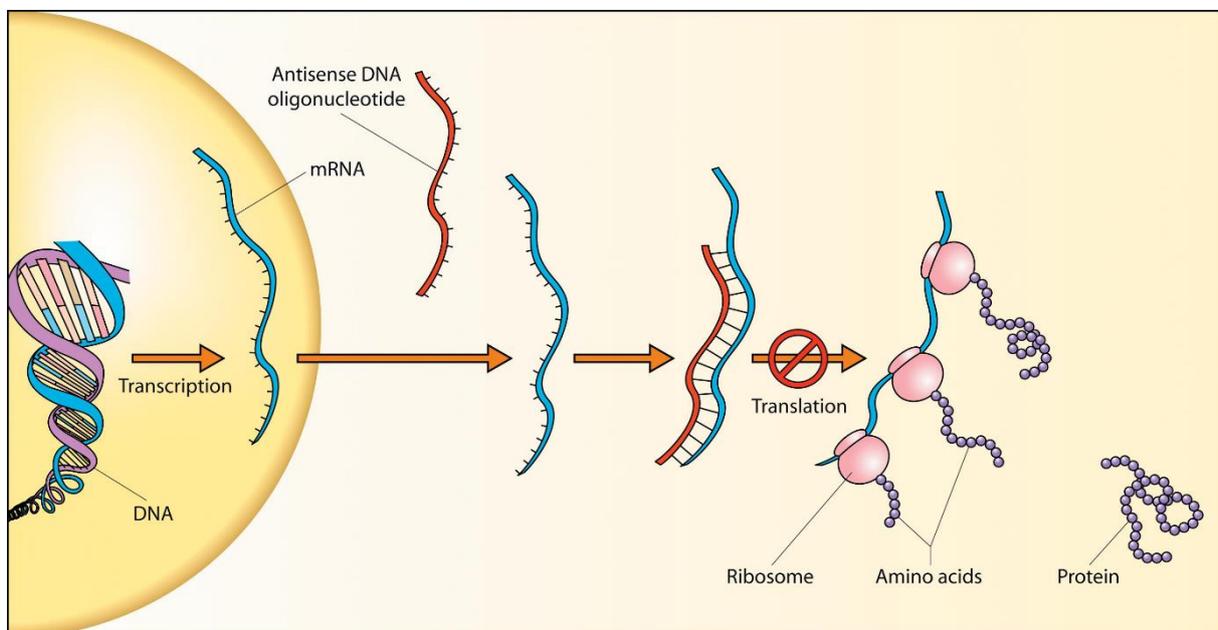


SiRNA pénètre dans la cellule par l'intermédiaire de GalNAC qui se lie au récepteur ASGPR (*asialoglycoprotein receptor*). ASGPR est une lectine c'est-à-dire une protéine qui se lie spécifiquement à certains glucides. Elle est spécifique du foie. La liaison siRNA-GalNAC-ASGPR stimule la formation d'un puits de clathrines¹⁵ pour permettre l'endocytose. Une fois la vésicule d'endocytose formée, elle s'accroche et fusionne avec l'endosome pour relarguer son contenu. siRNA-GalNAC est un complexe de dégradation induit par l'ARN : RISC (*RNA induced silencing complex*). En se liant de façon complémentaire à l'ARN messager formé, siRNA inhibe la formation de la transthyréline.

¹⁵ Protéine structurale

2. Les oligonucléotides antisens (ASOs)

Les oligonucléotides antisens sont des chaînes de nucléotides synthétiques conçus pour empêcher l'expression d'une protéine cible en se liant spécifiquement à l'ARN et bloquer la traduction. ISIS-TTR_{RX} est un inhibiteur antisens deuxième génération spécifique de la molécule de transthyrétine. ISIS-TTR_{RX} est conçu pour se lier dans la portion non traduite de l'ARNm de la TTR humaine. Il s'en suit une dégradation de l'ARNm et un blocage de la production de la transthyrétine qu'elle soit mutée ou non. L'injection sous-cutanée d'ISIS-TTR_{RX} à un modèle de souris transgénique a montré une réduction de la transthyrétine humaine dose dépendante (> 80%) tant au niveau du foie que dans le sérum. La quantité de transthyrétine dans le plasma était aussi réduite d'environ 80% après des injections sous-cutanées chez des volontaires sains dans un essai clinique de phase 1. Ce traitement est bien toléré chez les rongeurs, les singes et les volontaires sains. Une étude de phase 2/3 randomisée, double-aveugle, contrôlée placebo vise à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de ISIS 420915 chez des patients souffrant de PAF. Elle a commencé en 2013. 300mg d'ISIS TTR Rx sont injectés en sous-cutané à J1, J3 et J5 puis une fois par semaine pendant 64 semaines. L'efficacité d'ISIS TTR Rx est évaluée par sa capacité à modifier le score de déficience neuropathique (NIS) de + 7 et de modifier la qualité de vie qui est mesurée par le test de qualité de vie de Norfolk, questionnaire de neuropathie diabétique (QOL-DN). Les paramètres échocardiographiques sont aussi enregistrés et suivis dans le temps. [11] Le niveau de transthyrétine dans le sang est mesuré tout au long de l'étude afin de déterminer si ISIS-TTR_{RX} abaisse le taux de TTR.



Annexe 11. Oligonucléotide antisens [62]

E. Anticorps monoclonal anti-SAP

L'élimination des dépôts amyloïdes dans les organes et tissus est un autre moyen de traiter les patients. La fabrication d'anticorps spécifiquement dirigés contre la substance amyloïde P (SAP) déclenche une puissante réaction du complément. Les macrophages dérivant des cellules T sont recrutés et enlèvent rapidement les dépôts amyloïdes massifs au niveau des viscères. Pour rappel la substance amyloïde P est une glycoprotéine retrouvée de façon ubiquitaire dans les dépôts amyloïdes quel que soit la protéine en cause.

NEODOO1 est un anticorps monoclonal qui cible spécifiquement la substance amyloïde qui s'accumule dans le cas de l'amylose AL. En agissant uniquement au niveau de la forme agrégée de la protéine, il permet une bonne tolérance et se montre efficace. NEODOO1 a obtenu la désignation de médicament orphelin par l'Agence Européenne des médicaments en 2013. Il est administré par voie intraveineuse. Un essai clinique de phase 1 dans le traitement de l'amylose AL a débuté en avril 2013. L'objectif est d'évaluer l'innocuité et la tolérance de NEODOO1 chez les patients amylose AL et de déterminer la dose recommandée pour les essais de phase 2. [64]

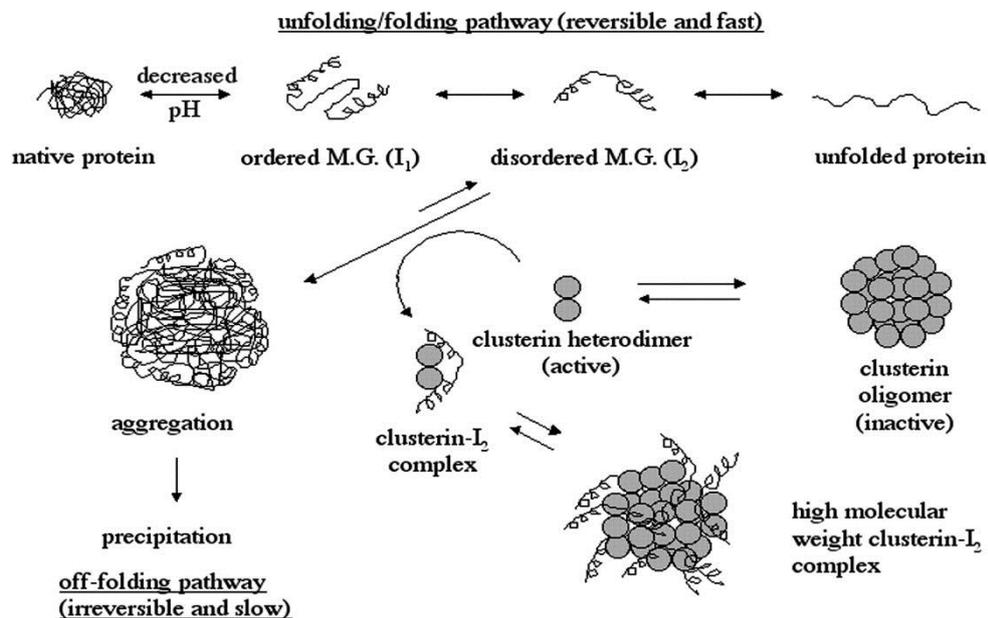
En cas de résultats positifs, cette approche pourrait être applicable à la PAF-TTR. [11]

F. Epuration des protéines mal repliées

1. Le rôle des protéines chaperonnes

HSF-1 est probablement un élément clé dans les mécanismes de défense cellulaire de l'organisme contre la formation et l'accumulation des dépôts de transthyrétine dans les organes et tissus. Pour rappel les HSF (*Heat Shock transcription factors*) contrôlent l'expression des gènes qui codent pour les protéines de choc thermique. Un modèle de souris transgénique V30M sans HSF-1 a été mis au point. L'absence d'expression de HSF-1 conduit au développement de dépôts de TTR fibrillaire contrairement aux souris transgéniques V30M exprimant HSF-1 (type sauvage). [26]

Clusterin, apolipoprotéine J, est une petite molécule de stress localisée au niveau extracellulaire. Elle travaille en collaboration avec la protéine de choc thermique Hsp 70. Elle se lie aux protéines mal repliées pour former un complexe en attendant que Hsp 70 puisse les replier correctement.



Annexe 12. [92]

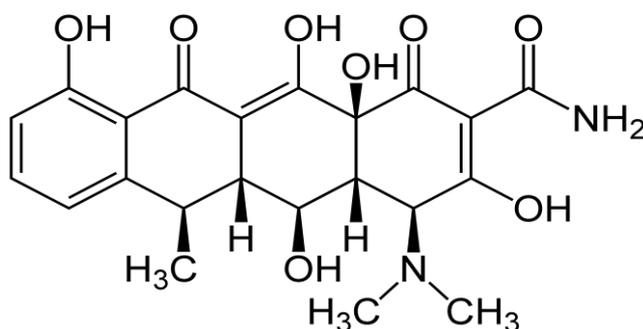
Les fonctions de Clusterin dans le milieu extracellulaire sont multiples : contrôle des interactions cellules-cellules et cellules-matrices, régulation de l'apoptose, transport des lipides et régulation du complément. L'expression de clusterin est stimulée par différents facteurs tels que le stress, la croissance cellulaire, la différenciation et le vieillissement. HSF-1 est aussi capable d'induire l'expression de clusterin. Des données in-vitro et in vivo montrent que la clusterin est capable d'inhiber la formation des fibrilles de différentes protéines. L'immunohistochimie pratiquée sur une coupe de nerf humain mais aussi de rein montre la présence de clusterin au même endroit que les dépôts fibrillaires et non fibrillaires de transthyrétine. Clusterin module l'agrégation de la transthyrétine. L'absence de clusterin favorise l'agrégation extracellulaire des protéines. [93]

2. Association doxycycline-acide biliaire taurodesoxycholique

L'administration de l'association doxycycline-TUDCA à des doses modérées (doxycycline : 8mg/Kg) et TUDCA (500mg/Kg) à des souris transgéniques a permis une suppression des dépôts d'amylose chez la majorité des souris. Une action synergique de ces deux molécules permet d'agir sur plusieurs étapes clés de l'amyloïdoformation et de prévenir les dégâts tissulaires [26]

a) La doxycycline

La doxycycline est un antibiotique appartenant à la famille des tétracyclines, antibiotique bactériostatique à diffusion intracellulaire et extracellulaire (à l'exception du SNC, LCR, articulations). [27]



Formule : C₂₂H₂₄N₂O₈

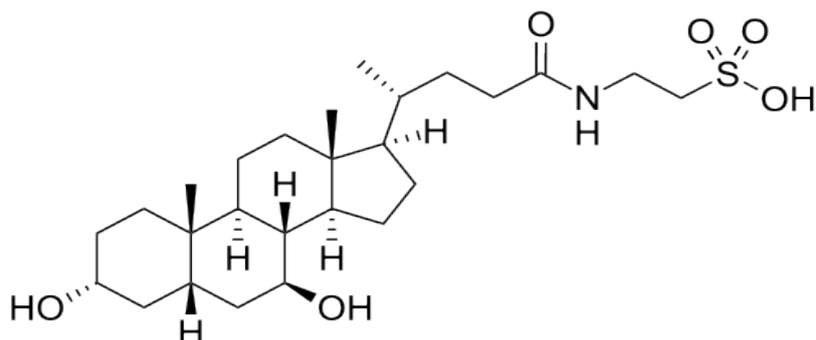
Masse moléculaire : 462.45

En tant qu'antibiotique elle inhibe la synthèse protéique par fixation sur le ribosome bactérien (sous-unité 30S). Elle pénètre dans la bactérie par un mécanisme de transport actif ou par diffusion passive. [62]

Les tétracyclines, et plus particulièrement la doxycycline sont capables de se lier à la transthyréine. Le complexe formé empêche la formation de fibrilles amyloïdes stimulatrices de la voie apoptotique. L'administration de doxycycline à des souris transgéniques V30M dans l'eau de boisson pendant 3 mois montre le potentiel de cette drogue dans le traitement de l'amyloïdoformation. L'immunohistochimie révèle que la présence de dépôts amyloïdes est quasiment nulle dans le groupe d'animaux traités. Les marqueurs utilisés étaient le composant amyloïde P(SAP) et la matrice métalloprotéase 9 (MMP-9).

L'Agence européenne du médicament a approuvé l'application de la doxycycline comme médicament orphelin dans le traitement de la Polyneuropathie Amyloïde Familiale et dans l'amylose systémique à β_2 microglobuline. En effet la doxycycline est aussi capable de désassembler les fibrilles amyloïdes de β_2 microglobuline et par la même inhiber leur formation. [93]

b) L'Acide biliaire tauradesoxycholique : TUDCA



L'acide biliaire tauradesoxycholique (TUDCA) est produit naturellement par le foie. Il a démontré expérimentalement sa capacité à protéger les cellules nerveuses de l'apoptose et du stress oxydatif. TUDCA inhibe directement la production d'espèces oxygénées réactives et empêche la rupture de la membrane externe de la mitochondrie. La stabilité de la membrane de la mitochondrie inhibe le cytochrome c et l'apoptose est ainsi réprimée. [66]

Mécanisme

TUDCA induit la phosphorylation puis la translocation de *bad*. *Bad* est une protéine pro-apoptotique impliquée dans la régulation de l'apoptose. Elle se lie aux protéines *bcl-2* et *bcl-xl* qui sont présentes au niveau de la membrane externe de la mitochondrie et inactive *bcl-2* et *bcl-xl*. La membrane de la mitochondrie est alors altérée et le cytochrome c est libéré dans la cellule. Le cytochrome c active les caspases, c'est la mort cellulaire. La phosphorylation de *bad* empêche l'interaction avec les protéines anti-apoptotiques *bcl-2* et *bcl-xl* ce qui permet d'assurer la survie des cellules. [66]

TUDCA permet donc de neutraliser l'agrégation de la transthyréine, il diminue significativement les dépôts toxiques de transthyréine (75%). [93]

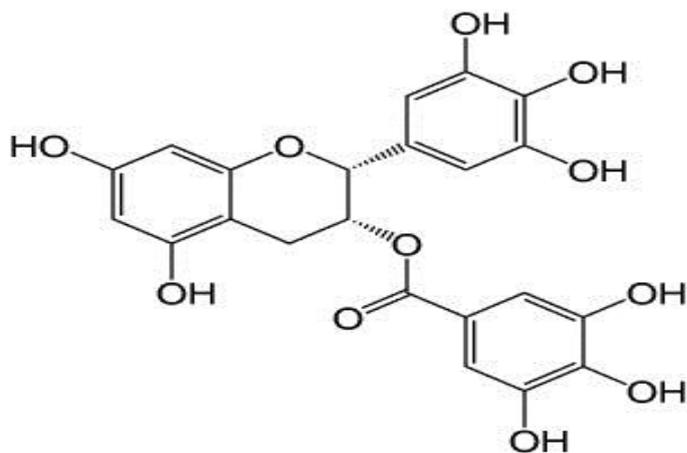
L'administration combinée de doxycycline et TUDCA diminue remarquablement les dépôts de transthyréine. L'effet synergique de ces deux molécules a incité leur application dans la Polyneuropathie Amyloïde Familiale. Des études sont en cours pour évaluer l'efficacité de cette combinaison au sein de différentes populations atteintes d'amylose à la transthyréine. [93]

3. L'épigallocatechin gallate : EGCG du thé vert

L'épigallocatechin gallate (EGCG) est un polyphénol naturel retrouvé notamment dans le thé vert. Les polyphénols sont connus pour leurs propriétés anti-oxydantes, anti-infectieuses et anti-inflammatoires. L'EGCG a démontré *in vitro* sa capacité à stabiliser le tétramère de transthyréine, moduler la formation d'espèces intermédiaires et inhiber l'agrégation de la transthyréine. L'EGCG ne se lie pas au site de fixation de la T₄ comme les autres molécules. Il se fixe au niveau de trois sites différents de la transthyréine. Un de ces sites se situe dans une région du tétramère de transthyréine permettant le contact de l'EGCG avec les deux dimères de transthyréine. Les deux autres sites se situent à la surface des différents monomères de transthyréine. EGCG a montré aussi sa capacité à empêcher la formation fibrillaire *in vivo* chez des souris transgéniques en détruisant les dépôts amyloïdes. L'analyse d'une section d'estomac de souris transgéniques V30M traitées par EGCG montre une élimination des dépôts amyloïdes et une diminution des marqueurs de l'inflammation avec un rétablissement matriciel.

Très récemment, une étude préliminaire a été menée sur une cohorte de patients atteints d'amylose TTR dont des patients atteints d'amylose cardiaque sénile. Après un an de traitement avec du thé vert ou extrait de thé vert, 86% des patients traités présentaient une diminution de la paroi musculaire cardiaque indiquant que le thé vert, principalement l'EGCG interrompt la formation de fibrilles amyloïdes et augmente l'élimination des dépôts amyloïdes de transthyréine. Une étude randomisée contrôlée placebo est attendue pour consolider ces résultats.

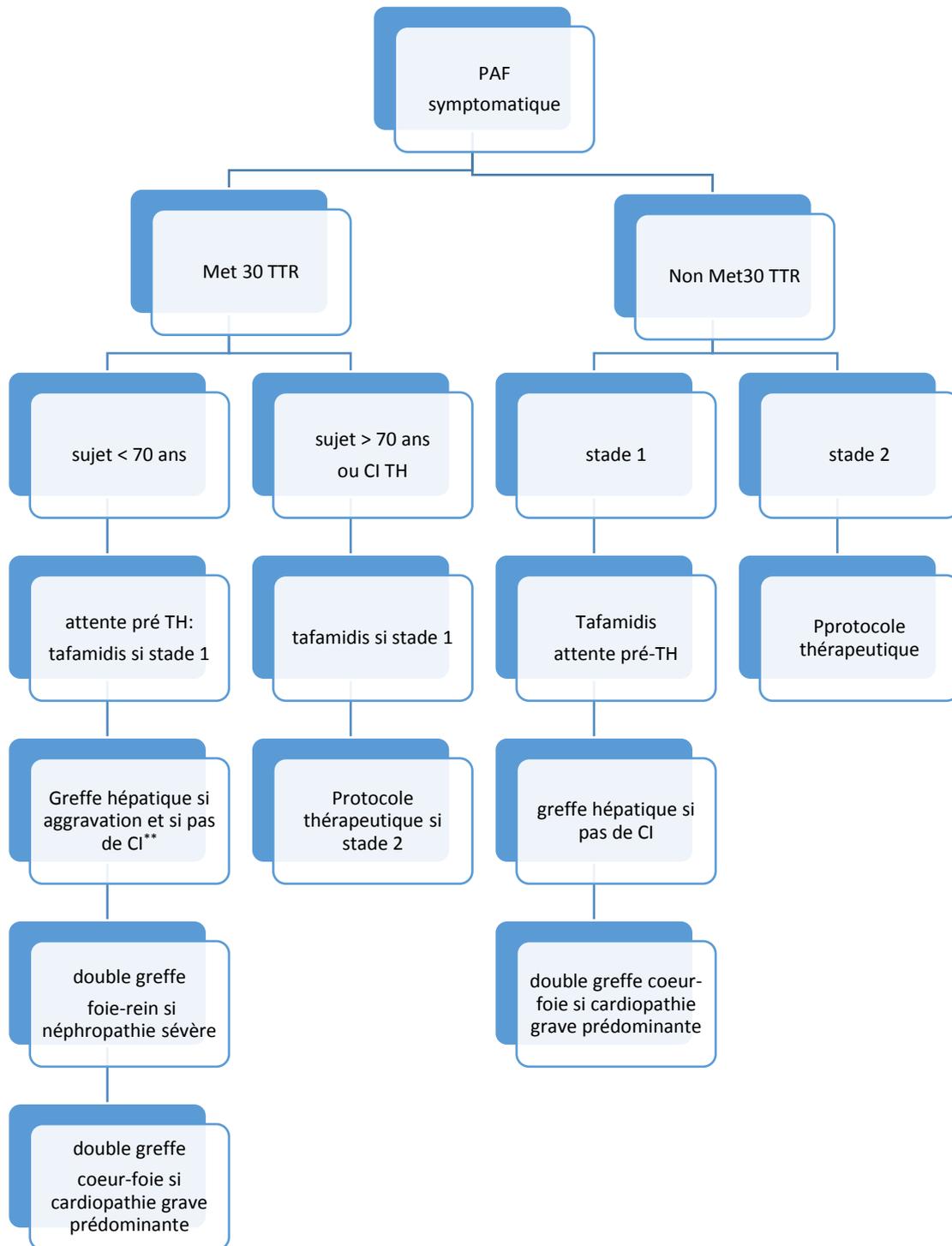
L'EGCG possède également des propriétés de piègeur de radicaux libres et peut être utilisé comme agent antioxydant dans le traitement de l'amylose à transthyréine. [93]



Formule : C₂₂H₁₈O₂

Masse molaire : 458.36

G. Recommandations thérapeutiques des PAF



Annexe 13. Recommandations thérapeutiques des neuropathies amyloïdes héréditaires (NAH) : traitement spécifique [26]

Le stade trop avancé de la neuropathie est une contre-indication à la greffe de foie: marche avec deux cannes, incontinence urinaire, antécédents d'infections urinaire, âge > 70 ans, cancer évolutif. Autres : contre-indication anesthésique. [26]

IV. Les traitements associés

L'amylose à la transthyrétine est une maladie systémique. Elle touche plusieurs organes et tissus. Le traitement symptomatique des troubles causés par les dépôts amyloïdes est nécessaire pour aider les patients à affronter la maladie au quotidien. En fonction de l'atteinte viscérale et des manifestations cliniques, différents traitements pourront être proposés. [26]

A. Traitement des atteintes viscérales

1. Cardiaque

Un stimulateur cardiaque est proposé chez les patients souffrant de troubles de la conduction à titre préventif.

2. Rénale

Des séances d'hémodialyse sont nécessaires en cas d'insuffisance rénale. Certains patients bénéficieront d'une transplantation rénale.

3. Oculaire

En fonction de l'atteinte oculaire, le traitement sera composé de gouttes et/ou d'interventions chirurgicales.

B. Traitement symptomatique

Le dépôt des fibrilles amyloïdes dans l'organisme provoque de nombreux effets indésirables. La prescription de traitements dits symptomatiques rentre dans la prise en charge des patients atteints d'amylose à la transthyrétine.

1. Neuropathie sensitive

Certains antidépresseurs comme le LAROXYL® amitriptyline ou l'ANAFRANIL® clomipramine sont efficaces dans le traitement des douleurs neuropathiques. C'est également le cas du LYRICA® pregabaline et NEURONTIN® gabapentine qui sont des anti-épileptiques. Le tramadol, analgésique opioïde fort ou l'association tramadol+paracétamol permet de diminuer la sensation de douleur. L'utilisation de patch de lidocaïne VERSATIS®, anesthésique local utilisé habituellement dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes est souvent prescrite.

2. Neuropathie motrice

Des séances de kinésithérapie et d'ergothérapie complète la prise en charge du patient. Les séances permettront de retarder le plus possible le handicap causé par l'atteinte nerveuse. La prescription d'orthèse pour suppléer la partie déficiente est possible.

3. Neuropathie végétative

a) L'hypotension orthostatique

L'hypotension orthostatique est retrouvée chez pratiquement tous les patients. Le port de bas de contention veineuse associé à un correcteur des hypotensions GUTRON®midodrine et un régime salé sont de rigueur.

b) Gastroparésie

Elle témoigne d'une atteinte du nerf de l'estomac, la vidange gastrique ne se fait plus normalement. Les repas sont fractionnés pour éviter ce désagrément. Pour lutter contre les reflux, nausées et vomissements, la dompéridone est prescrite. Dans certains cas un pacemaker gastrique est proposé.

c) Troubles du transit

La diarrhée pourra être traitée par du lopéramide, de la morphine, de l'octréotide SANDOSTATINE® (analogue de la somatostatine naturelle permettant d'inhiber les sécrétions endocrines et exocrines pancréatiques et gastro-intestinales, et la sécrétion biliaire). [34]

d) Troubles vesicosphinctériens

Dans les cas de rétention urinaire, prescription d'auto sondages quand cela est possible ou de sondes à demeure pour vider la vessie.

e) Troubles sexuels

L'impuissance sera traité par des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 tels que sildénafil VIAGRA®, tadalafil CIALIS® ou analogue de la prostaglandine E1 avec des injections intracaverneuse d'alprostadil.

Annexe 14. Traitements symptomatiques des neuropathies amyloïdes héréditaires [26]

	traitement	posologie	Voie d'administration
		Remarques	Nombre de prises/j
<u>Neuropathie sensitive</u>			
douleurs	Dérivés tricycliques	CI : hypotension orthostatique	PO/3
	prégabaline	25 → 6 000 mg/j (CI : IR)	PO/2
	Gabapentine	100 → 3 200 mg/j	PO /3
	tramadol	50 → 400 mg/j	PO/ 1 → 3
	Association tramadol + paracétamol	37,5 mg/ 325 mg → 225mg/ 1950 mg	PO/ 1 → 3
	Lidocaïne VERSATIS®	5%	Emplâtre/1/j
Troubles trophiques			
Cutanés (maux perforants plantaires) Ostéoarticulaires (ostéoarthropathie nerveuse, ostéite...)	Soins infirmiers, décharge -éducation du patient -décharge, orthèse de décharge Prothèse de genou si destructrice		
<u>Neuropathie motrice</u>			
Atteinte des membres < et atteinte des membres >			
	kinésithérapie		
	orthèses		
	ergothérapie		
	autorééducation		
<u>Neuropathie végétative</u>			
Hypotension orthostatique			
	Bas de contention veineuse		
	Dihydroergotamine	60 à 420 gouttes	PO/ 2
	midodrine	7,5 → 30 mg/j	PO/ 3
	NaCl	3g/j	PO/ 3
	Hydratation suffisante		

Gastroparésie			
	Fractionnement des repas		
	Dompéridone	10 → 30 mg/j	PO/ 3/J
	Erythromycine	250 à 500 mg	PO ; IV /2
	Pacemaker gastrique		
Troubles du transit			
diarrhée			
	lopéramide	10mg	PO/ 2 →8/j
	Sulfate de morphine LP	10 à 20 mg/j	PO/ 1 → 2/j
	octréotide	20 à 150 µg/j	SC./ 3/j
Troubles vesicosphinctériens			
	autosondage		
	Sonde à demeure		
Troubles sexuels			
	sildénafil	25 → 100 mg	
	tadalafil	2,5 → 20 mg	PO
	Prostaglandines (PGE)	alprostadil	Inj. intracaverneux
		Avis cardiologue	

CI : Contre-Indication ; PO : per os ; SC : sous-cutané ; IV : intraveineux ; IR : Insuffisance

V. Intérêt potentiel du sélénium dans la stratégie thérapeutique

1. Présentation

Après avoir développé la physiopathologie de l'amylose à la transthyrétine, le traitement et les essais cliniques en cours, je m'arrêterai sur le sélénium. Pourquoi le sélénium ? Plusieurs raisons à cela. En premier lieu, son rôle. Le sélénium est un oligoélément qui est apporté uniquement par l'alimentation. Il est impliqué dans les mécanismes de défense de l'organisme vis-à-vis du stress oxydant en rentrant dans la composition de protéines appelées sélénoprotéines. Les sélénoprotéines sont retrouvées à des endroits stratégiques : membrane externe des globules rouges, paroi du tube digestif, capsules mitochondriales des spermatozoïdes, reins, foie, cerveau, glande thyroïde...Grâce à leur localisation elles vont pouvoir lutter contre les dommages oxydatifs et préserver l'homéostasie de l'organisme.

La Chine a été le premier pays à découvrir le rôle essentiel du sélénium pour l'Homme. Dans une région de Keshan située au nord-est 57 habitants d'un village de 586 habitants décèdent d'une atteinte cardiaque dégénérative. Il s'agit d'une cardiomyopathie congestive qui touche en particulier les enfants et les femmes. Une carence en sélénium est très vite mise en évidence grâce à une étude épidémiologique. L'analyse des sols montre un faible niveau de sélénium. A partir de 1978 une supplémentation systématique de l'alimentation en sélénite de sodium (NaSeO_3) permet une disparition quasiment totale de la maladie. [99]

En 1957 Schwartz et Flotz démontrent qu'une carence en sélénium est capable de provoquer des troubles plus ou moins graves avec une atteinte des muscles, du cœur ou du foie. [107]

Les bienfaits du sélénium ont pu être observés chez les animaux. L'action curatrice du sélénium à petites doses sur les dystrophies musculaires affectant les agneaux et les veaux, les nécroses dégénératives du foie ou encore les fibroses pancréatiques des volailles a provoqué un intérêt pour cet oligoélément, intérêt qui a permis de comprendre son action dans l'organisme et de découvrir sa forme biologique. [113]

Mais le sélénium peut s'avérer toxique quand il est en concentrations trop importantes dans l'organisme. Marco Polo ¹⁶ le constate en 1295 lors de son voyage en Chine. Ses chevaux, suite à l'ingestion importante d'Astragale, plante qui accumule de grandes quantités de sélénium, ont perdus progressivement leurs sabots ce qui a conduit inéluctablement au décès. En analysant le comportement et le régime alimentaire des chevaux locaux qui ne présentaient aucun symptôme il a découvert qu'ils ne mangeaient pas d'astragale. [107] Les conséquences d'une intoxication chronique au sélénium due à l'alimentation chez les animaux d'élevage se caractérisent par une perte de poids et des poils, une déformation des sabots, une raideur des articulations et une forte diminution de la vitalité. Le sélénium s'accumule dans le foie, les muscles, le rein et les extensions kératinisées. [113]

¹⁶ Marchand vénitien né en 1254 et décédé en 1324 qui a fait découvrir l'Asie centrale et orientale aux Européens par ses nombreux périple

La notion de dose est donc importante pour éviter toute carence ou surdosage. Les besoins quotidiens en sélénium pour l'être humain s'élèvent de 50-200 microgrammes et le corps d'un adulte contient 6 à 12 milligrammes. Les travaux des scientifiques chinois ont permis d'établir un apport alimentaire quotidien en sélénium minimum de 30 µg. [99]

Le stress oxydant semble impliqué dans de nombreuses maladies neurodégénératives dont l'amylose à la transthyrétine. Il résulte d'un déséquilibre entre les systèmes de défense anti-oxydante et la production d'espèces réactives de l'oxygène. Le système de défense anti-oxydante est composé d'une enzyme clé, la glutathion peroxydase (GPx) qui contient quatre sous-unités contenant chacune un atome de sélénium incorporé dans une molécule de sélénocystéine. GPx catalyse la réaction qui met en jeu le glutathion réduit (GSH) et le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Une relation entre les protéines chaperonnes (Hsp) et le glutathion réduit semble probable dans la lutte contre la mort cellulaire. [42] Le sélénium est donc retrouvé à toutes les étapes clés de défense de l'organisme.

Plusieurs études ont prouvées l'implication du sélénium dans l'amélioration de l'état de santé des patients dans certaines pathologies. Il a été démontré qu'une supplémentation en sélénium chez des patients en soins intensifs, souffrant de septicémie ou de syndrome inflammatoire sévère permettait d'une part une remontée des taux plasmatiques de sélénium, et d'autre part une augmentation de l'activité glutathion peroxydase. Une amélioration significative de la fonction des organes avec une diminution de la mortalité est observée chez les patients les plus sévèrement touchés. L'étude conclue qu'un apport de sélénium à dose élevée (1mg/j) est un co-traitement efficace pour ces patients, avec une diminution significative de la mortalité et un retour à la normale de la concentration plasmatique en sélénium, sans effet secondaire. [105]

Dans cette dernière partie, pour mieux comprendre en quoi le sélénium peut-il être une réponse à une perte d'efficacité des défenses anti-oxydantes mises en place par l'organisme dans la lutte contre l'amylose à la transthyrétine, je vais m'intéresser aux voies de synthèse mises en jeu.

2. Rôle des glutathions peroxydases

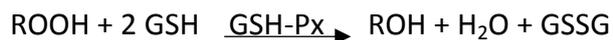
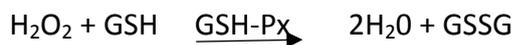
J'ai évoqué le rôle des protéines chaperonnes dans le bon repliement des protéines et finalement l'interaction qu'il existe entre les différentes protéines. Les protéines chaperonnes sont majoritairement présentes dans le réticulum endoplasmique, lieu de synthèse et de maturation des protéines. Des études ont montré le rôle du glutathion réduit dans la capacité des protéines de choc thermique à empêcher la mort cellulaire. L'augmentation du glutathion réduit, stimulée par les protéines de choc thermiques pourrait expliquer le rôle protecteur de ces protéines dans la variation des paramètres oxydoréducteurs. [95]

Beaucoup de facteurs de transcription sont perturbés par la variation de l'état redox intracellulaire. Le principal indicateur de cette variation est le rapport thiols oxydés/ thiols réduits, en particulier le rapport glutathion oxydé (GSSG) / glutathion réduit (GSH). [96]

La production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les variations redox qui en résultent sont utilisées par de nombreuses voies de signalisation. Une surproduction d'ERO par déficit des mécanismes de régulation et de défense anti-oxydante perturbe ces voies de signalisation. [96]

Le déséquilibre entre les systèmes de défense antioxydants et la production de radicaux libres oxygénés a plusieurs origines : un déficit nutritionnel en antioxydants, une surproduction endogène d'origine inflammatoire, une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants. [98]

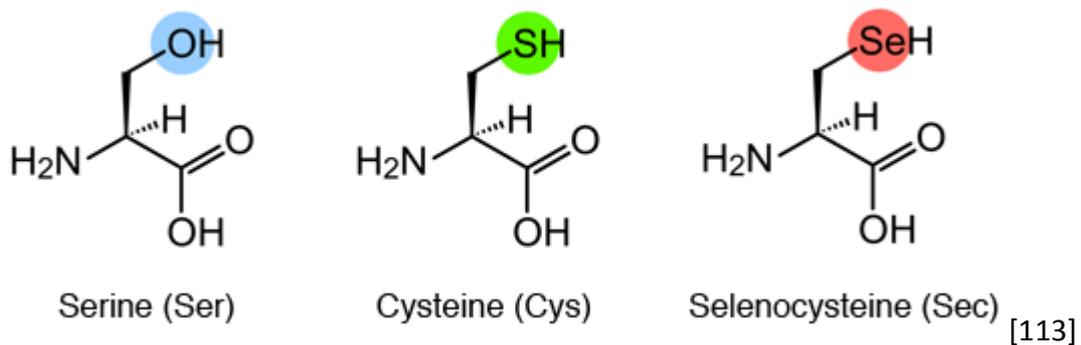
Les glutathions peroxydases (GSH-Px) sont des séléno-enzymes qui luttent en association avec le glutathion contre la persistance du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et contre la lipido-peroxydation (ROOH).



En d'autre terme, le rôle de détoxification du glutathion réduit dépend de la capacité de la glutathion peroxydase à l'oxyder.

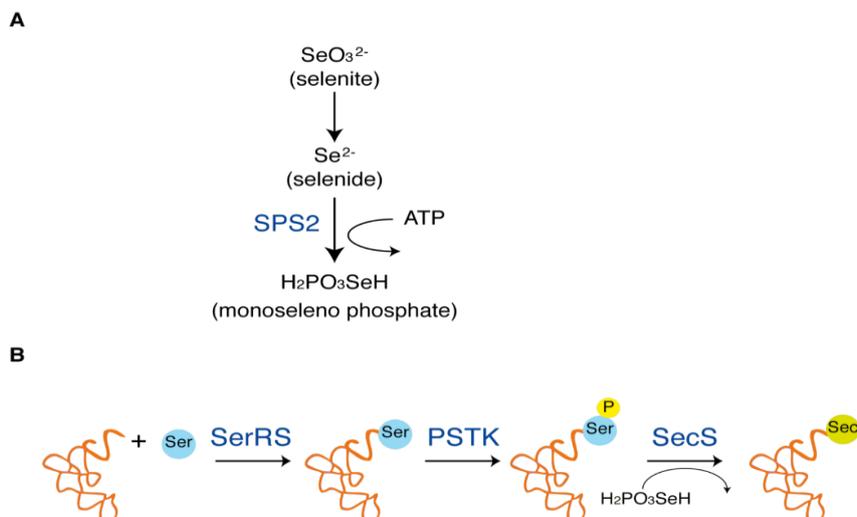
3. Sélénium, sélénocystéine, sélénoprotéine

Le point commun des protéines anti-oxydantes est la présence de sélénium au niveau du site actif. Le sélénium est présent dans l'organisme sous forme de sélénocystéine, 21^e acide aminé rare. Les effets biologiques du sélénium sont largement médiés par les protéines contenant du sélénium : les sélénoprotéines. La sélénocystéine est synthétisée par un mécanisme unique de recodage du codon UGA (codon stop). [101] Contrairement aux autres acides aminés rares qui sont formés par la traduction de l'ARN messager, la sélénocystéine est incorporée dans la chaîne polypeptidique via un ARN de transfert spécifique. [102]



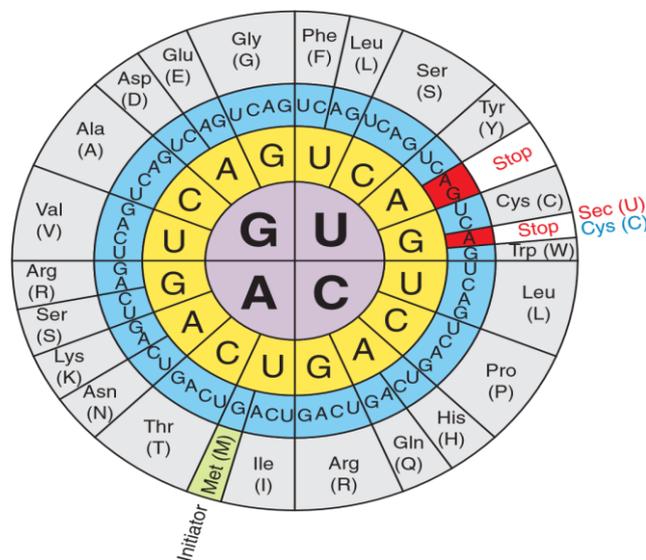
La sélénocystéine dérive métaboliquement de la sérine mais c'est un analogue de la cystéine. Dans le cas de la cystéine on a un atome de soufre qui est remplacé par un atome de sélénium dans le cas de la sélénocystéine.

La synthèse de la sélénocystéine nécessite la présence de sélénium. Le sélénium est retrouvé dans l'organisme sous forme de sélénite. Le donneur de sélénium, le monosélénophosphate (H_2PO_3SeH) est formé à partir du sélénite ou plus probablement à partir du sélénide par une réaction qui est catalysée par la sélénophosphate synthétase (SPS2).



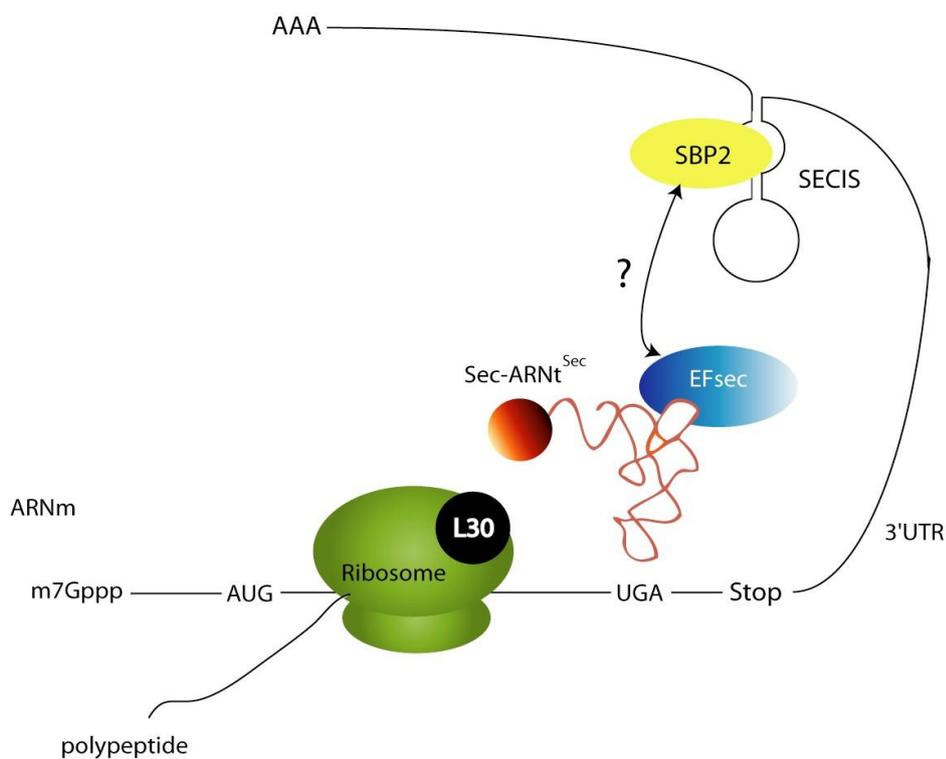
L'enzyme sélénocystéine synthase (SecS) assure la conversion de la sérine en sélénocystéine sur l'ARN de transfert sélénocystéine (ARNt Sec). L'ARNt Sec est couplé avec une sérine par la Seryl-ARN_t synthétase (SeRS). Puis le résidu séryl est phosphorylé par la phosphoseryl-ARNt kinase (PSTK) avant d'être converti en sélénocystéine par la sélénocystéine synthase (SecS). [104]

Il n'existe pas de codons spécifiques de la sélénocystéine dans le code génétique. Le codon retrouvé à la position correspondant à la sélénocystéine sur l'ARN messager est le codon UGA. Le codon UGA pourra dans certains cas jouer le rôle de codon STOP pour arrêter la traduction et dans d'autres celui de co-traducteur de la sélénocystéine.



Code génétique illustrant la double fonction du codon UGA. [102]

La synthèse des sélénoprotéines s'effectue à partir de l'ARN de transfert qui contient la sélénocystéine. Il incorpore la sélénocystéine au niveau du ribosome grâce à la présence d'éléments spécifiques situés dans la région 3' de l'ARN messager. Il s'agit de la séquence d'insertion de la sélénocystéine qui a une structure en tige boucle: SECIS (*Selenocystein Insertion Sequence*). Cette séquence est reconnue par son ligand, la protéine SBP2 (*SECIS binding protein 2*). Une interaction de SBP2 avec le facteur d'élongation de la sélénocystéine eFSec (*selenocystein specific elongation factor*) permet l'incorporation de la sélénocystéine dans la traduction ribosomale. La protéine L30 ribosomique présente sur le ribosome participerait elle aussi à l'incorporation de la sélénocystéine.



Les partenaires de l'incorporation de la sélénocystéine chez les eucaryotes. [105]

4. Composition du sol en sélénium, alimentation et métabolisme

La principale source de sélénium chez l'Homme est l'ingestion d'aliments. Les aliments les plus concentrés en sélénium sont les aliments riches en protéines comme par exemple la viande, la volaille, le poisson. Cependant des différences importantes de concentration en sélénium sont observées pour un même aliment en fonction du sol où il a été produit. La richesse du sol en sélénium dépend de multiples facteurs environnementaux (abondance naturelle, facteurs anthropiques¹⁷) et physico-chimiques (pH, degré d'oxydation, teneur en sels minéraux). La quantité biodisponible de sélénium captée par les plantes est donc variable. Il s'en suit un apport en sélénium différent chez les animaux d'une zone à l'autre en fonction des teneurs en sélénium retrouvées dans les plantes. Au bout de la chaîne alimentaire se trouve l'Homme qui ingère par conséquent des concentrations en sélénium variables en fonction de la provenance de son alimentation. [108]

On distingue les zones pauvres en sélénium dites zones séléneprives où les teneurs en sélénium n'atteignent pas 20 µg/j et les zones riches en sélénium appelées zones sélénefères avec des apports pouvant aller jusqu'à 5 000 µg/j. [108] Les niveaux de sélénium retrouvés dans les différents organes dépendront du lieu de résidence du sujet et de son alimentation. Les taux de sélénium les plus élevés dans l'alimentation sont en principe retrouvés au Japon, aux USA et au Canada. Par contre l'Allemagne ainsi que les autres pays européens ont des niveaux plutôt faibles en sélénium.

Une fois le sélénium ingéré, il est absorbé au niveau du duodénum et réduit en séléne (Se²⁻). Il transite par les hématies jusqu'au foie. Il est incorporé spécifiquement dans la séléneocystéine. Les plus hauts niveaux de sélénium sont retrouvés dans les globules rouges, le foie, la rate, le cœur, les ongles et l'émail dentaire. L'excrétion du sélénium absorbé se fait via l'urine, avec quelques pertes dans la sueur et les cheveux. De petites quantités sont également perdues à travers la bile, le pancréas et les selles. Le taux de sélénium est le plus important dans le foie et les reins. On retrouve environ 30% de sélénium dans le foie, 15% dans les reins, 30% dans le muscle et 10% dans le plasma. [113]

¹⁷ Relatifs à l'activité humaine

VI. Conclusion

La compréhension de la physiopathologie de l'amylose à la transthyrétine confirme la citation de Paracelse aux alentours du XVI^e siècle : « *tout est toxique, rien n'est toxique, c'est la dose qui fait la différence* ». En effet c'est la dose qui fait la différence. A commencer par l'oxygène, composé chimique indispensable à la Vie et qui pourtant pourra s'avérer toxique par la formation en quantité trop importante d'espèces oxygénées réactives dans les organes et les tissus. Concernant la transthyrétine, protéine produite naturellement par le corps, elle transporte la vitamine A et la thyroxine qui sont deux composés indispensables aux fonctions métaboliques de l'organisme mais elle s'avère pourtant destructrice quand elle se dépose et s'accumule dans les tissus et les organes. Enfin, le sélénium, oligoélément irremplaçable dans la synthèse des sélénoprotéines comme le glutathion peroxydase joue un rôle majeur dans la maîtrise du stress oxydant. Néanmoins ce même oligoélément, à des concentrations trop importantes sera néfaste pour l'organisme (perte des ongles et des cheveux, nausées, fatigue, irritabilité). L'oxygène, la transthyrétine et le sélénium sont donc liés par ce point commun : la dose.

Une définition intéressante du stress consiste à le décrire comme une rupture de l'équilibre homéostatique de l'organisme. Le génotype et l'histoire personnelle de chacun le rendent plus ou moins sensible au stress. [67] Ainsi l'amylose à la transthyrétine pourrait être définie comme une altération de l'équilibre homéostatique de l'individu. Maladie de surcharge, le corps n'est plus capable de maîtriser ce surplus de protéines en feuillet β plissés. A bout de ressources, il n'arrive plus à lutter contre cette accumulation qui entraîne une destruction des tissus et des organes.

Les recherches scientifiques ont fait beaucoup de progrès ces dernières années, le désespoir faisant place à l'espérance d'un avenir meilleur, d'une guérison future. Petit à petit, à la greffe de foie s'ajoute les médicaments ; substances ou composés présentés comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Actuellement différentes molécules sont proposées, elles vont pouvoir agir à différents niveaux en ciblant spécifiquement la transthyrétine circulante dans le sang, les dépôts amyloïdes dans les organes et tissus ou encore la synthèse de la transthyrétine par le foie. Depuis 2011 le VYNDAQEL[®] dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et en Europe. En se fixant dans le puits central de la transthyrétine il permet de stabiliser le tétramère de transthyrétine. Le diflunisal, dérivé salicylé appartenant aux anti-inflammatoires non stéroïdiens se fixe également dans le puits central de la transthyrétine et la stabilise. Il ne dispose pas encore d'AMM dans cette indication. Puis il y a les molécules à l'étude : l'association doxycycline-TUDCA qui élimine les dépôts amyloïdes et inhibe l'apoptose des cellules, l'EGCG présent dans le thé vert qui en plus d'épurer les fibrilles amyloïdes, présente de remarquables propriétés anti-oxydantes, sans oublier la biotechnologie qui permet de stopper la production par le foie de la transthyrétine sauvage et mutée grâce aux gènes silencieux de la transthyrétine (ARN interférents, oligonucléotides anti-sens). Vous l'aurez compris, une prise en charge efficace du patient résultera dans la mise en place d'une polythérapie.

Mais pourquoi ne pas apporter également à l'organisme les « ingrédients » nécessaires qui lui permettront de lutter lui-même contre la toxicité engendrée par la formation des dépôts amyloïdes. A mon sens, apporter une quantité suffisante de sélénium pour contrecarrer le trop plein de stress oxydant formé au sein des cellules permettra non seulement de réduire les processus apoptotiques mais permettra également au corps de se défendre dans la perte neuronale périphérique. Reste à connaître la dose nécessaire et la forme galénique la plus adaptée. Peut-être qu'une partie de la réponse se trouve chez les plantes : Marco Polo décrit l'Astragale comme une plante dangereuse pour ses chevaux or voilà que celle-ci est utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour la richesse de ses racines notamment en isoflavonoïdes qui sont d'excellents piègeurs de radicaux libres. Sachant que l'Astragale (*Astragalus membranaceus*) est dite sélénifère par sa capacité à accumuler de fortes quantités de sélénium, ces deux propriétés méritent que la médecine occidentale s'y intéresse. La guérison résultera sans aucun doute, d'une association équilibrée entre la science, la chimie et la nature qui sera la preuve que l'union fait la force.

BIBLIOGRAPHIE

Consultés le 03/07/14

[1] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. *Les maladies rares : qu'est-ce que c'est ?* Mise en ligne le 3 février 2009
<http://www.sante.gouv.fr/les-maladies-rares-qu-est-ce-que-c-est.html>

[2] *Amylose*

<https://coursenligne.u-picardie.fr/ines/foadF/l2med/17595/Amylose.pdf>

[3] John Libbey eurotext. *Angiopathies amyloïdes cérébrales*. Volume 19, numéro 7, septembre 2007

http://www.ile.com/fr/revues/stv/e-docs/angiopathies_amyloides_cerebrales_275625/article.phtml?tab=texte

[4] Pfizer. *Neuropathie amyloïde familiale à la transthyréline (TTR-FAP), vue d'ensemble de la maladie et du diagnostic*. NEUB795 10/01/12. ESATTF-11-53 ©2011 Pfizer Inc. p.5, 6

[5] Association française contre l'amylose. *L'Amylose héréditaire*. Par les Professeurs David Adams, Docteur Marie Théaudin, Docteur Cécile Cauquil, Docteur Antoine Rousseau, Professeur Michel Slama. Mise à jour le 8 juillet 2014

http://www.amylose.asso.fr/amylose_hereditaire.php

[6] l'Hélias Morgan. *Neuropathies amyloïdes familiales en Martinique: Etude clinique, paraclinique et génétique à partir de neuf cas index appartenant à six familles*. Thèse soutenue le 16 mai 2007 en vue du diplôme d'état de docteur en médecine à Rennes. p28-29

[7] G.Grateau, J.Verine, M.Delpech, M.Ries. *Les amyloses, un modèle de maladie du repliement des protéines*. Erudit. Médecine sciences. Volume 21, numéro 6-7, juin-juillet 2005, p.627-633

<http://www.erudit.org/revue/ms/2005/v21/n6/011195ar.html>

[8] THAOS, Transthyretin Amyloidosis Outcome. *Disease background, transthyretin amyloidosis*

<http://www.thaos.net/Physicians/DiseaseBackground.cfm>

[9] Dr Marie THEAUDIN, neurologie CRMN NNERF – CHU Bicêtre. *Neuropathies Amyloïdes Héréditaires : Evaluer, Traiter, Surveiller*. 5^e journée NNERF

http://webinar.videodidacte.fr/5eme_journee_nnerf.html

[10] Saraiva et al. CMC 2012. *Intracellular dysfunction in FAP-Toxicity and signaling pathways*. 2^e journée multidisciplinaire de l'amylose à Paris du 20/06/14. « *Amyloses, de la physiopathologie au traitement* »

[11] D. Adams, M. Théaudin, C. Cauquil, V. Algalarrondo, M. Slama. *FAP Neuropathy and Emerging Treatments*. Nerve and muscle (L weimer, section editor) ©springer Science + Business Media New York 2014. Published online : 01 february 2014

Consulté le 04/07/14

[12] Pr.V.PLANTE-BORDENEUVE, service de neurologie CHU Henri-Mondor. *Amylose : approche neurologique*. Publié le 31 août 2012
<http://www.reseau-amylose-chu-mondor.org/index.php/l-amylose/approche-neurologique>

[13] Pr. P.REMY, service de néphrologie CHU Henri-Mondor. *Amylose : approche néphrologique*. Publié le 31 août 2012
<http://www.reseau-amylose-chu-mondor.org/index.php/espace-video/l-amylose/approche-nephrologique>

[14] Dr. M.Théaudin. *Neuropathie amyloïde héréditaire : diagnostiquer, évaluer, traiter, suivre*. Hôpitaux universitaires Paris sud. NNERF
http://webinar.videodidacte.fr/5eme_journee_nnerf.html#actualites_diagnostiques_et_therapeutiques_resume_des_communications_scientifiques_de_la_matinee

Consulté le 07/07/14

[15] Pfizer. *Neuropathie amyloïde familiale à la transthyrétine (TTR-FAP), vue d'ensemble de la maladie et du diagnostic*. NEUB795 10/01/12. ESATTF-11-53 ©2011 Pfizer Inc. p.9

Consulté le 14/07/14

[16] G.Grateau, J.Verine, M.Delpech, M.Ries. *Les amyloses, un modèle de maladie du repliement des protéines*. Erudit. Médecine sciences. Volume 21, numéro 6-7, juin-juillet 2005, p.627-633
<http://www.erudit.org/revue/ms/2005/v21/n6/011195ar.html>

Consulté le 20/07/14

[17] Pfizer. Vyndaqel® (tafamidis). *Une innovation pour le traitement de l'Amylose à transthyrétine*. p.3

Consulté le 29/07/14

[18] Pr. V.PLANTE-BORDENEUVE. Service de neurologie, réseau amylose, CHU Henri-Mondor. Inserm U 1016- Paris- France. Journée du réseau amylose Mondor 07/12/2013. *Amylose à transthyrétine : quels traitements ?*
http://www.reseau-amylose-chu-mondor.org/images/video_site_amylose/Videos_7_12_2013/Partie_4/Player.html

[19] Pfizer. Vyndaqel® (tafamidis). *Une innovation pour le traitement de l'Amylose à transthyrétine*. p.15-22

Consulté le 31/07/14

[20] *Indice de Karnofsky*

<http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2003/03-40/a0403145a2.pdf>

[21] HSFA, Heart failure society of america. *Stages of heart failure*. NYHA classification

<http://hfsa.org/hfsa-wp/wp/stages-of-heart-failure/>

[22] G.Merlini, V.Plante-Bordeneuve, D. P.Judge, H.Schmidt, L.Obici, S.Perlini, J.Packman, T.Tripp, D.R.Grogan. *Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis*. J.of Cardiovac. Trans. Res. (2013) 6 :1011-1020. Published online : 8 octobre 2013. Open access at Springerlink.com

<http://link.springer.com/article/10.1007/s12265-013-9512-x>

Consulté le 04/08/14

[23] Amyloidosis support groups, NORD National Organization for Rare Disorders. *Sensibilisation à l'amylose, à l'intention des patients et de leur réseau de soutien dont les médecins, infirmiers et étudiants en médecine*. Publié en octobre 2013

[24] D. Béchade, J-P. Algayres. Service de clinique médicale, hôpital du Val-de-Grâce. *Amylose digestive*. hépato-gastr vol.14, n°6, novembre-décembre 2007

[25] P. M'Bappé, G. Gâteau. *Manifestations ostéoarticulaires des amyloses*. Revue du rhumatisme monographies 78 (2011) 279-285. Elsevier masson. Doi : 10.1016/j.monrhu.2011.06.002

[26] D. Adams, D. Samuel, M.Slama. *Traitement des neuropathies amyloïdes héréditaires*. Presse Med.2012 ; 41 :793-806, © 2012, publié par Elsevier Masson SAS. Tome 41 > n°9 > septembre 2012. Doi : 10.1016/j.lpm.2011.11.027

[27]DOROSZ, Guide pratique des médicaments MALOINE. *Tétracyclines ou cyclines*. *Doxyxyciline*. 32^e édition 2013. p.174

Consulté le 02/09/14

[28] P. M'Bappé, G. Gâteau. *Manifestations ostéoarticulaires des amyloses*. Revue du rhumatisme monographies 78 (2011) 279-285. Elsevier masson. Doi : 10.1016/j.monrhu.2011.06.002

[29] D. Adams. Inserm U 788, service de neurologie, centre de référence neuropathie amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques rares (NNERF). *Revue de la littérature récente sur les neuropathies périphériques : actualités thérapeutiques*. Revue neurologique 169 (2013), 1004-1009, Elsevier Masson. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2013.07.030>

[30] A. Rousseau, G. Kaswin, D. Adams, C. Cauquil, M. Théaudin, Z. Mincheva, M. M'Garrech, M. Labetoulle, E. Barreau. *Atteintes oculaires des neuropathies amyloïdes héréditaires liées à la transthyrétine*. Journal français d'ophtalmologie (2013) 36, 779-788, Elsevier Masson <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2013.04.005>

[31] V.Plante-Bordeneuve, E.Hachulla, F.Vuillemet, T. Coelho, C. Rapezzi, O. Suhr, O. Karayal. *L'observatoire international pour l'amylose à transthyrétine (TTR) THAOS : une nouvelle fenêtre sur la maladie et ses traitements*. Revue neurologique 169 S (2013) A 51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2013.01.114>

[32] D. Adams. *Neuropathie amyloïdes et progrès thérapeutiques*. Revue neurologique 170 S (2014) A 189 – A 191. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2014.01.509>

[33] D. Béchade, J-P. Algayres. Service de clinique médicale, hôpital du Val-de-Grâce. *Amylose digestive*. hépato-gastr vol.14, n°6, novembre-décembre 2007

[34] DOROSZ, Guide pratique des médicaments MALOINE. *Inhibiteurs de l'hormone somatotrope / Octréotide acétate : Sandostatine*. 32^e édition 2013. p.815

[35] A. Rousseau, G. Kaswin, D. Adams, C. Cauquil, M. Théaudin, Z. Mincheva, M. M'Garrech, M. Labetoulle, E. Barreau. *Atteintes oculaires des neuropathies amyloïdes héréditaires liées à la transthyrétine*. Journal français d'ophtalmologie (2013) 36, 779-788, Elsevier Masson <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2013.04.005>

Consulté le 23/09/14

[36] Petsko, Ringe. *Structure et fonction des protéines*. ©groupe de Boeck s.a., 2009. Editions De Boeck Université. ISBN : 978-2-8041-5888-0supérieur. novembre 2008. p.2

Consulté le 27/09/14

[37] PDB, Protein Data Bank. *Crystal structure determination at 2.3Å of human transthyretin-3',5'-dibromo-2', 4, 4', 6-tetra-hydroxyaurone complex*. <http://pdb.org/pdb/explore/images.do?structureId=1THC>

[38] Uniprot. *PO2766-TTHY_HUMAN. Transthyretin. TTR* <http://www.uniprot.org/uniprot/PO2766>

[39] Reactome Event Hierarchy. Disease : Amyloids. Pathways for : Homo sapiens. Stable identifier : REACT_75925.3 <http://www.reactome.org/PathwayBrowser/#DIAGRAM=977225&PATH=1643685>

Consulté le 30/09/14

[40] Association française contre l'amylose. *L'amylose AL*. Par le professeur A. Jaccard. Mise à jour : juillet 2014 http://www.amylose.asso.fr/amylose_al.php?taille_texte=2

[41] Association française contre l'amylose. *L'amylose AA*. Par le professeur G. Grateau. Mise à jour : juillet 2014
http://www.amylose.asso.fr/amylose_aa.php

[42] Arrigo, Ap, P Mehlen, X Prévile, S Chaufour, and C Kretz-Rémy. "Les Petites Protéines de Stress : De Nouveaux Modulateurs de La Mort Cellulaire." *Médecine/sciences* 13, no. 5 (1997): 740. doi:10.4267/10608/453.

[43] Petsko, Ringe. *Structure et fonction des protéines*. ©groupe de Boeck s.a., 2009. Editions De Boeck Université. ISBN : 978-2-8041-5888-0supérieur. novembre 2008. p160

Consulté le 05/10/14

[44] Porter, Alan G. "Flipping the Safety Catch of Procaspase-3." *Nature Chemical Biology* 2, no. 10 (2006): 509–10. doi:10.1038/nchembio1006-509.
http://www.nature.com/nchembio/journal/v2/n10/fig_tab/nchembio1006-509_F1.html

[45] J.Haleng, J.Pincemail, J.O.Defraigne, C.Charlier, J.P.Chapelle « Le Stress oxydant », Rev Med Liege 2007 : 62 :10 :628-638

[46] A. Mignon, N. Rouquet, V. Joulin. *Les caspases, les protéases à cystéine de l'apoptose : un enjeu thérapeutique pour demain ?* m/s. médecine/ sciences 1998 ; 14 : 9-17. m/s n°1, vol. 14, janvier 98

Consulté le 07/10/14

[47] S. Fougeray. *Rôle du stress du réticulum endoplasmique et de l'autophagie dans la régulation des réponses immune et angiogénique activées par des stress ischémiques et inflammatoires dans l'épithélium rénal humain*. Thèse soutenue le 10 octobre 2012 pour obtenir le grade de docteur de l'université de Paris Descartes pharmacologie et biologie cellulaire et moléculaire.
http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/82/91/03/PDF/vd2_fougeray_sophie.pdf

[48] Les protéines de réponse au stress
<http://biochimej.univangers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/7UnfoldedProtResp/1UnfoldedProtResp.htm>

[49] M. Saraiva, Portugal. *Toxicité tissulaire des fibrilles amyloïdes*. 2^e journée multidisciplinaire de l'amylose. « Amyloses, de la physiopathologie au traitement »
<http://www.reseau-amylose-chu-mondor.org/index.php/espace-video/evenements-du-reseau-amylose/amyloses-de-la-physiopathologie-au-traitement-20-06-2014>

[50]Y. Zilber. *Implication de la voie du réticulum endoplasmique dans l'apoptose induite par l'acroléine*. Mémoire présenté comme exigence partielle de la maîtrise en chimie (concentration biochimie) en décembre 2009. Université du Québec à Montréal.
<http://www.archipel.uqam.ca/2615/1/M11230.pdf>

[50] Balas D., Philipp P. cours d'histologie générale, tissu nerveux, 2002
<http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/HISTGENE/histgen1/histgen7/histgen7.htm>

[51] S. Bartolami. *Les cellules de schwann : un exemple glial*. Université Montpellier II
http://schwann.free.fr/la_glie.html

[52] Dr. O. Detante, Dr. E. Lagrange. *Neuropathies périphériques (265)*. Corpus médical. Faculté de médecine de Grenoble. Novembre 2005
<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/neuro/troublsensimot/265/leconimprim.pdf>

Consulté le 09/10/14

[53] Association française contre l'amylose. *L'Amylose héréditaire*. Par les Professeurs David Adams, Docteur Marie Théaudin, Docteur Cécile Cauquil, Docteur Antoine Rousseau, Professeur Michel Slama. Mise à jour le 8 juillet 2014

http://www.amylose.asso.fr/amylose_hereditaire.php

[54] *plateforme d'ingénierie cellulaire et analyse des protéines*
http://www.u-picardie.fr/plateforme/icap/pres_proteomique.php

Consulté le 11/10/14

[55] schéma du système nerveux. This concept Map was created with IHMC Cmap Tools
http://cmapspublic2.ihmc.us/rid=1KOSF9XM9-ZJJ5RQ-12V9/SYSTEME_NERVEUX.cmap

[56] AFNP, Association française contre les neuropathies périphériques. *Comprendre Le Système Nerveux Périphérique*. Accessed October 11, 2014. <http://www.neuropathies-peripheriques.org/neuropathies-peripheriques/comprendre-le-systeme-nerveux-peripherique>.

[57] The scripps research institute. New release. *Study reveals how the world's first drug for amyloid disease works*.
<http://www.scripps.edu/news/press/2012/20120528kelly.html>

[58] Medical isotopes, Inc. *Tafamidis*. Copyright ©1995-2014 Medical isotopes Inc. USA
http://www.medicalisotopes.com/display_product.php?catnum=31038&cat_id=134&caller=CUSTOM

[59] U.S. PHARMACOPEIA. *Diflunisal*. Expert Committee : (MDCCAUS) Monograph development- Cough Cold and Analgesics. USP29-NF24 page 697
http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m25870.html

Consulté le 12/10/14

[60] Berk JL, Suhr OB, Obici L, and et al. "Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial." *JAMA* 310, no. 24 (December 25, 2013): 2658–67. doi:10.1001/jama.2013.283815.

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1793802&resultClick=24>

[61] "À Propos de l'ARNi - Alynlam." Accessed October 12, 2014. <http://www.alnylam.com/our-approach/about-rnai/>.

[62] Lookfordiagnosis.com. *Oligonucléotide antisens*. en.wikipedia.org
http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Oligonucl%C3%A9otides+Antisens&lang=4

[62] Clinicaltrials.gov. A sevice of the U.S. National institutes of Health. *Efficacy and safety ISIS-TTR Rx in Familial Amyloid Polyneuropathy*
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01737398?term=isis+%2B+TTr&rank=1>

Consulté le 13/10/14

[63] Biomnis, Biologie médicale spécialisée. Focus numéro 09. *L'amylose AL*
http://www.biomnis.com/component/option,com_docman/task,doc_download/gid,917/lte_mid,455/lang,fr/

[64] Prothena®. *NEODOO1 for AL and AA amyloidosis*.
<http://www.prothena.com/pipeline/neod001-for-al-and-aa-amyloidosis/>

[65] U.S. PHARMACOPEIA. *Doxycycline*. Expert Committee : (MDANT05) Monograph Development antibiotics. USP29-NF24 page 762. Pharmacopeial Forum : Volume No. 26(6) page 1544
http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m28220.html

[66] Castro, Rui E., Susana Solá, Rita M. Ramalho, Clifford J. Steer, and Cecília M. P. Rodrigues. "The Bile Acid Tauroursodeoxycholic Acid Modulates Phosphorylation and Translocation of Bad via Phosphatidylinositol 3-Kinase in Glutamate-Induced Apoptosis of Rat Cortical Neurons." *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 311, no. 2 (November 2004): 845–52. doi:10.1124/jpet.104.070532.
<http://jpet.aspetjournals.org/content/311/2/845.long>

[67] Thurin, Jean-Michel, and Nicole Baumann. *Stress, pathologies et immunité*. Médecine Sciences Publications, 2003.

[68] Pharmaétudes. *Les cyclines*
<http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/26-cyclines.pdf>

Consulté le 14/10/14

[69] Santos, Sofia Duque, Joana Magalhães, and Maria João Saraiva. "Activation of the Heat Shock Response in Familial Amyloidotic Polyneuropathy." *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 67, no. 5 (May 2008): 449–55. doi:10.1097/NEN.0b013e31816fd648.

http://journals.lww.com/jneuropath/Abstract/2008/05000/Activation_of_the_Heat_Shock_Response_in_Familial.7.aspx

[70] Almeida, Maria Rosário, and Maria João Saraiva. "Clearance of Extracellular Misfolded Proteins in Systemic Amyloidosis: Experience with Transthyretin." *FEBS Letters*, Seville special issue, 586, no. 18 (August 31, 2012): 2891–96. doi:10.1016/j.febslet.2012.07.029.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579312005972>

[71] "TTR - Transthyretin." *Genetics Home Reference*, October 20, 2014. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/TTR>.

[72] Stevens, Alan, James Lowe, and Barbara Young. *Anatomie pathologique*. De Boeck Supérieur, 2004.

[73] Exobiologie. *Le composant P amyloïde*

<http://www.exobiologie.info/diabete/20%20composant%20P.pdf>

[74] PDB, Protein Data Bank. *Decameric damp complex of human serum amyloid P component*.

<http://pdb.org/pdb/explore/images.do?structureId=1LGN>

[75] PDB, Protein Data Bank. *Decameric damp complex of human serum amyloid P component/ Ligands and Prosthetic Groups / DA 2'-deoxyadenosine-5'monophosphate / View ligand structure*

<http://pdb.org/pdb/explore/biologyAndChemistry.do?structureId=1LGN>

[76] Lookfordiagnosis.com. *thyroxine (tetra-iodothyronine, tetraiodothyronine ; T4)*

http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Thyroxine&lang=4

[77] John libbey eurotext. *Journal de pharmacie clinique. Prévention de la dégénérescence maculaire lié à l'âge*. Volume 29, numéro 2, avril-mai-juin 2010

http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/prevention_de_la_degenerescence_maculaire_liee_a_l_age_285567/article.phtml?tab=images

Consulté le 15/10/14

[78] "Démêler La Structure 3D Des Protéines." Accessed October 15, 2014.

http://reflexions.ulg.ac.be/cms/c_352385/fr/demeler-la-structure-3d-des-proteines.

[79] INRA, science et impact. *Les protéines de stress*. J.-C. David, J-F ; Grongnet. Ecole nationale supérieure agronomique de Rennes. Date de création : 26 juillet 2011. Mise à jour : 13 janvier 2012

<https://www6.inra.fr/productions-animales/2001-Volume-14/Numero-1-2001/Les-proteines-de-stress>

[80] Griffiths, Anthony J. F. *Introduction à l'analyse génétique*. De Boeck Supérieur, 2006. (p3-p4)

Consulté le 16/10/14

[81] Lefranc, M.-P., V. Giudicelli, C. Ginestoux, J. Jabado-Michaloud, G. Folch, F. Bellahcene, Y. Wu, et al. "IMGT(R), the International ImMunoGeneTics Information system(R)." *Nucleic Acids Research* 37, no. Database (January 1, 2009): D1006–12. doi:10.1093/nar/gkn838.

[82] Favier, Alain. "Le Stress Oxydant." *L'actualité Chimique*, 2003, 108.

[83] Pincemail, Joël, Karine Bonjean, Karine Cayeux, and Jean-Olivier Defraigne. "Mécanismes Physiologiques de La Défense Antioxydante." *Nutrition Clinique et Métabolisme* 16, no. 4 (December 2002): 233–39. doi:10.1016/S0985-0562(02)00166-8.

[84] Garlatti, Michèle, and Robert Barouki. "Le Stress Du Réticulum Endoplasmique : Adaptation et Toxicité." *Médecine/sciences* 18, no. 5 (May 2002): 585–94. doi:10.1051/medsci/2002185585.

[85] Lamoril, J., N. Ameziane, J. -C. Deybach, P. Bouizegarène, and M. Bogard. "Notions de Génétique Moléculaire Pour Comprendre L'hérédité." *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée* 23, no. 6 (December 2008): 331–52. doi:10.1016/j.immbio.2008.10.005.

[86] "L'inflammation: Un Équilibre Précaire Entre Cytokines pro- et Anti-Inflammatoires." *EM-Consulte*. Accessed October 7, 2014. <http://www.em-consulte.com/article/193379>.

[87] Dematice.org. *Anatomie et physiologie de l'oeil*
http://www.dematice.org/ressources/DCEM3/ophtalmologie/D3_oph_004/co/Cours_5.html

[88] DOROSZ, Guide pratique des médicaments MALOINE. *Autres médicaments du système nerveux : amylose à transthyrétine (TTR). Tafamidis meglumine*. 32^e édition 2013. p.1215

[89] Geneuro. *Qu'est-ce qu'un essai clinique ?*
<http://www.geneuro.com/en/patients/french/clinical.php>

[90] DrugBank, ed. "Diflunisal." *DrugBank*, April 14, 2014.
<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00861>.

[91] Berk JL, Suhr OB, Obici L, and et al. "Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial." *JAMA* 310, no. 24 (December 25, 2013): 2658–67. doi:10.1001/jama.2013.283815.

[92] Poon, Stephen, Mark S. Rybchyn, Simon B. Easterbrook-Smith, John A. Carver, Greg J. Pankhurst, and Mark R. Wilson. "Mildly Acidic pH Activates the Extracellular Molecular Chaperone Clusterin." Accessed October 16, 2014. <http://www.jbc.org>.

[93] Almeida, Maria Rosário, and Maria João Saraiva. "Clearance of Extracellular Misfolded Proteins in Systemic Amyloidosis: Experience with Transthyretin." *FEBS Letters*, Seville special issue, 586, no. 18 (August 31, 2012): 2891–96. doi:10.1016/j.febslet.2012.07.029.

[94] Amyloidosis support groups. *Familial (hereditary) and wild type TTR (senile) as well as other lesser known types*

http://www.amyloidosisupport.org/support_groups/familial.html

Consulté le 17/10/14

[95] Arrigo, Ap, P Mehlen, X Prévaille, S Chaufour, and C Kretz-Rémy. "Les Petites Protéines de Stress : De Nouveaux Modulateurs de La Mort Cellulaire." *Médecine/sciences* 13, no. 5 (1997): 740. doi:10.4267/10608/453.

[96] Morel, Y, and R Barouki. "Influence Du Stress Oxydant Sur La Régulation Des Gènes." *Médecine/sciences* 14, no. 6–7 (1998): 713. doi:10.4267/10608/1126.

[97] Roussel, Anne-Marie, and Monique Ferry. "Stress Oxydant et Vieillesse." *Nutrition Clinique et Métabolisme* 16, no. 4 (December 2002): 285–91. doi:10.1016/S0985-0562(02)00173-

[98] Favier, A. "Le Stress Oxydant : Intérêt de Sa Mise En Évidence En Biologie Médicale et Problèmes Posés Par Le Choix D'un Marqueur." *Annales de Biologie Clinique* 55, no. 1 (February 24, 1997): 9–16.

[99] J-P. Césarini. *Le sélénium: actualités*. John Libbey Eurotext, 2004. (p.10-11)

[100] Defraigne, Jean-Olivier, and Joël Pincemail. "Stress Oxydant et Antioxydants: Mythes et Réalités." *Revue Médicale de Liège* 63 (2008): 10.

[101] Legrain, Yona. *Interconnexions Entre Le Sélénium, Les Sélénoprotéines et La Sénescence Répllicative*. Paris 6, 2012. <http://www.theses.fr/2012PA066687>.

[102] Labunskyy, Vyacheslav M., Dolph L. Hatfield, and Vadim N. Gladyshev. "Selenoproteins: Molecular Pathways and Physiological Roles." *Physiological Reviews* 94, no. 3 (July 1, 2014): 739–77. doi:10.1152/physrev.00039.2013.

[103] Architecture et réactivité de l'ARN

http://www-ibmc.u-strasbg.fr/arn/Krol/them2_krol_fr.html

[104] A. Takevchi. *RNA-protein interaction in the selenoprotein synthesis machinery*. Thèse soutenue publiquement le 1^e juillet 2009 pour obtenir le grade de docteur de l'université de Strasbourg de science du vivant. p.40-45

[105] S. GRUBER. *Etude structurale et enzymatique du complexe entre l'ARNt Sec et la sélénocystéine synthase SelA*. Thèse soutenue le 10 juillet 2008 pour l'obtention du grade de Docteur en science de l'université de Paris XI. p.40-41-45-23-25

Consulté le 21/10/14

[106] M. Rederstorff. *Etude du rôle du sélénium de la sélénoprotéine dans les pathologies musculaires*. Thèse soutenue le 15 septembre 2006 pour l'obtention du grade de docteur de l'université Louis Pasteur. Sciences du vivant.

<https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/127081/filename/REDERSTORFF2006.pdf>

[107] C. Sturchler-Pierrat. P. Carbon. A. Krol. *Sélénium, sélénoprotéines : une autre lecture du code génétique*. Médecine/science 1995 ; 11 : 1081-8

http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/2417/MS_1995_8_1081.pdf

[108] Microscop le journal du CNRS en délégation centre Poitou-Charentes. *Le sélénium, un composant de l'eau sous surveillance*. p.8

http://www.centre-poitou-charentes.cnrs.fr/plus_microscop/numeros/MS56.pdf

Consulté le 22/10/14

[109] PDB, Protein Data Bank. *Solution structure of cellular retinol binding protein type I in complex with all-trans-retinol*

<http://pdb.org/pdb/explore/images.do?structureId=1KGL>

[110] CUEN, Collège Universitaire Enseignants Néphrologie. *Autres néphropathies glomérulaires*. Néphrologie. Publications pédagogiques du CUEN. ©2010-2014

<http://www.cuen.fr/umvf/spip.php?rubrique225>

[111] Fougelle, Fabienne, and Pascal Ferre. "La réponse UPR : Son rôle physiologique et physiopathologique." *MS. Médecine sciences* 23, no. 3 (2007): 291–96.

[112] LBMC. *Etude des mécanismes neuroprotecteurs induits par le stress du Réticulum Endoplasmique*. V.Goubard, Ph.D. C. Levet, Ph.D, N. Davoust-Nataf Ph.D. M. Robin

<http://www.ens-lyon.fr/LBMC/ApoDroso/index.php/fr/100-categories-en-francais/themes-de-recherche/theme-1/137-etude-des-mecanismes-neuroprotecteurs-induits>

Consulté le 24/10/14

[113] Spring 8. *Synthesis mechanism of 21 st amino acid selenocysteine (press release)*. Japan Synchronisation Radiation Research

http://www.spring8.or.jp/en/news_publications/press_release/2013/130405/

Consulté le 25/10/14

[114] Springer. *The biology of selenium*. Selenium in food and health. Reily, C.2006. p.29-30-31

SERMENT DE GALIEN

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure** :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si je manque à mes engagements.

Résumé

Perspectives thérapeutiques dans la prise en charge de l'amylose à la transthyrétine. Analyse de la physiopathologie, des traitements et des essais cliniques en cours.

L'amylose à la transthyrétine est une maladie de surcharge qui résulte d'un mauvais repliement de la transthyrétine, protéine de 55 000 KDa qui assure le transfert de la thyroxine et de la vitamine A vers les différents organes cibles de l'organisme. Le mauvais repliement de la transthyrétine est dû le plus souvent à une mutation du gène codant pour la transthyrétine. Le caractère héréditaire de la maladie se manifeste par une destruction des fibres nerveuses périphériques. On parle de Polyneuropathie Amyloïde Familiale à la Transthyrétine (PAF). Les premiers cas ont été décrits au Portugal. La substitution d'une valine par une méthionine est la mutation la plus couramment rencontrée. La transthyrétine est synthétisée à plus de 95% par le foie. Jusqu'à très récemment le traitement qui était proposé aux patients était la transplantation hépatique ce qui a permis de supprimer la principale source du variant de la transthyrétine mais l'absence d'amélioration de certains patients greffés et les contre-indications nombreuses à cette chirurgie lourde ont favorisés la création de traitements médicamenteux. Aujourd'hui, à côté du VYNDALAN[®], stabilisateur cinétique à la transthyrétine disposant d'une AMM en France chez les patients souffrant de polyneuropathie amyloïde familiale de stade 1 se trouvent plusieurs molécules à l'étude qui ont la particularité d'agir aux différents stades de la formation des dépôts amyloïdes de la transthyrétine. Le sujet de cette thèse est d'analyser la physiopathologie puis de développer les stratégies thérapeutiques en cours.

Mots clés : transthyrétine, amylose, protéines chaperonnes, stress-oxydant, sélénium