

# NEUROPATHIES AMYLOIDES

---

Julien Biberon (CCA neurologie Tours)

# Plan

- Amyloses
- Neuropathies amyloïdes
  - Neuropathie amyloïde AL
  - Neuropathie amyloïde à Transthyrétine

# AMYLOSES

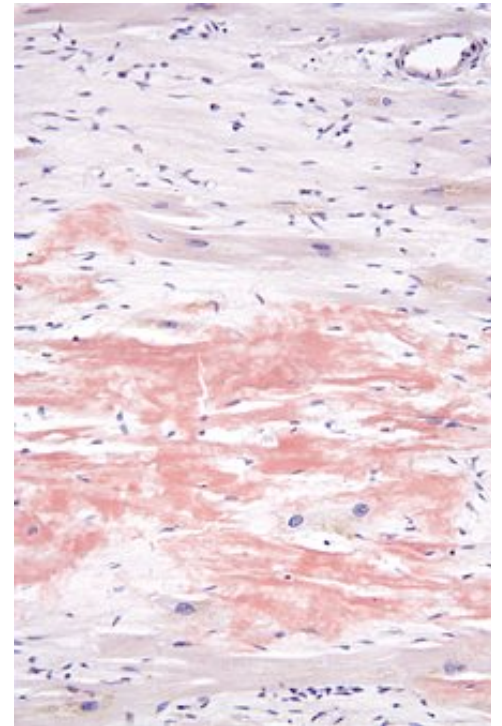
---

# Définition

**Agrégation** de protéines qui sont normalement solubles en feuillets  $\beta$ -plissés qui vont se déposer dans des **organes cibles** et causer un **dysfonctionnement progressif** de l'organe.

# Définition

- Dépôts de substance amyloïde
  - Extracellulaire
  - Homogène, éosinophile
  - Marqués au rouge congo / Thioflavine
- Plus de 20 précurseurs protéiques connus
  - Anomalies de structure secondaire
  - Diminution de la solubilité



# Principaux types d'amyloses et leurs organes cibles



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejim](http://www.elsevier.com/locate/ejim)

**amylose**

Systemic amyloidoses: What an internist should know☆☆☆

Giovanni Palladini, Giampaolo Merlini \*

**Localisée :**

Encéphale  
Peau  
Cœur  
Vessie  
trachée

**Amyloses systémiques**

**Amylose  
primaire (AL)**

Reins  
Cœur +++  
Foie  
Tractus GE  
Système nerveux

**NAF-TTR**

Système  
nerveux +++  
Cœur +++  
Œil  
rein

**Amylose  
secondaire  
(AA)**

Rein  
Foie

**Amylose  
sénile  
systémique**

Cœur



# Présentations cliniques

Systemic amyloidoses: What an internist should know☆☆☆

Giovanni Palladini, Giampaolo Merlini\*

**Table 1**

Most common forms of systemic amyloidosis.

Amyloid type	Precursor protein (main synthesizing organ)	Organ involvement					
		Heart	Kidney	Liver	PNS	ANS	ST
AL amyloidosis	Immunoglobulin light chain (bone marrow)	++	++	+	+	+	+
Hereditary ATTR amyloidosis	Mutated transthyretin (liver)	++	±	–	++	+	–
Hereditary AApoAI amyloidosis	Mutated apolipoprotein AI (liver, Gastrointestinal tract)	++	+	++	–	–	–
AA (reactive) amyloidosis	Serum amyloid A protein (liver)	±	++	+	–	+	–
Senile systemic amyloidosis	Wild type transthyretin (liver)	++	–	–	–	–	–

ANS, autonomic nervous system; ST, soft tissues; and PNS, Peripheral nervous system.

# Présentations cliniques

Systemic amyloidoses: What an internist should know☆☆☆

Giovanni Palladini, Giampaolo Merlini\*

**Table 1**

Most common forms of systemic amyloidosis.

Amyloid type	Precursor protein (main synthesizing organ)	Organ involvement					
		Heart	Kidney	Liver	PNS	ANS	ST
AL amyloidosis	Immunoglobulin light chain (bone marrow)	++	++	+	+	+	+
Hereditary ATTR amyloidosis	Mutated transthyretin (liver)	++	±	–	++	+	–
Hereditary AApoAI amyloidosis	Mutated apolipoprotein AI (liver, Gastrointestinal tract)	++	+	++	–	–	–
AA (reactive) amyloidosis	Serum amyloid A protein (liver)	±	++	+	–	+	–
Senile systemic amyloidosis	Wild type transthyretin (liver)	++	–	–	–	–	–

ANS, autonomic nervous system; ST, soft tissues; and PNS, Peripheral nervous system.



# Présentations cliniques

Systemic amyloidoses: What an internist should know☆☆☆

Giovanni Palladini, Giampaolo Merlini\*

**Table 1**

Most common forms of systemic amyloidosis.

Amyloid type	Precursor protein (main synthesizing organ)	Organ involvement					
		Heart	Kidney	Liver	PNS	ANS	ST
AL amyloidosis	Immunoglobulin light chain (bone marrow)	++	++	+	+	+	+
Hereditary ATTR amyloidosis	Mutated transthyretin (liver)	++	±	–	++	+	–
Hereditary AApoAI amyloidosis	Mutated apolipoprotein AI (liver, Gastrointestinal tract)	++	+	++	–	–	–
AA (reactive) amyloidosis	Serum amyloid A protein (liver)	±	++	+	–	+	–
Senile systemic amyloidosis	Wild type transthyretin (liver)	++	–	–	–	–	–

ANS, autonomic nervous system; ST, soft tissues; and PNS, Peripheral nervous system.

# NEUROPATHIES AMYLOÏDES

---

# Neuropathies amyloïdes

- Acquises

- AL

- Chaines légères des Immunoglobulines
    - Liées à une prolifération monoclonale de cellules B

- Héréditaires AD

- Transthyrétine

- Portugal
    - Japon
    - Suède

- Apo A1

- exceptionnelles
    - Atteinte rénale et hépatique

- Gelsoline

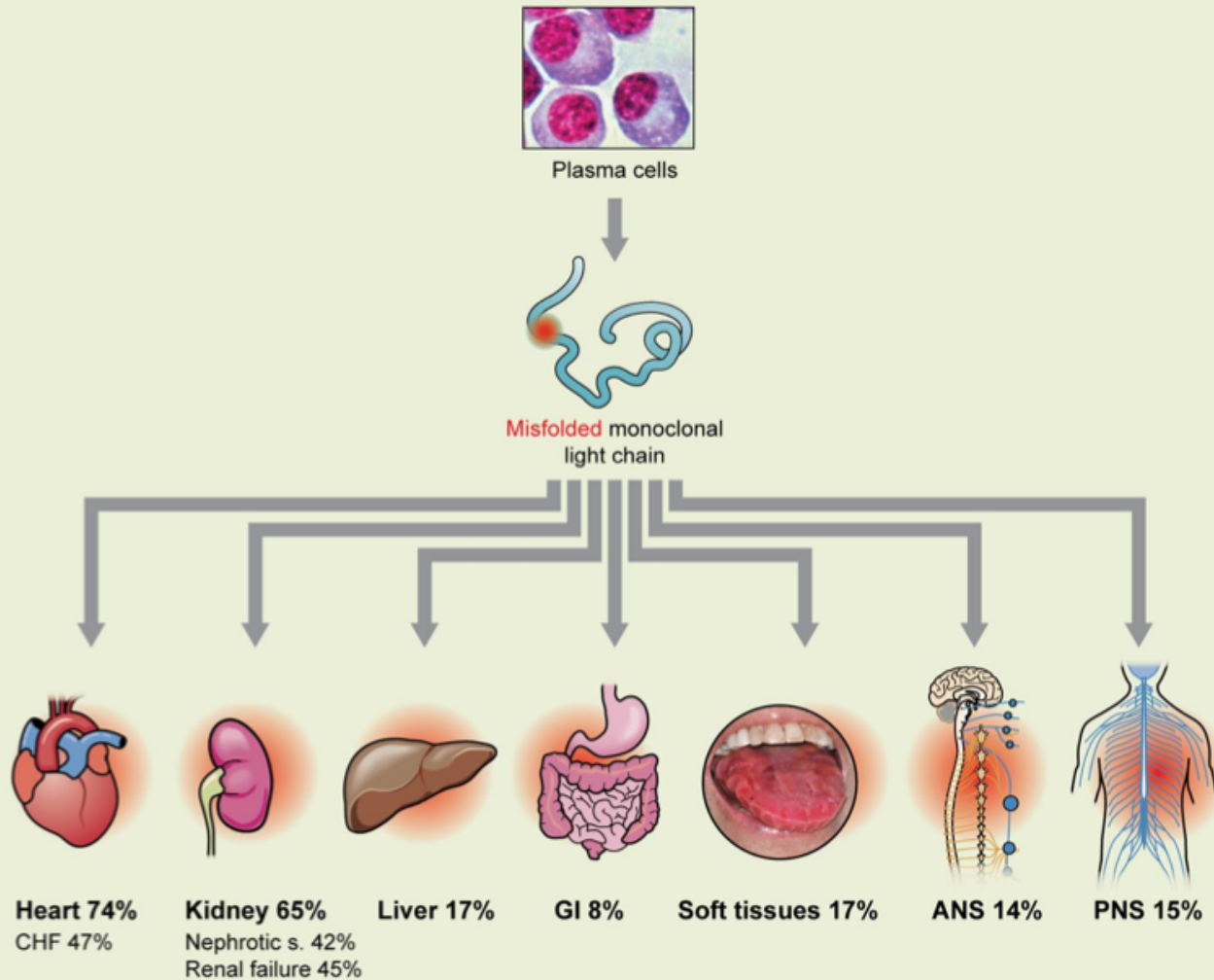
- Finlande
    - Dystrophie grillagée de la cornée
    - Neuropathie crânienne
    - Hyperlaxité cutanée

# Neuropathie amyloïde AL

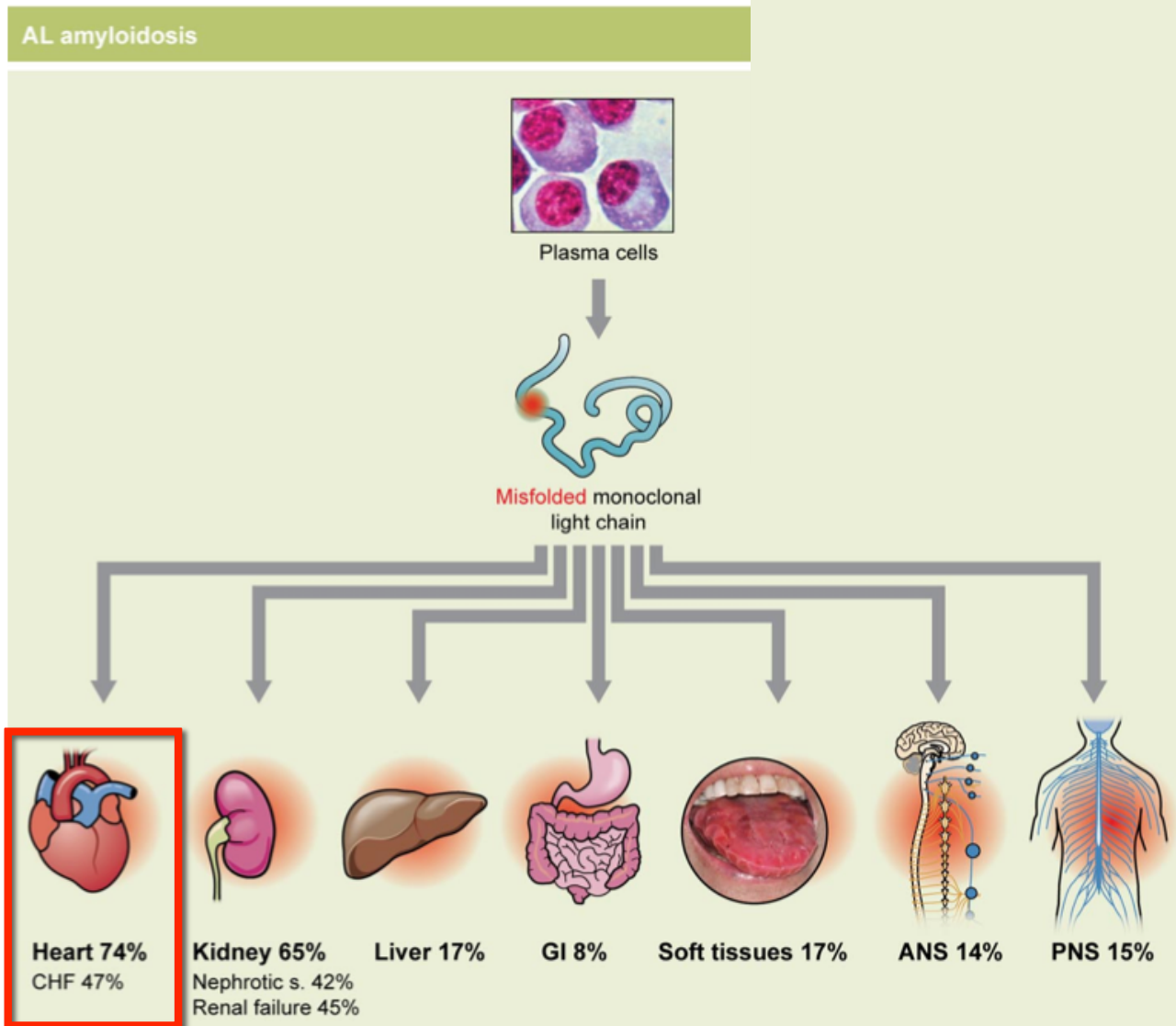
- Dépôts amyloïdes de chaînes légères d'Immunoglobuline
- Associée à une dyscrasie plasmocytaire
  - Myélome
  - Autres
- Neuropathie **axonale** progressive des « **petites fibres** »
  - **Généralement pas au premier plan**
- Atteintes extra-neurologiques +++
- Pronostic péjoratif : décès en **~18 mois**

# Amylose AL

## AL amyloidosis



# Amylose AL



**PRONOSTIC**



Macroglossia 14%



Periorbital purpura 11%



Nail lesions 3%



Submandibular swelling  
(15%)



Alopecia (5%) and jugular vein  
distension (12%)



Shoulder pad 4%

# Amylose AL : diagnostic

## Identification of Amyloidogenic Light Chains Requires the Combination of Serum-Free Light Chain Assay with Immunofixation of Serum and Urine

Giovanni Palladini,<sup>1</sup> Paola Russo,<sup>1,2</sup> Tiziana Bosoni,<sup>3</sup> Laura Verga,<sup>1,4</sup> Gabriele Sarais,<sup>1</sup> Francesca Lavatelli,<sup>1,2</sup> Mario Nuvolone,<sup>1,2</sup> Laura Obici,<sup>1</sup> Simona Casarini,<sup>1</sup> Simona Donadei,<sup>1</sup> Riccardo Albertini,<sup>3</sup> Gabriella Righetti,<sup>5</sup> Maddalena Marini,<sup>5</sup> Maria Stella Graziani,<sup>5</sup> Gian Vico Melzi D'Eril,<sup>6</sup> Remigio Moratti,<sup>3</sup> and Giampaolo Merlini<sup>1\*</sup>

**Table 2. Diagnostic sensitivity of HR-IFE, IFE, and FLC  $\kappa/\lambda$  ratio in 115 patients with systemic AL amyloidosis.**

	Patients with $\kappa$ clones (n = 30)		Patients with $\lambda$ clones (n = 85)		Overall population (N = 115)	
	No. positive	% (95% CI)	No. positive	% (95% CI)	No. positive	% (95% CI)
Serum HR-IFE	25	83 (67–94)	84	99 (94–100)	109	95 (89–98)
Urine HR-IFE	29	97 (85–100)	80	94 (87–98)	109	95 (89–98)
Serum and urine HR-IFE	30	100 (90–100)	85	100 (96–100)	115	100 (97–100)
Semiautomated serum IFE	18	60 (42–76)	74	87 (79–93)	92	80 (72–87)
Semiautomated urine IFE	21	70 (52–84)	56	65 (55–75)	77	67 (58–75)
Semiautomated serum and urine IFE	27	90 (75–97)	83	98 (92–100)	110	96 (91–98)
FLC $\kappa/\lambda$ ratio	29	97 (85–100)	59	69 (59–79)	88	76 (68–84)
Serum IFE + FLC $\kappa/\lambda$ ratio	30	100 (90–100)	80	94 (87–98)	110	96 (91–98)
Urine IFE + FLC $\kappa/\lambda$ ratio	29	97 (85–100)	77	91 (83–95)	106	92 (86–96)
Serum and urine IFE + FLC $\kappa/\lambda$ ratio	30	100 (90–100)	85	100 (96–100)	115	100 (97–100)



# Amylose AL : diagnostic

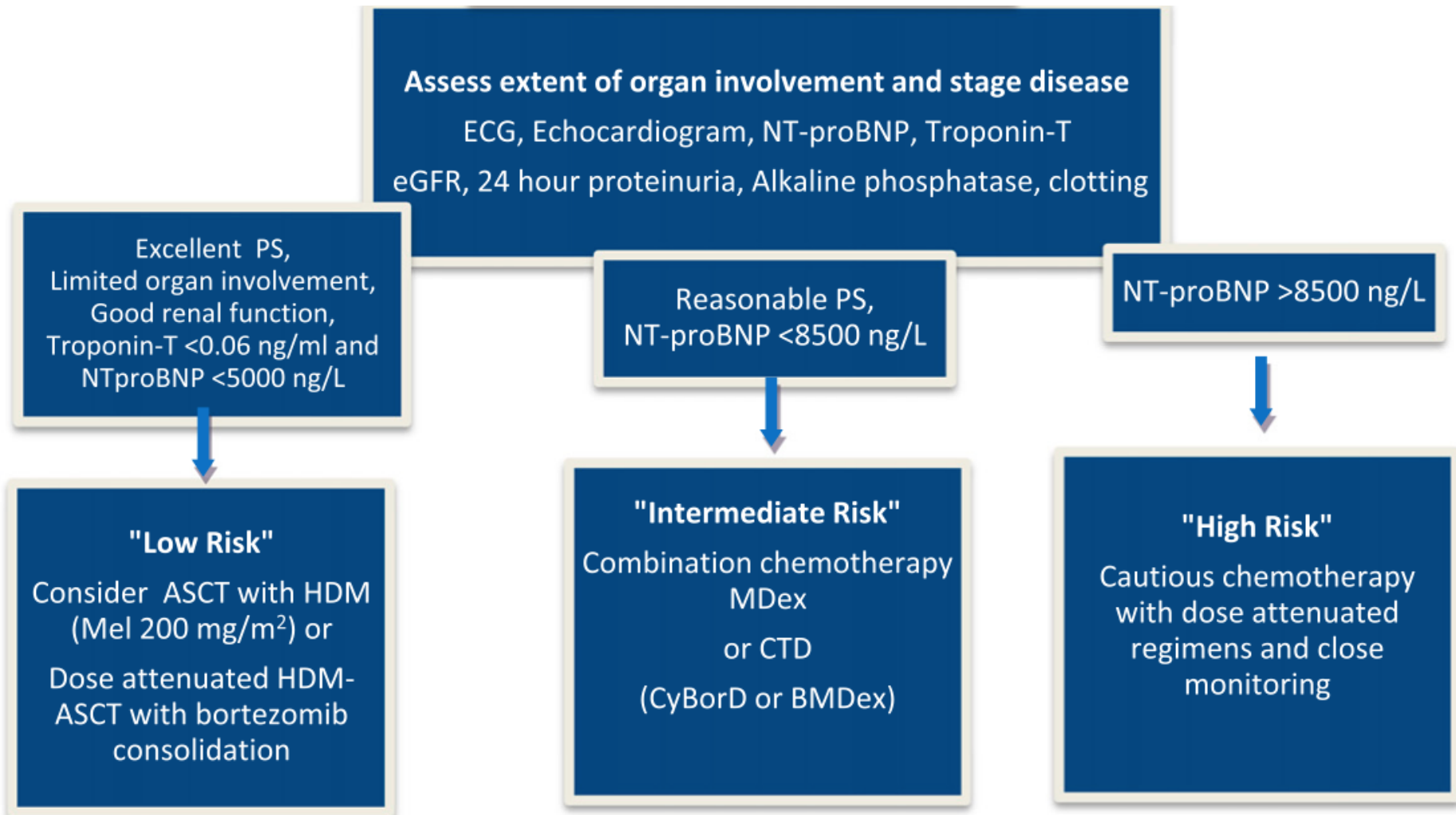
## Identification of Amyloidogenic Light Chains Requires the Combination of Serum-Free Light Chain Assay with Immunofixation of Serum and Urine

Giovanni Palladini,<sup>1</sup> Paola Russo,<sup>1,2</sup> Tiziana Bosoni,<sup>3</sup> Laura Verga,<sup>1,4</sup> Gabriele Sarais,<sup>1</sup> Francesca Lavatelli,<sup>1,2</sup> Mario Nuvolone,<sup>1,2</sup> Laura Obici,<sup>1</sup> Simona Casarini,<sup>1</sup> Simona Donadei,<sup>1</sup> Riccardo Albertini,<sup>3</sup> Gabriella Righetti,<sup>5</sup> Maddalena Marini,<sup>5</sup> Maria Stella Graziani,<sup>5</sup> Gian Vico Melzi D'Eril,<sup>6</sup> Remigio Moratti,<sup>3</sup> and Giampaolo Merlini<sup>1\*</sup>

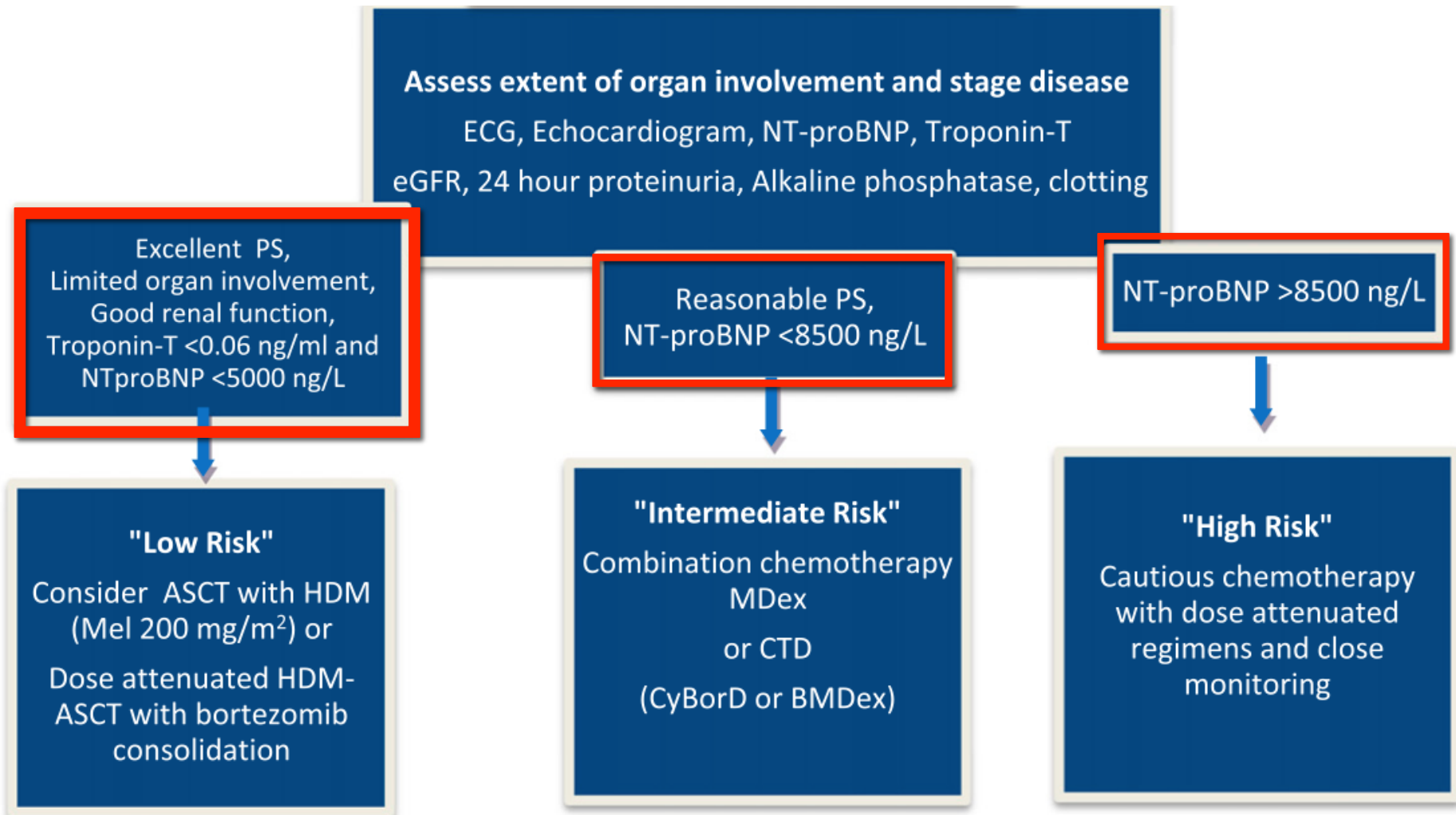
**Table 2. Diagnostic sensitivity of HR-IFE, IFE, and FLC  $\kappa/\lambda$  ratio in 115 patients with systemic AL amyloidosis.**

	Patients with $\kappa$ clones (n = 30)		Patients with $\lambda$ clones (n = 85)		Overall population (N = 115)	
	No. positive	% (95% CI)	No. positive	% (95% CI)	No. positive	% (95% CI)
Serum HR-IFE	25	83 (67–94)	84	99 (94–100)	109	95 (89–98)
Urine HR-IFE	29	97 (85–100)	80	94 (87–98)	109	95 (89–98)
Serum and urine HR-IFE	30	100 (90–100)	85	100 (96–100)	115	100 (97–100)
Semiautomated serum IFE	18	60 (42–76)	74	87 (79–93)	92	80 (72–87)
Semiautomated urine IFE	21	70 (52–84)	56	65 (55–75)	77	67 (58–75)
Semiautomated serum and urine IFE	27	90 (75–97)	83	98 (92–100)	110	96 (91–98)
FLC $\kappa/\lambda$ ratio	29	97 (85–100)	59	69 (59–79)	88	76 (68–84)
Serum IFE + FLC $\kappa/\lambda$ ratio	30	100 (90–100)	80	94 (87–98)	110	96 (91–98)
Urine IFE + FLC $\kappa/\lambda$ ratio	29	97 (85–100)	77	91 (83–95)	106	92 (86–96)
Serum and urine IFE + FLC $\kappa/\lambda$ ratio	30	100 (90–100)	85	100 (96–100)	115	100 (97–100)

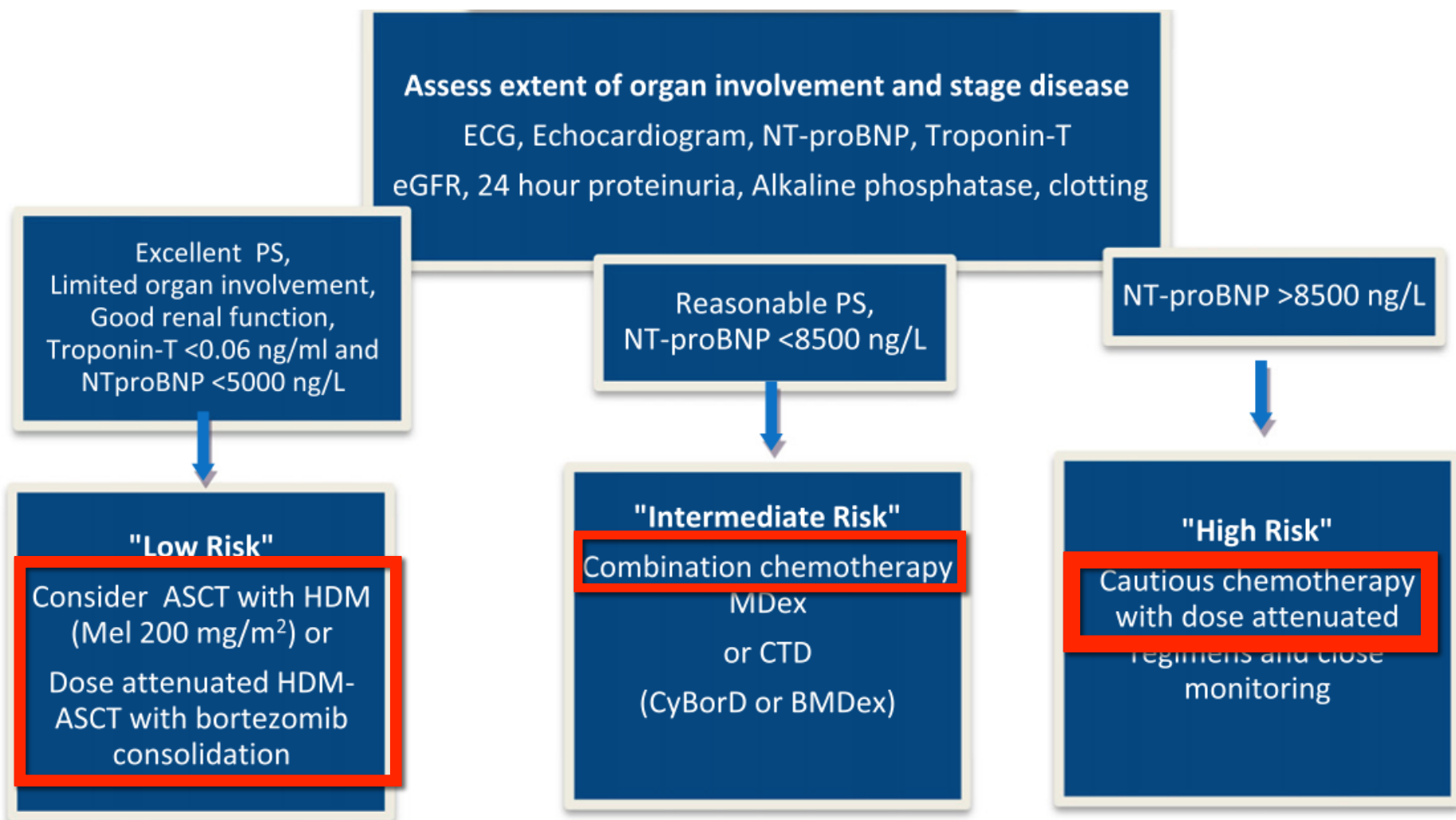
# Amylose AL : traitement



# Amylose AL : traitement

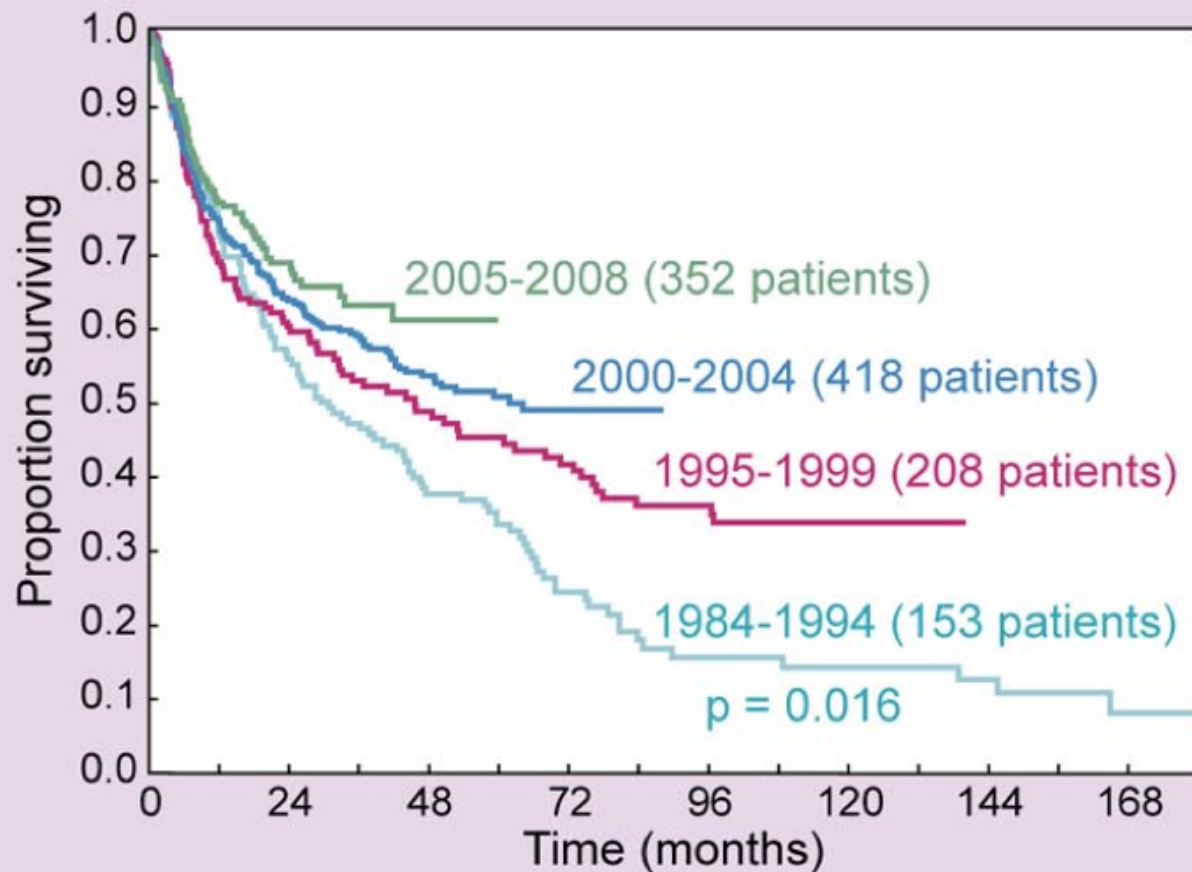


# Amylose AL : traitement



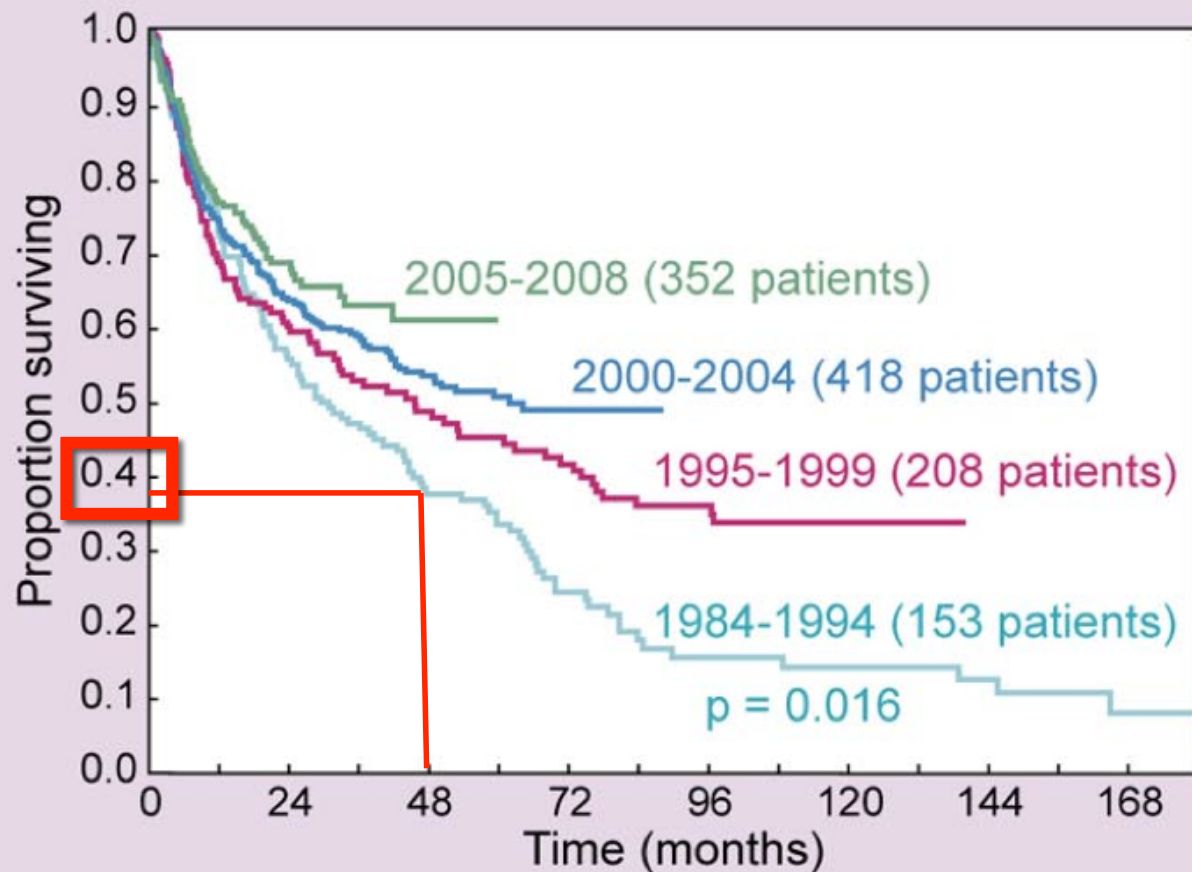
# Amylose AL : pronostic

Improvement in survival in AL amyloidosis throughout 30 years



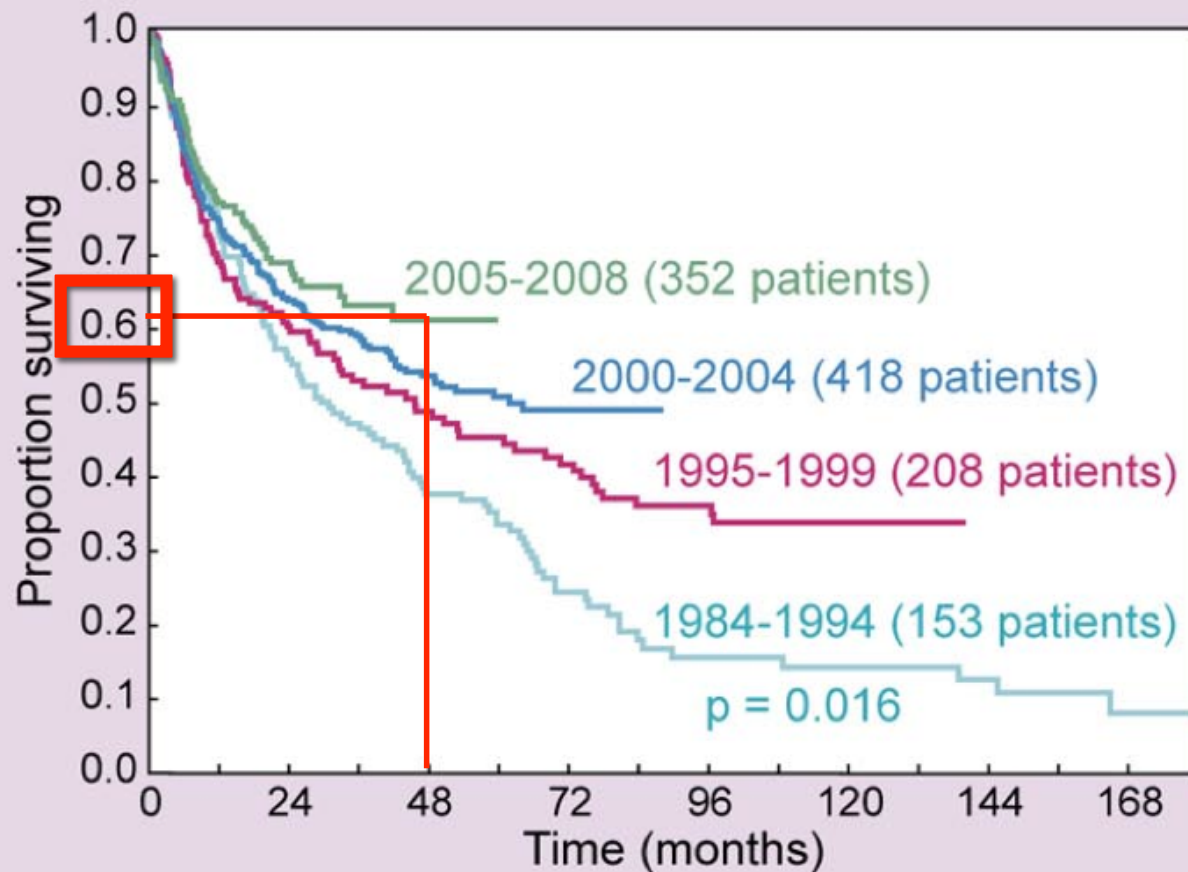
# Amylose AL : pronostic

Improvement in survival in AL amyloidosis throughout 30 years



# Amylose AL : pronostic

Improvement in survival in AL amyloidosis throughout 30 years



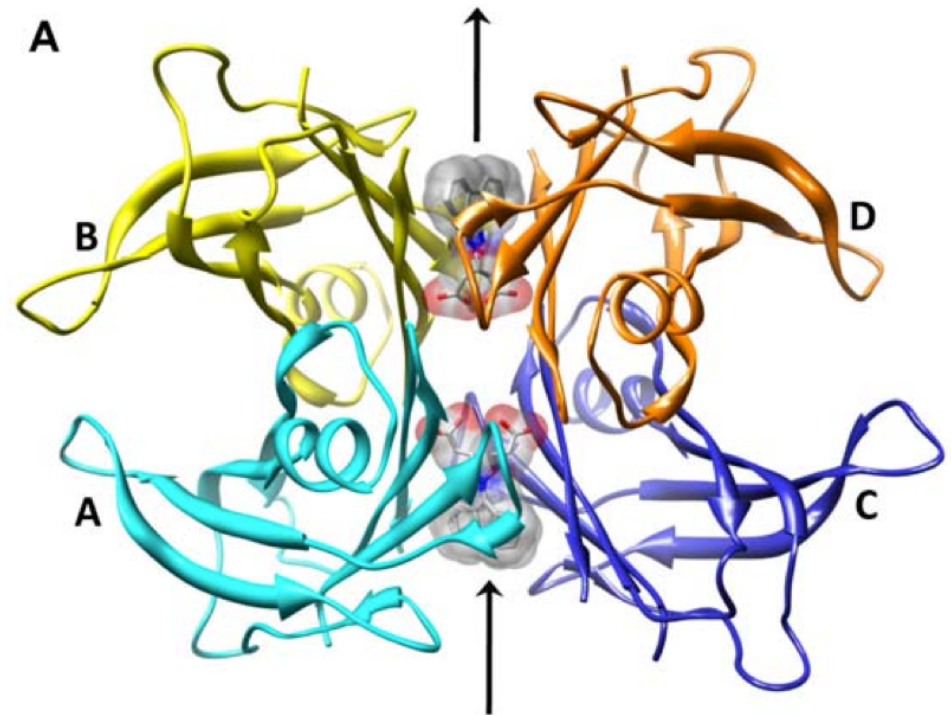
# Neuropathie amyloïde héréditaire à transthyrétine

- Décrite au Portugal (Povoa de Varzim) Andrade 1952
- Autosomique dominante
- Neuropathie **axonale** progressive des « **petites fibres** »
- Décès en une dizaine d'années



# Transthyréline

- 55 kDa **soluble**
  - Monomère (127aa)
  - Transport de la thyroxine et du rétinol
- Synthèse :
  - **Foie (95 %)**
  - Plexus choroïdes, rétine

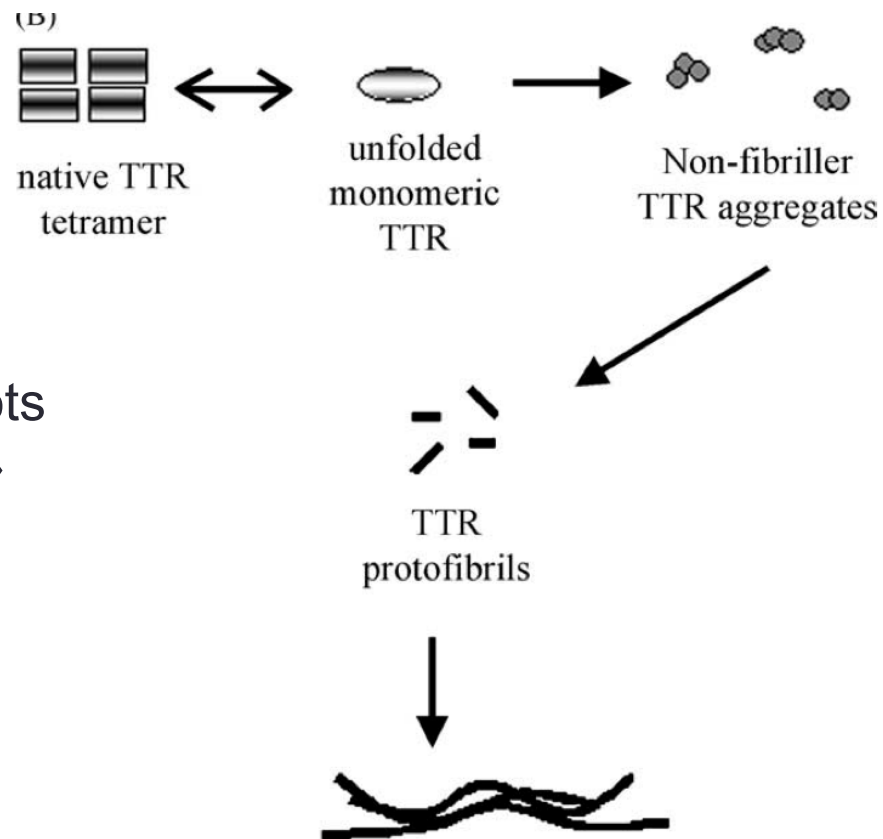


# Transthyrétine : génotypes

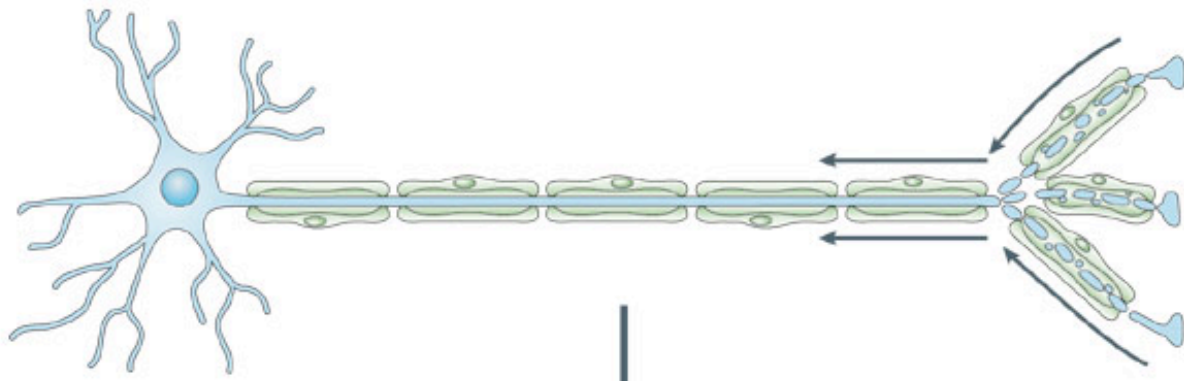
- Gène **TTR** (chromosome 18)
- Plus de **110** mutations
  - Non amyloïdogènes
  - Amyloïdogènes
    - Neuropathie >75 mutations
      - **Val30Met : ~100% des NAF en Suède et au Portugal**
      - Pénétrance 80 ans : 85% au Portugal, 69% en Suède
    - Cardiomyopathie (Val122Ile)

# Physiopathologie

Toxicité directe, « mécanique » des dépôts amyloïdes → neuropathie « dying-back »

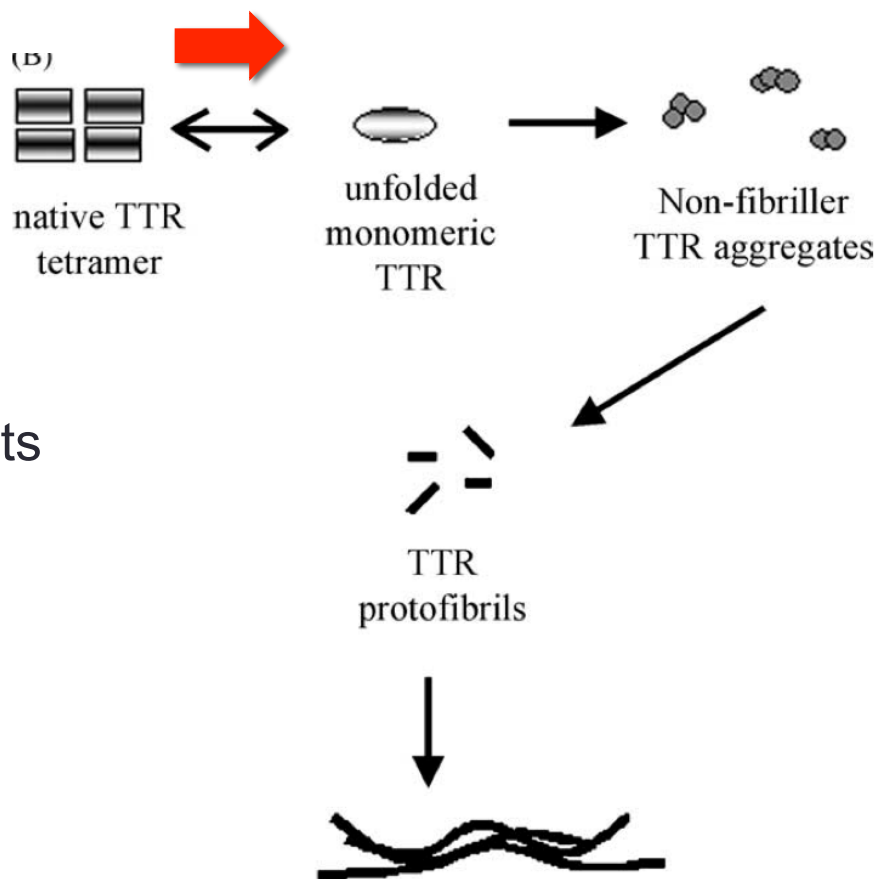


'Dying back' hypothesis

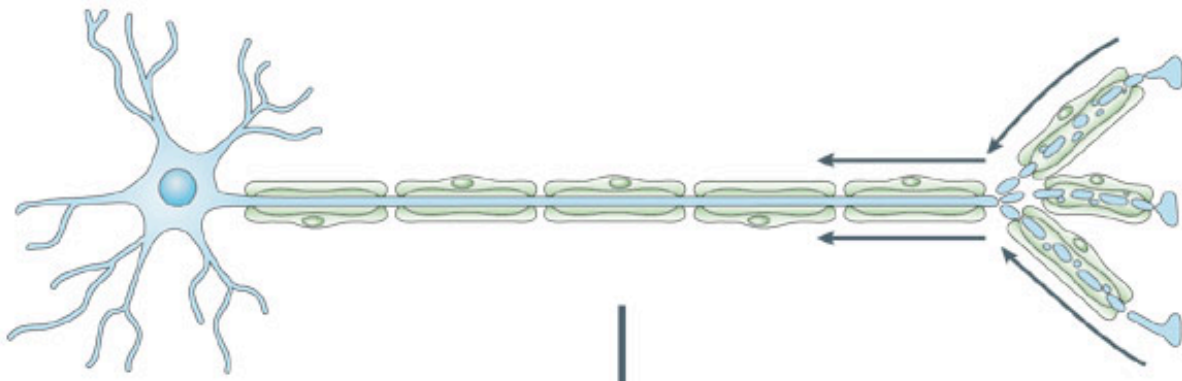


# Physiopathologie

Toxicité directe, « mécanique » des dépôts amyloïdes → neuropathie « dying-back »

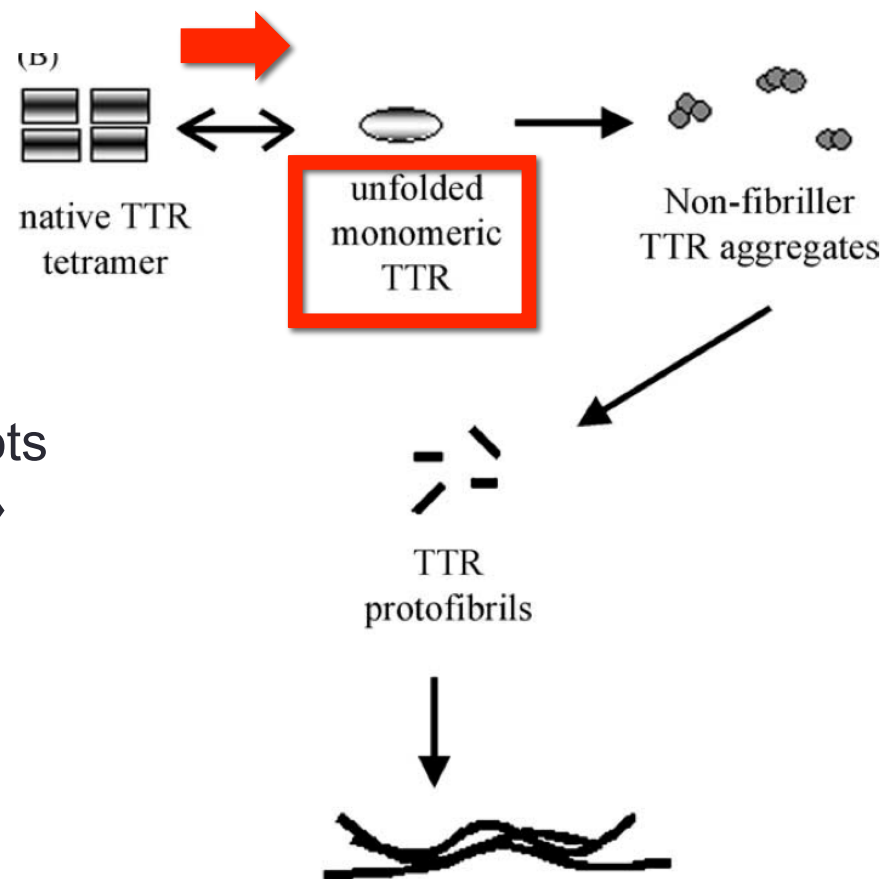


'Dying back' hypothesis

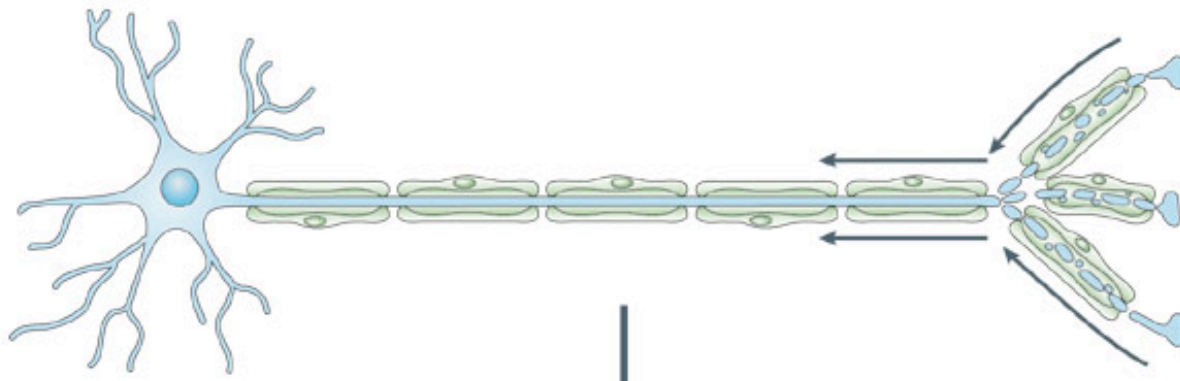


# Physiopathologie

Toxicité directe, « mécanique » des dépôts amyloïdes → neuropathie « dying-back »

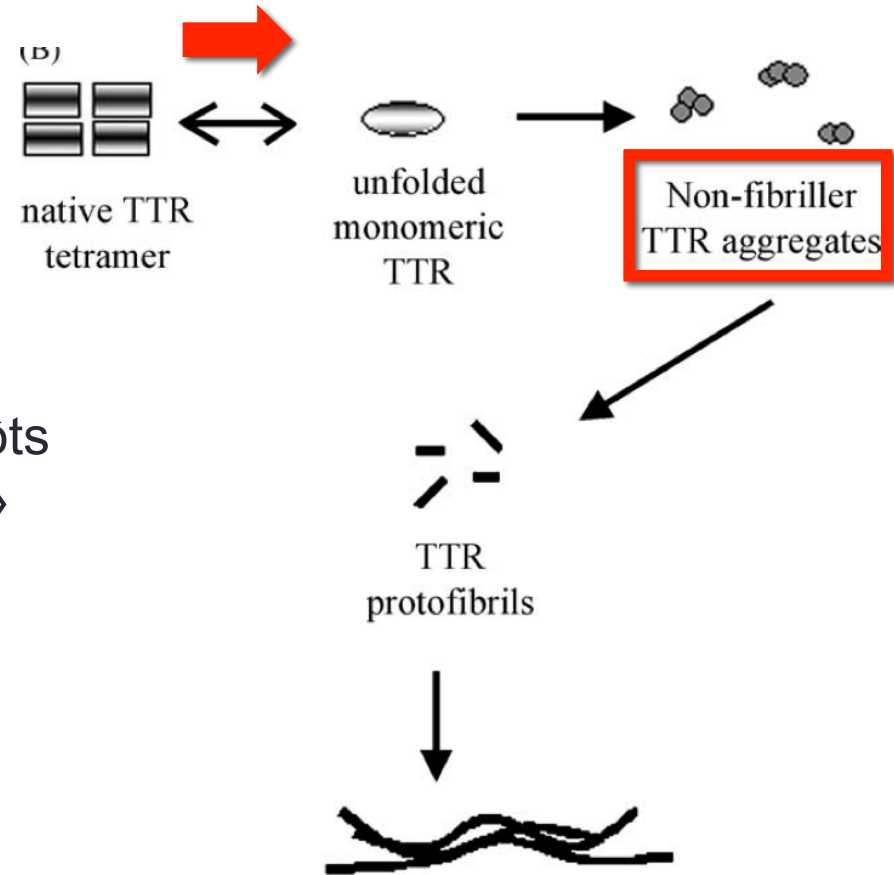


'Dying back' hypothesis

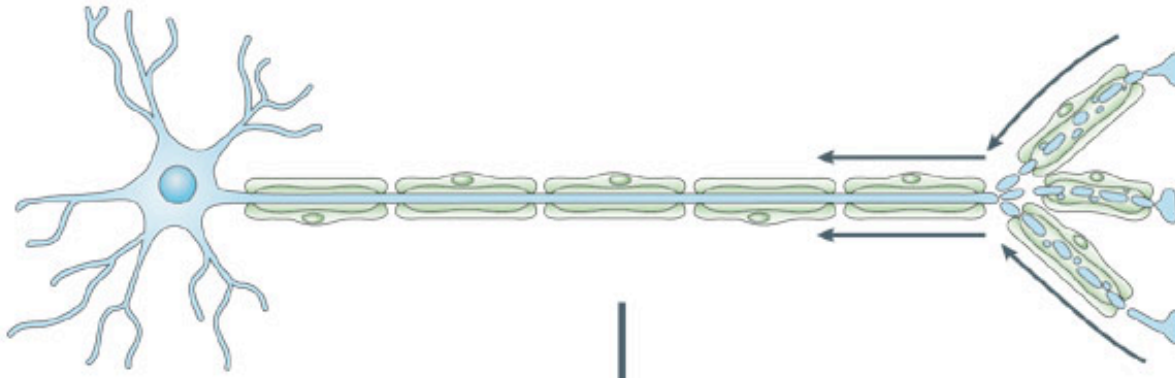


# Physiopathologie

Toxicité directe, « mécanique » des dépôts amyloïdes → neuropathie « dying-back »

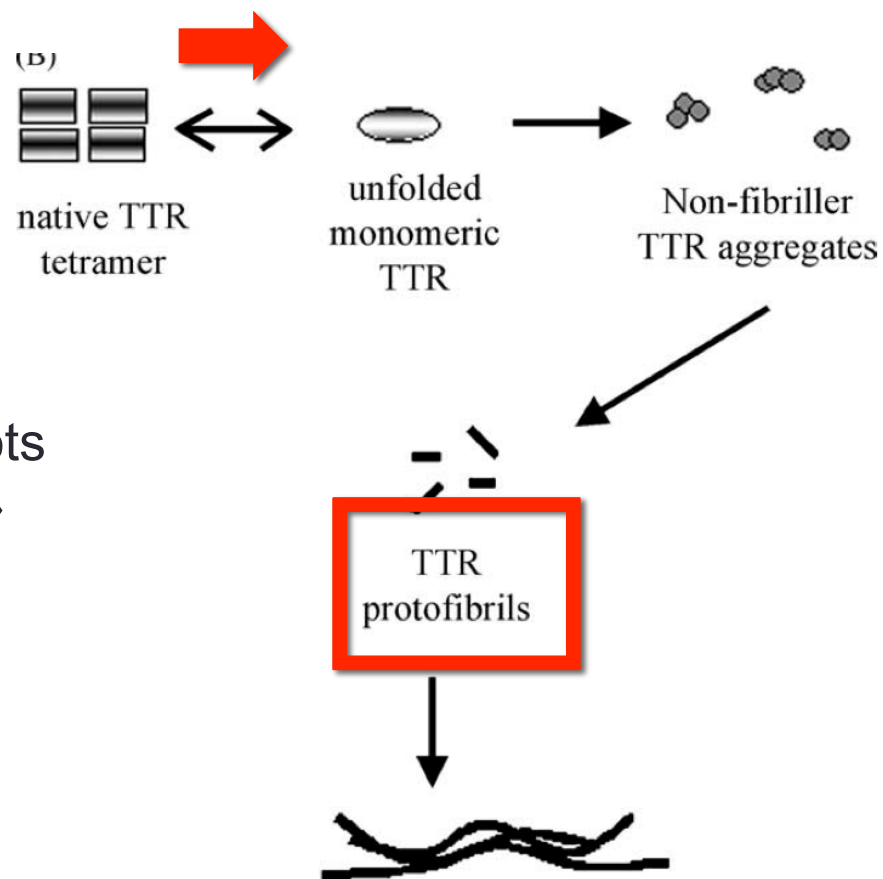


'Dying back' hypothesis

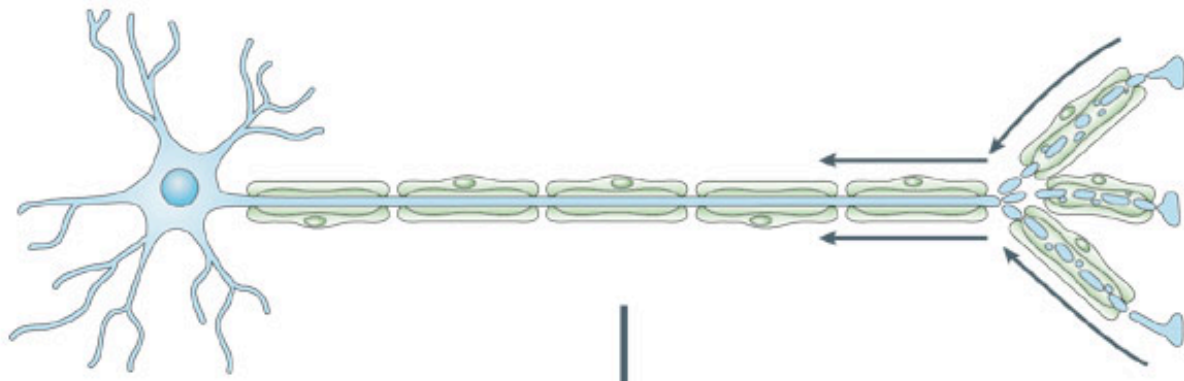


# Physiopathologie

Toxicité directe, « mécanique » des dépôts amyloïdes → neuropathie « dying-back »

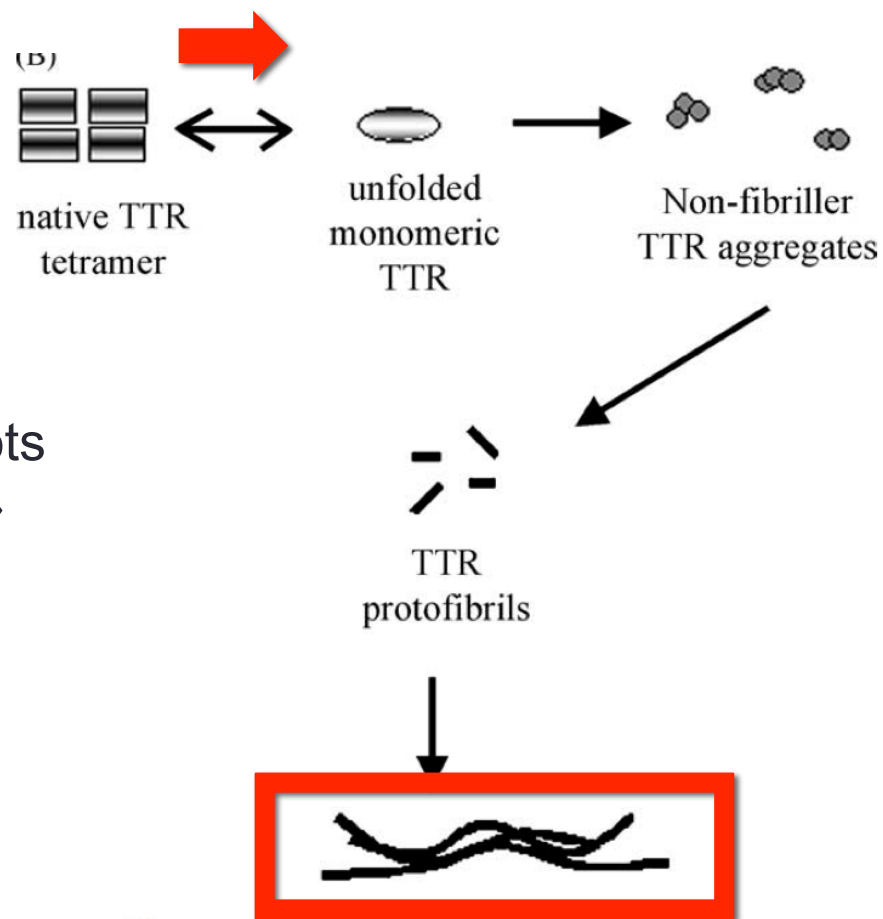


'Dying back' hypothesis

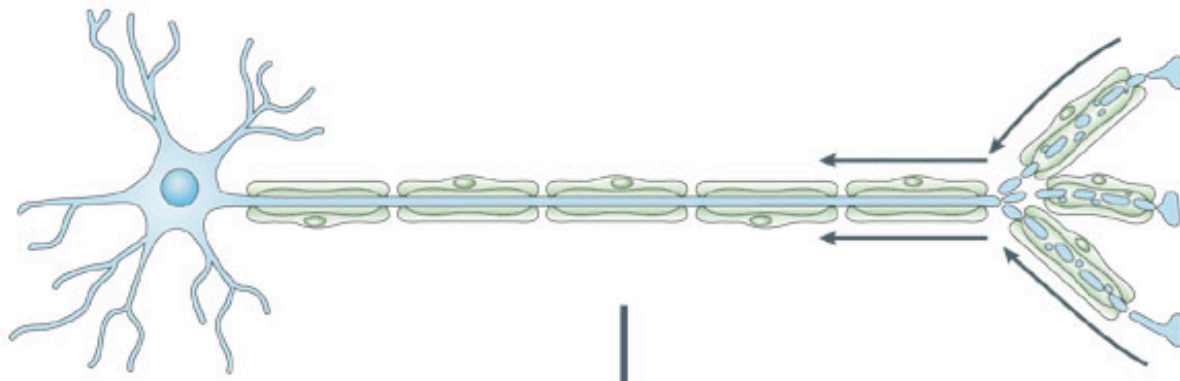


# Physiopathologie

Toxicité directe, « mécanique » des dépôts amyloïdes → neuropathie « dying-back »

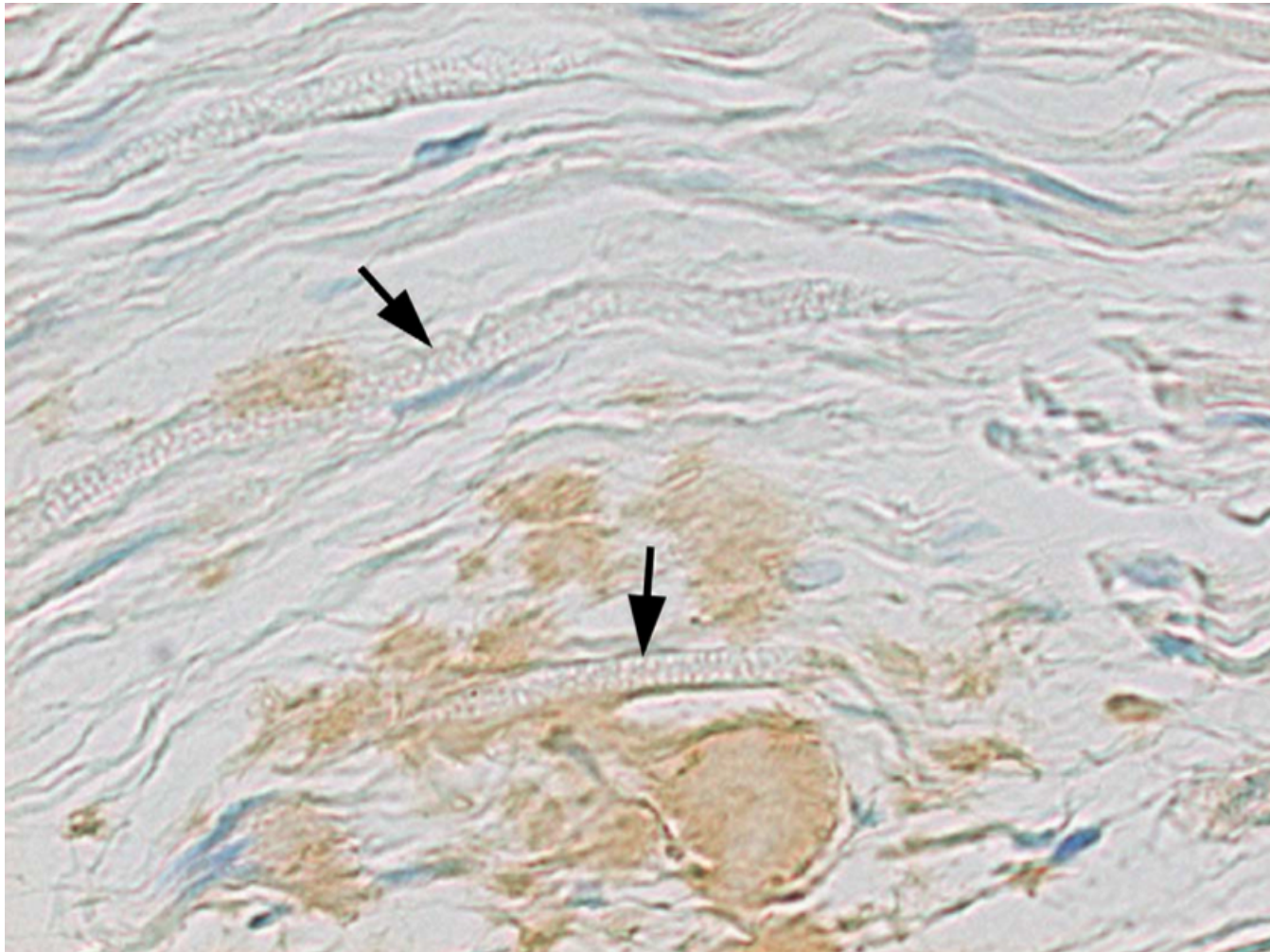


'Dying back' hypothesis

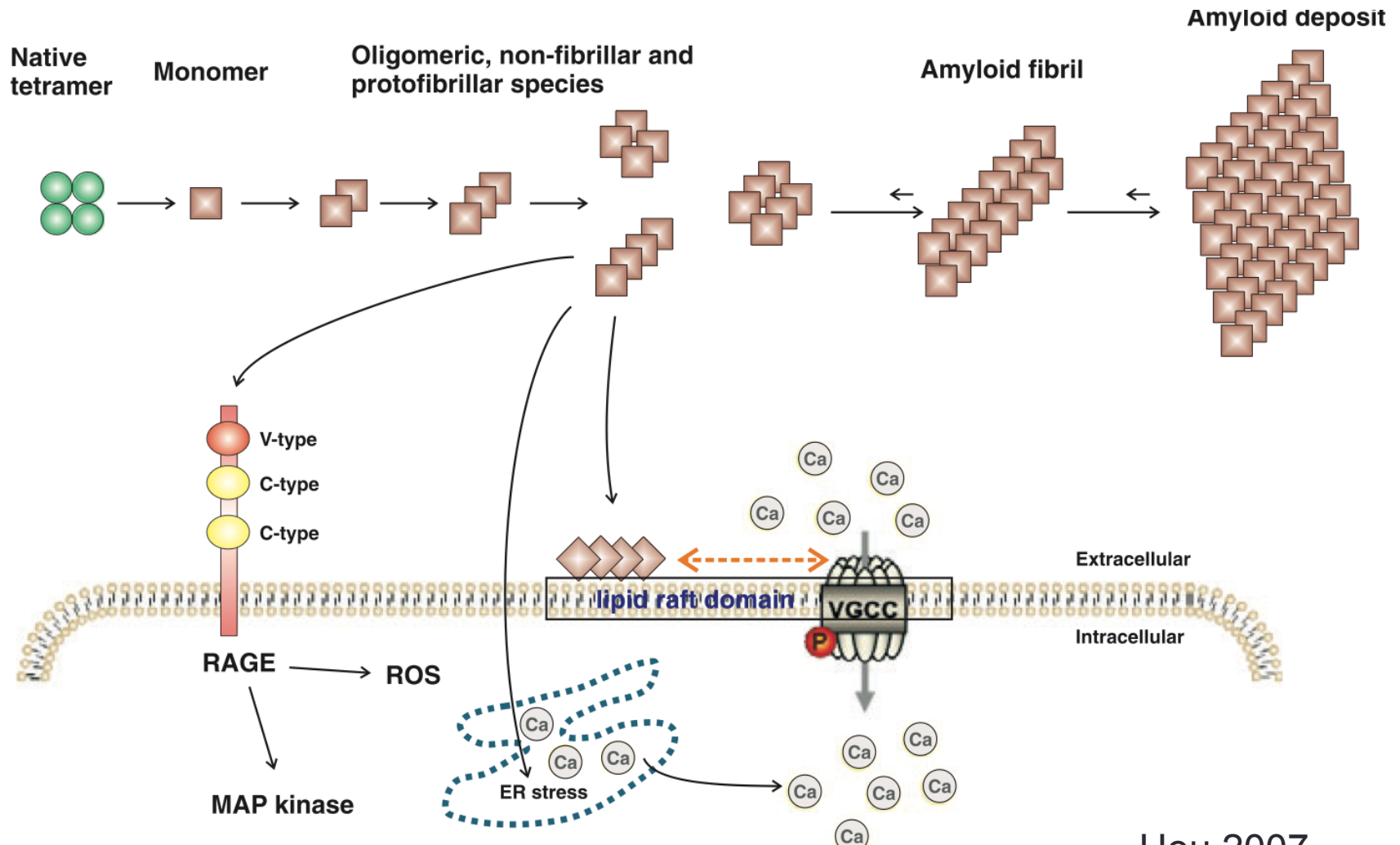




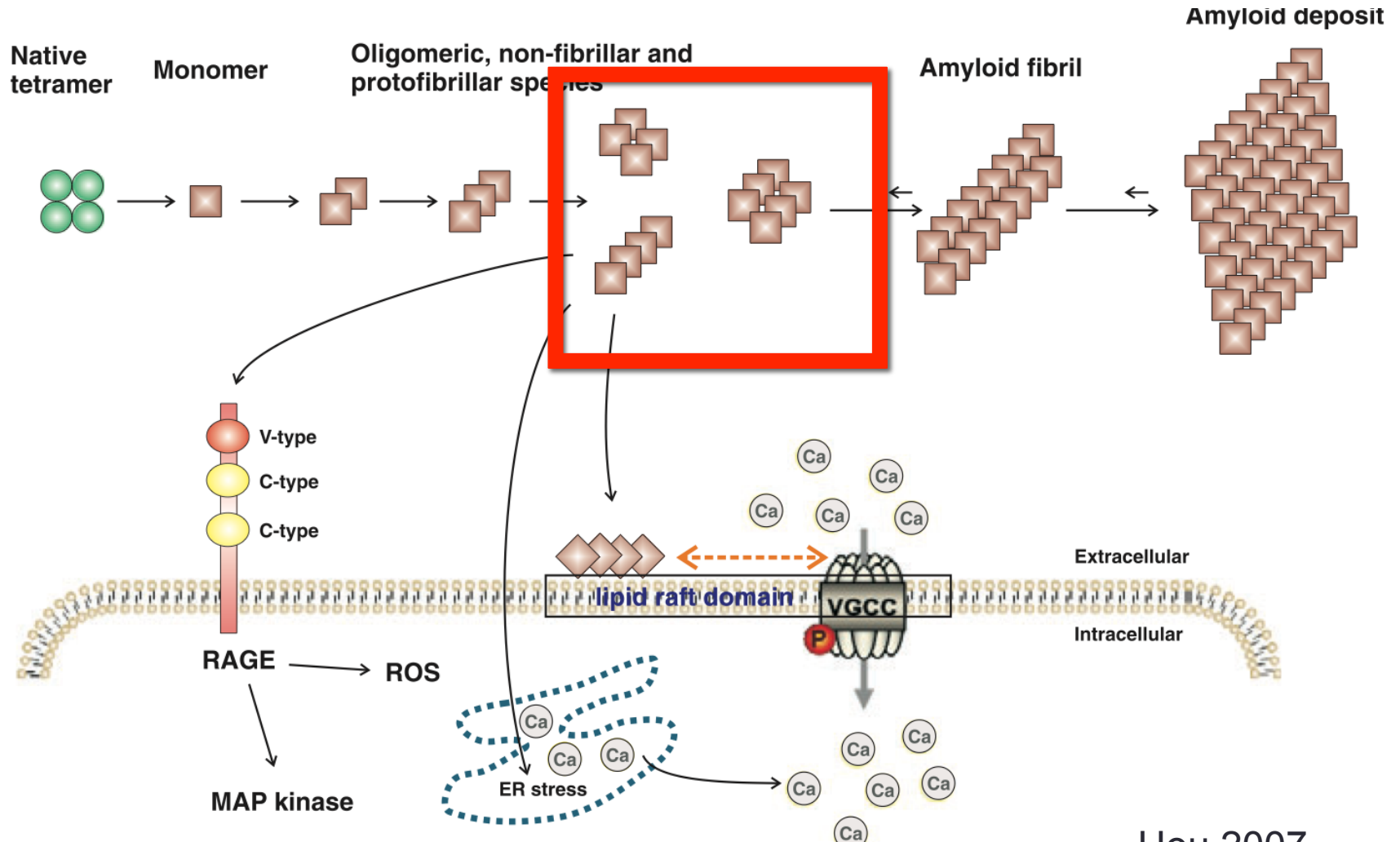
# Physiopathologie : toxicité mécanique ?



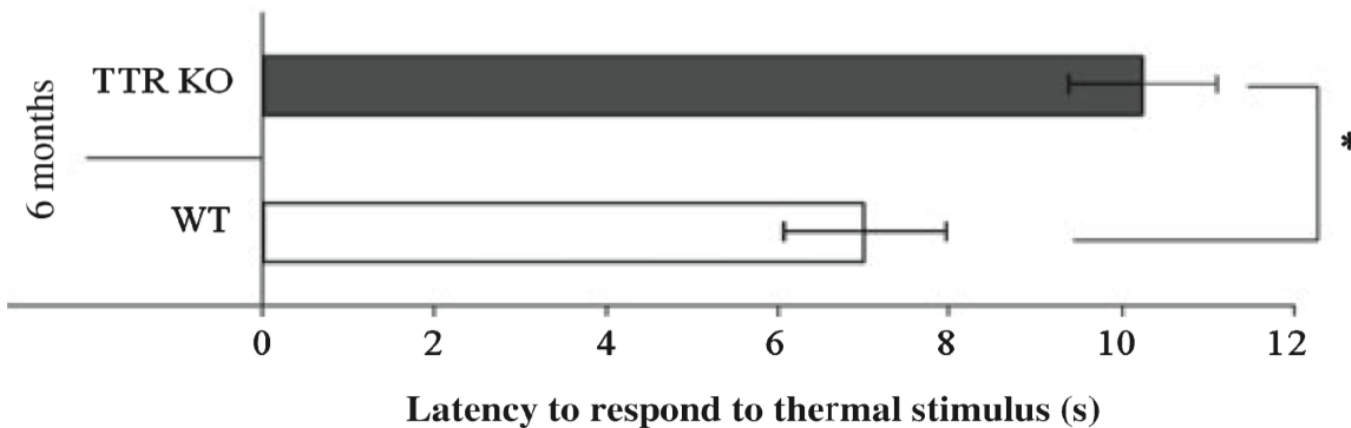
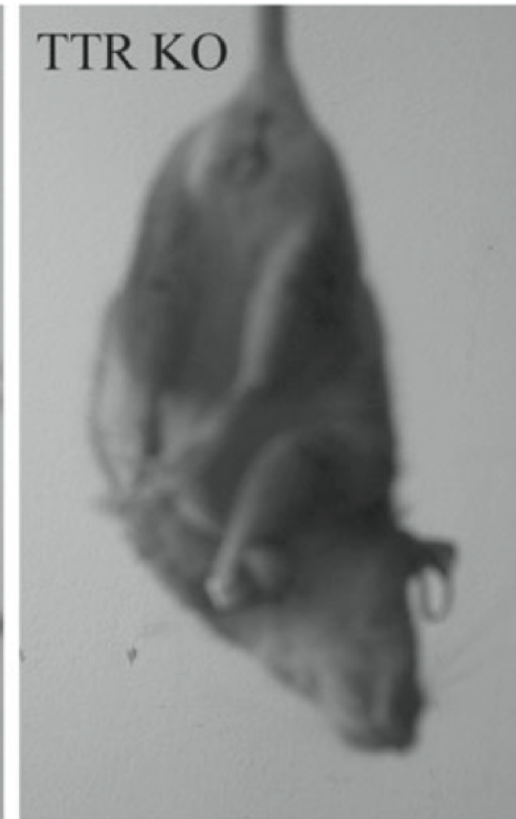
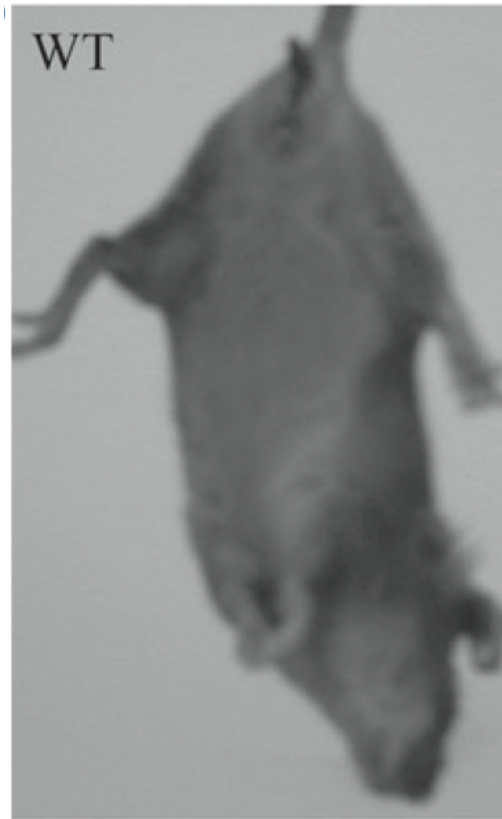
# Physiopathologie : toxicité ?



# Physiopathologie : toxicité ?



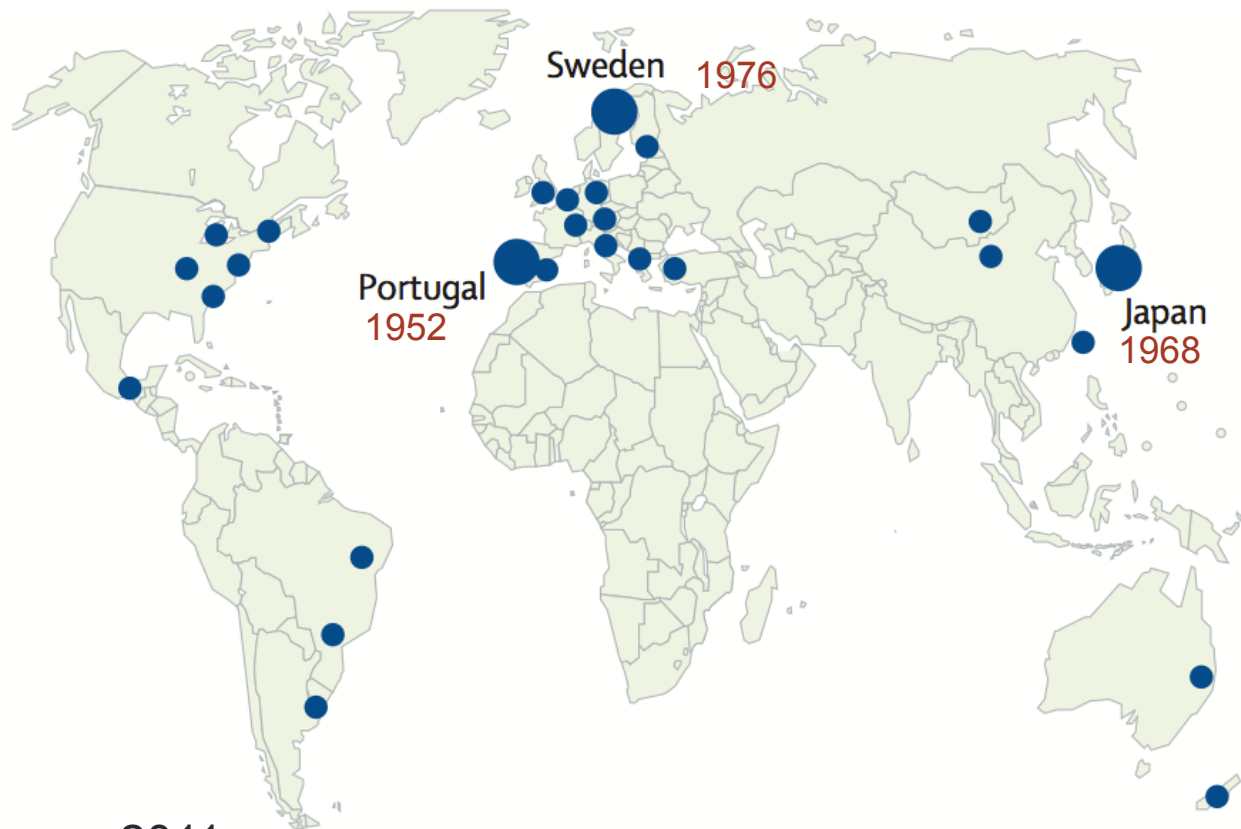
# Perte de fonction ?



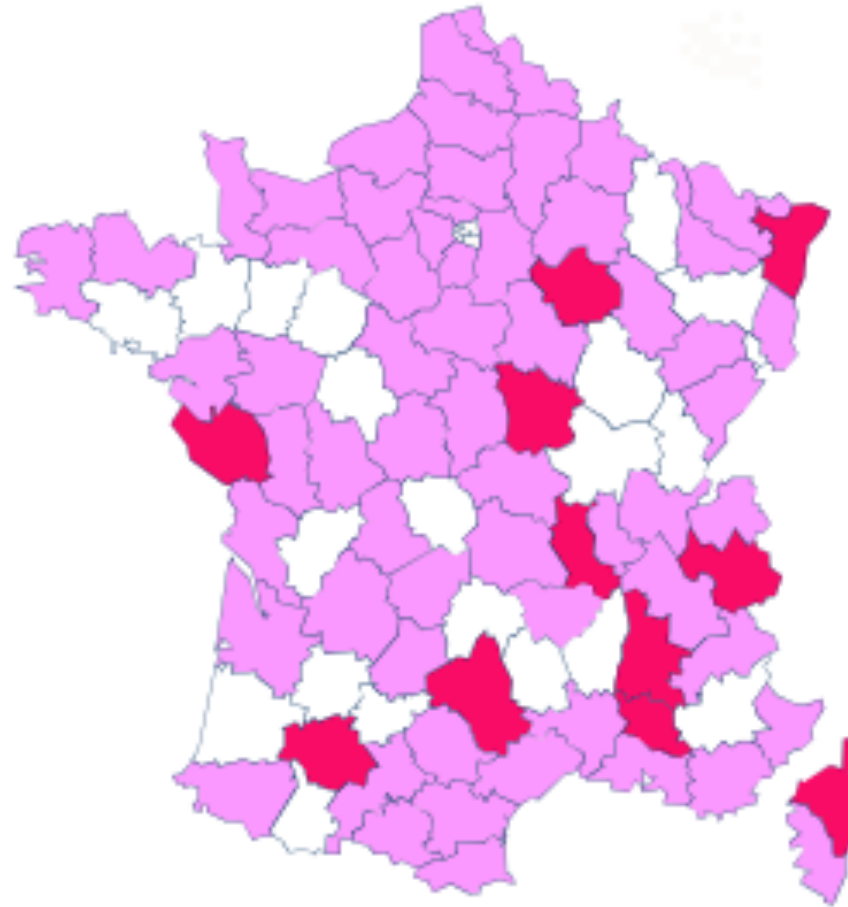
Fleming 2007

# Epidémiologie

- Ubiquitaire
- Trois « foyers » endémiques (Portugal : 1/1000)



# Epidémiologie : neuropathie amyloïde en France

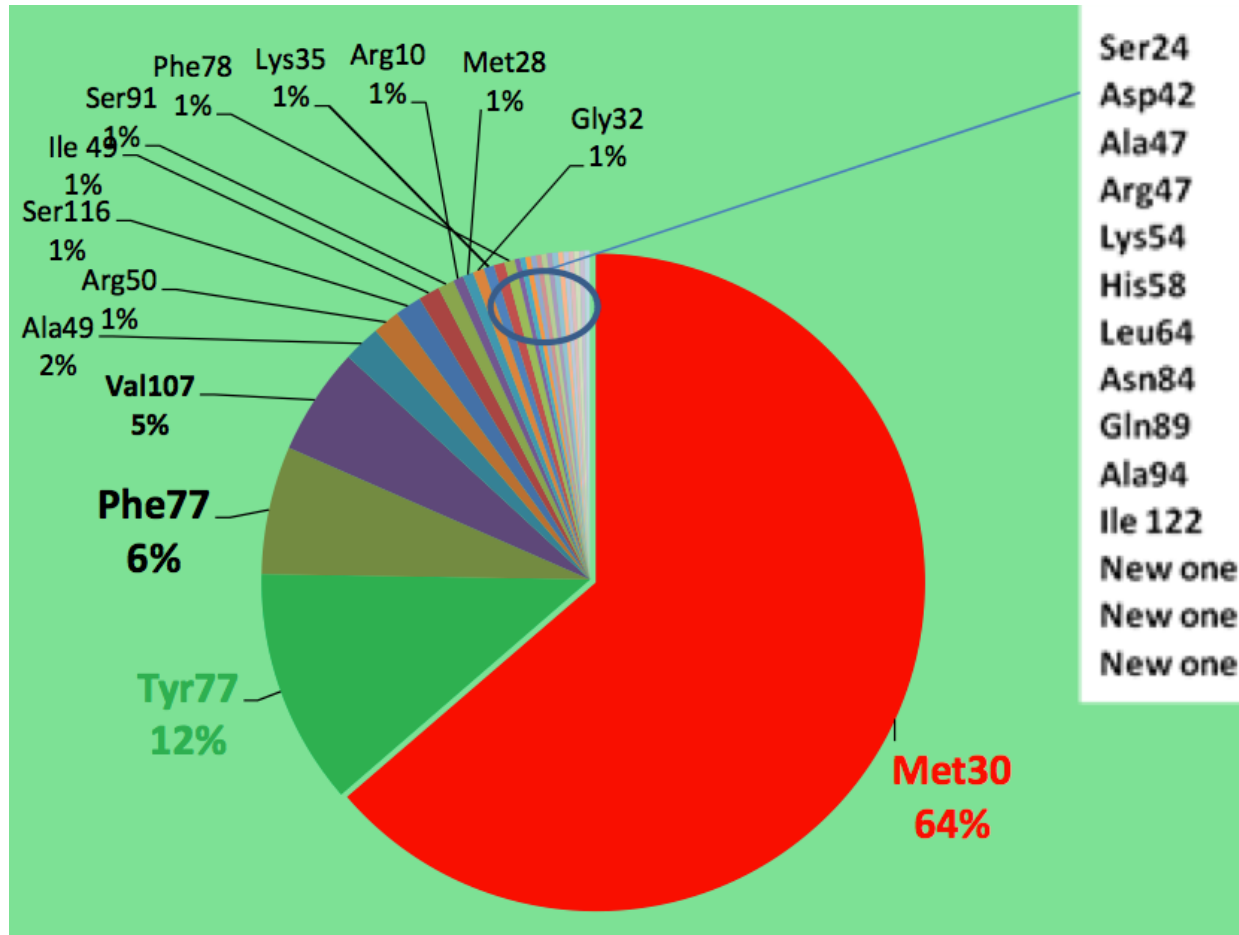


**2012**

# Epidémiologie : neuropathie amyloïde en France

- Familles portugaises : 100% **V30M**
  - Age de début : **33 ans**
  - 75% symptomatiques <35 ans
  - Cas familiaux **85%**
- Familles françaises
  - Plus de 20 variants. **TTR-V30M** (50 %)
  - Age de début : **58 ans**
  - 85 % symptomatiques > 50 ans
  - Cas isolés : **~50 %**

# Epidémiologie : mutations en France

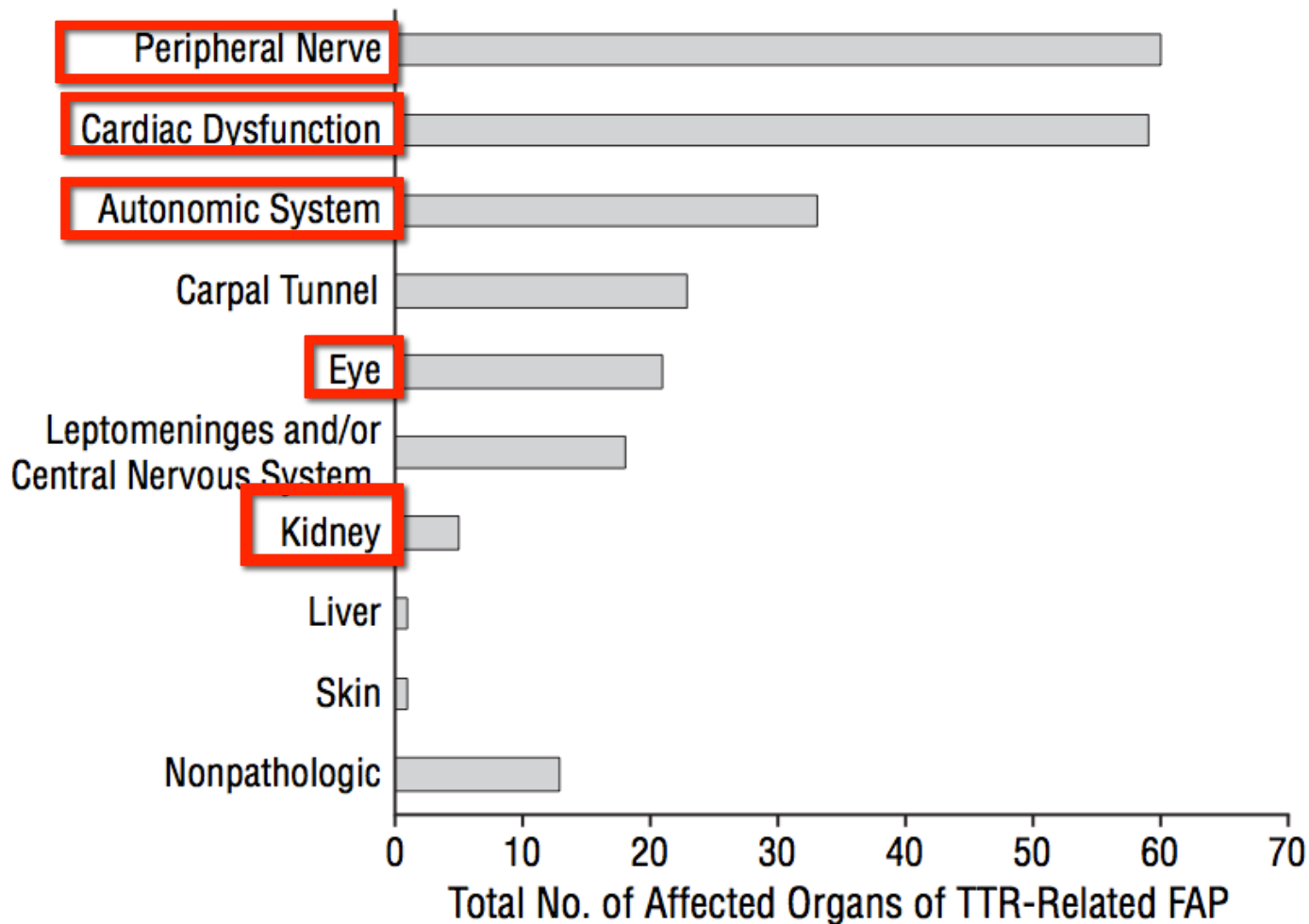




# Manifestations cliniques

- Age de début variable (V30M différence Suède / Portugal)
- Pénétrance variable
- SR=2/1
- Neuropathie **axonale** progressive **sensitivo-motrice / dysautonomique**
- Manifestations **systemiques**
- **Evolution sur 10 ans**

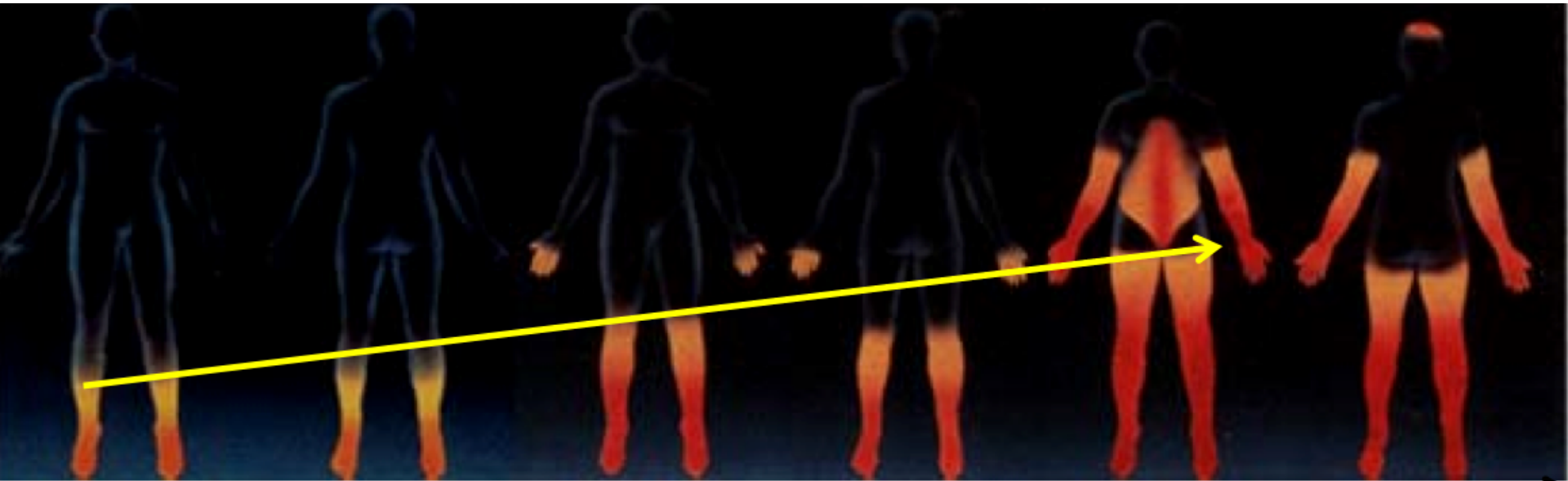
# Manifestations cliniques



# Clinique : neuropathie axonale sensitivo-motrice et dysautonomique

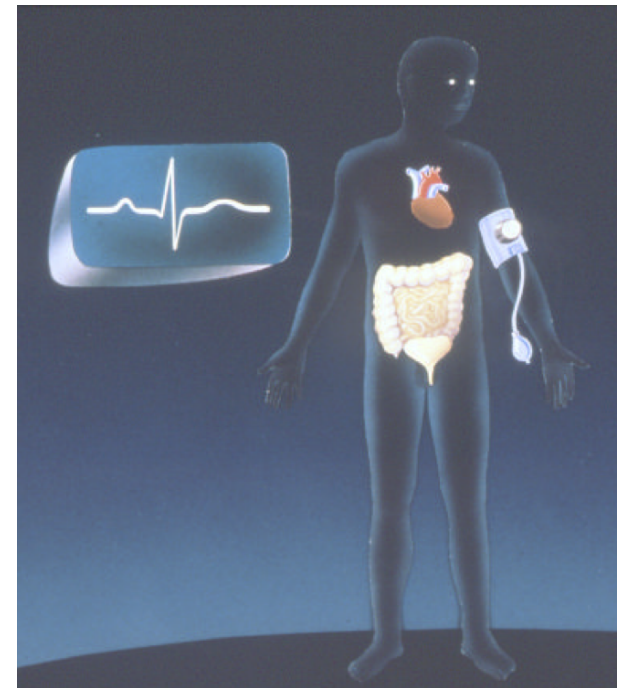
- Troubles sensitifs **thermo-algiques** (Touchant les « petites fibres ») distaux des MI
  - Symétriques
- Atteinte sensitive **des « grosses fibres »**, puis motrice plus tardives
- Evolution de type « longueur dépendante »
- SCC parfois inaugural

# Clinique : neuropathie axonale sensitivo-motrice et dysautonomique

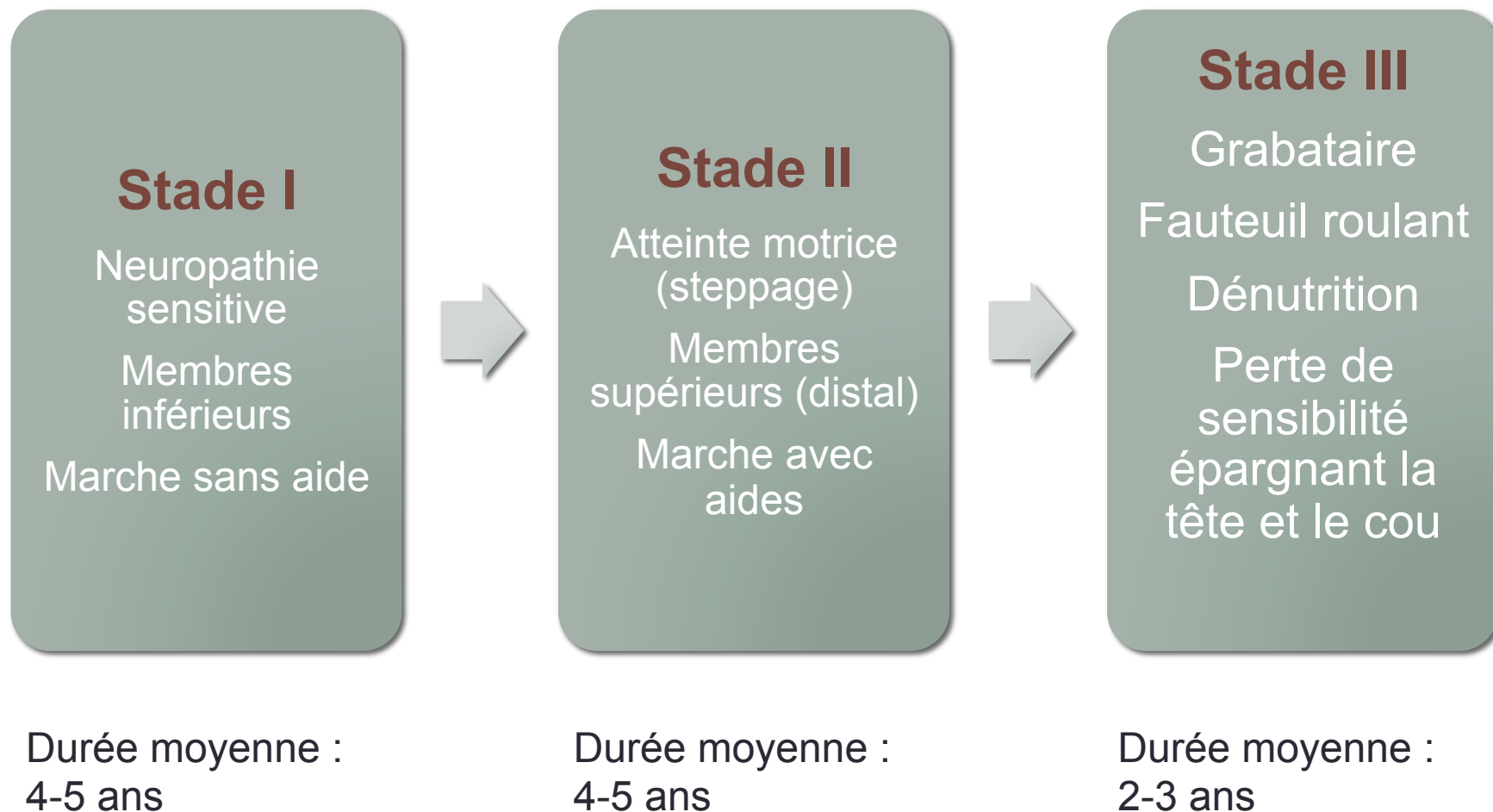


# Clinique : atteinte dysautonomique

- Parfois inaugurale
- Cardio-vasculaire : hypotension orthostatique
- Gastro-intestinaux
  - Diarrhée / constipation
  - Gastroparésie
- Genito-urinaire
  - Dysérection, trouble éjaculation : précoces
  - Dysurie, rétention urinaire : plus tardifs
- Ophtalmo : vision floue
- Syndrome sec
- Troubles vaso-moteurs : mains et pieds froids
- Troubles de la sudation



# Progression rapide



# Formes atypiques

*Brain* (1999), **122**, 1951–1962

---

Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I  
(transthyretin Met30-associated familial amyloid  
polyneuropathy) unrelated to endemic focus in  
Japan

Clinicopathological and genetic features

---

Ken-ichiro Misu,<sup>1</sup> Naoki Hattori,<sup>1</sup> Masaaki Nagamatsu,<sup>1</sup> Shu-ichi Ikeda,<sup>2</sup> Yukio Ando,<sup>3</sup> Masamitsu Nakazato,<sup>4</sup> Yo-ichi Takei,<sup>2</sup> Norinao Hanyu,<sup>5</sup> Yasuomi Usui,<sup>6</sup> Fumiaki Tanaka,<sup>1</sup> Toshihide Harada,<sup>7</sup> Akira Inukai,<sup>1</sup> Yoshio Hashizume<sup>8</sup> and Gen Sobue<sup>1</sup>

**Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid  
polyneuropathy (TTR-FAP)**

V. Planté-Bordeneuve, A. Ferreira, T. Lalu, et al.

*Neurology* 2007;69;693

# CLINICAL VARIABILITY IN TYPE I FAMILIAL AMYLOID POLYNEUROPATHY (Val30Met): COMPARISON BETWEEN LATE- AND EARLY-ONSET CASES IN PORTUGAL

ISABEL CONCEIÇÃO, MD, and MAMEDE DE CARVALHO, MD

	Early-onset ( <i>n</i> = 43)	Late-onset ( <i>n</i> = 43)	<i>P</i> -value*
Age of onset (mean ± SD)	33.1 ± 5.4	59.5 ± 6.8	< 0.01
Gender (M/F)	20/23	21/22	NS
Presence of family history (%)	37 (86.0)	14 (32.5)	<0.05
First symptoms <sup>†</sup>			
Sensory-motor (%)	15 (34.9)	36 (83.7)	NS
Autonomic involvement (%)	28 (65.1)	7 (16.2)	< 0.05
Neuropathic pain (%)	1 (2.3)	20 (46.5)	< 0.01
Organ involvement (%) <sup>‡</sup>	0 (0)	10 (23.2)	< 0.05



# Pseudo PIDC

## **AMYLOID NEUROPATHY MIMICKING CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY**

**STEPHANE MATHIS, MD,<sup>1</sup> LAURENT MAGY, MD, PhD,<sup>2</sup> LAHO DIALLO, MD,<sup>2</sup> SAMI BOUKHRIS, MD,<sup>2</sup>  
and JEAN-MICHEL VALLAT, MD<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Neurology, CHU Poitiers, University of Poitiers, Poitiers, France

<sup>2</sup> Department of Neurology, CHU Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex, France

*Accepted 29 June 2011*

# Clinique : manifestations systémiques

- Amaigrissement
- Atteinte cardiaque
- Atteinte oculaire
- Atteinte rénale

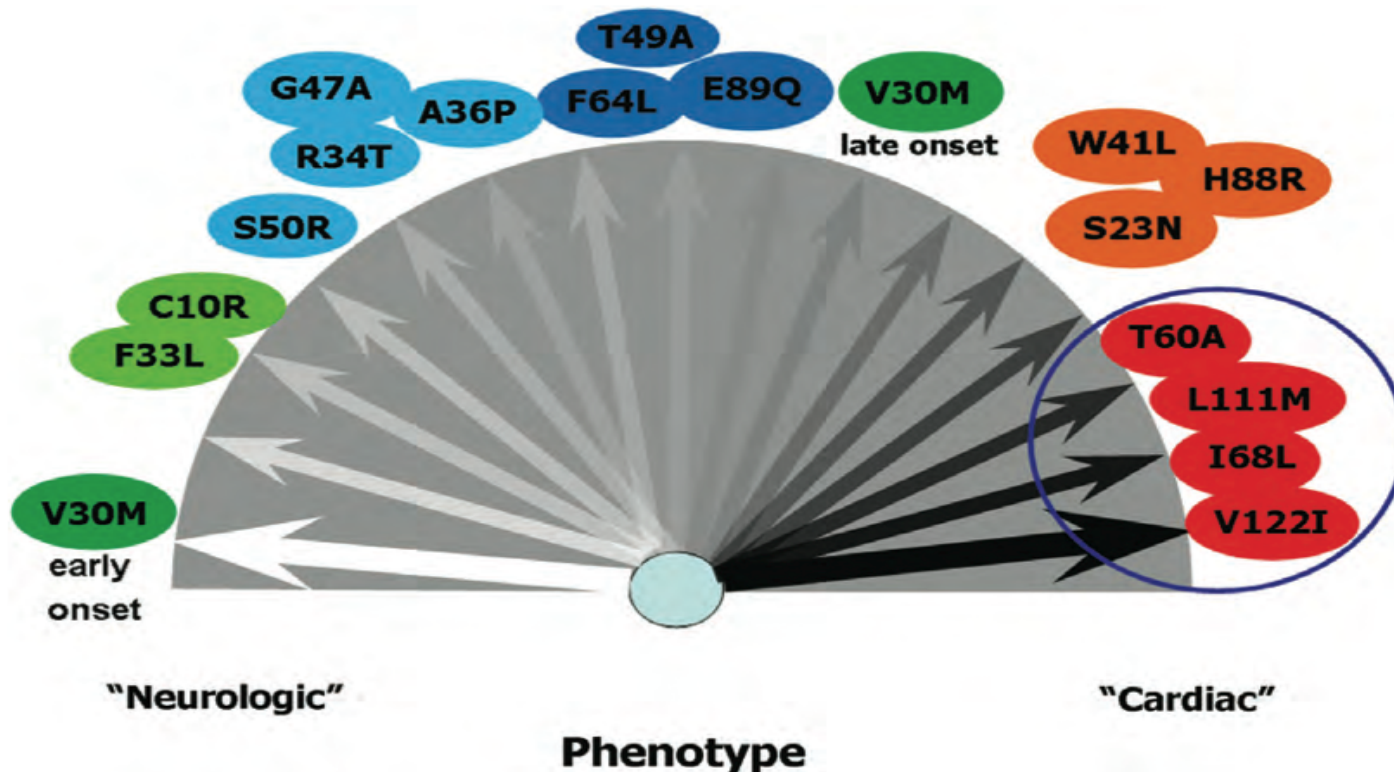
# Manifestations cardiaques

- Fréquentes +++
- Isolées / associées à la neuropathie
- Blocs de conduction, arythmie, cardiopathie restrictive
  
- Hypertrophie concentrique à l'ETT mais faible voltage relatif à l'ECG
  
- Scintigraphie
- IRM cardiaque
- BNP, NT- pro BNP

# Atteinte cardiaque

## Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective

Claudio Rapezzi<sup>1\*</sup>, Candida Cristina Quarta<sup>1</sup>, Laura Obici<sup>2</sup>, Federico Perfetto<sup>3</sup>,  
Simone Longhi<sup>1</sup>, Fabrizio Salvi<sup>4</sup>, Elena Biagini<sup>1</sup>, Massimiliano Lorenzini<sup>1</sup>,  
Francesco Grigioni<sup>1</sup>, Ornella Leone<sup>5</sup>, Francesco Cappelli<sup>3</sup>, Giovanni Palladini<sup>2</sup>,  
Paola Rimessi<sup>6</sup>, Alessandra Ferlini<sup>6</sup>, Giorgio Arpesella<sup>7</sup>, Antonio Daniele Pinna<sup>8</sup>,  
Giampaolo Merlini<sup>2</sup>, and Stefano Perlini<sup>2</sup>

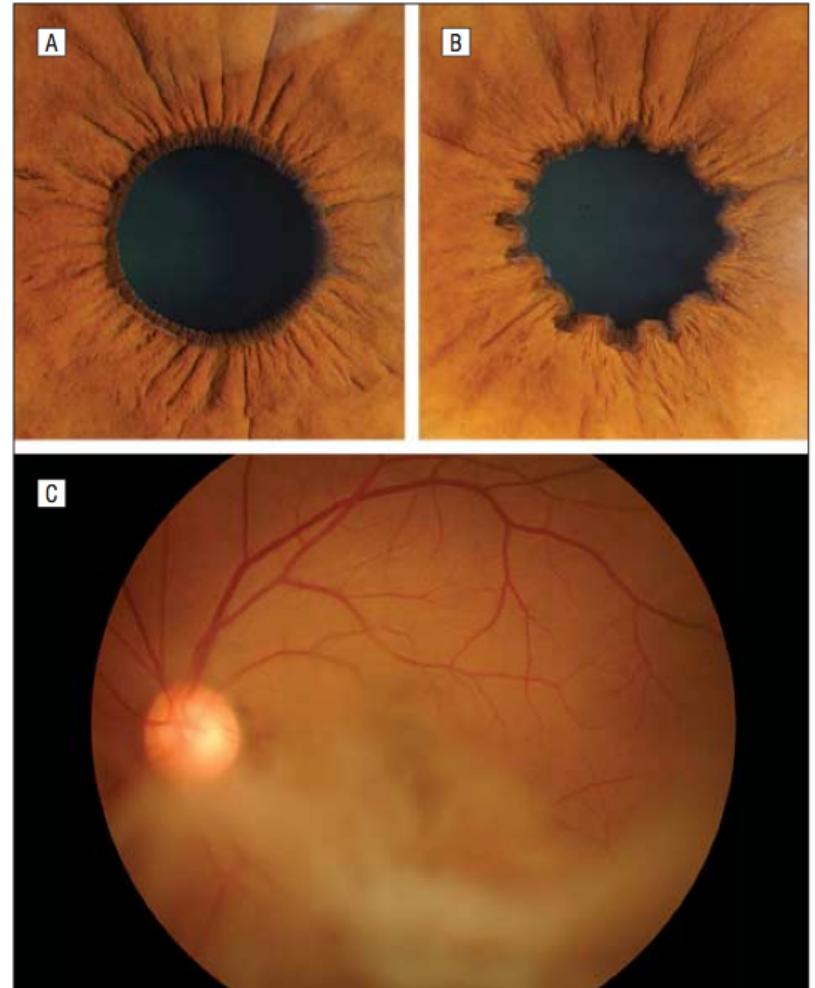


# Clinique : manifestations rénales

- 15 à 50 % des cas
- Néphropathie glomérulaire :
  - Microalbuminurie
  - Protéinurie néphrotique (+ OMI)
  - IRC (10 % au stade terminal)
    - Dialyse après 5 ans début protéinurie
    - 10 ans après début de la PN

# Clinique : manifestations oculaires

- Fonction de la mutation causale
  - Tyr114Cys (100%)
  - Val30Met (24%)
- Sécheresse oculaire
- **Opacités vitréennes**  
(dépôts amyloïdes) 15-20%
- **Glaucome** (6%)
- Irrégularité du bord pupillaire  
(« pupille festonnée »)



# Clinique : autres phénotypes

- Atteintes du SNC avec dépôt lepto-méningés, cérébro-vasculaires
  - Rares
  - Leu12Pro, Asp18Gly, Val30Gly, Gly53Glu, Ser64Phe
- Tableau clinique
  - **Démence** progressive
  - **Céphalée**, **crises** convulsives, **ataxie**
  - **HSA** itératives / **hématome** intracérébral
- ± Atteinte oculaire / nerf périphérique
- Rôle des plexus choroïdes

# Amylose AL versus Amylose TTR



- Contexte : myélome / dyscrasie plasmocytaire
- Atteinte rénale ++
- Atteinte cardiaque ++
- Atteinte tissus mous +/-
- Evolution moyenne 18 mois (6-36 mois)

- Notion familiale
  - Absente si début tardif
- Atteinte cardiaque ++
- Atteinte rénale +/-
- Atteinte oculaire
- Evolution
  - Perte de l'autonomie à la marche ~3-5 ans
  - En moyenne 10 ans (5-18 ans)



# Examens complémentaires

- **Neurophysiologie :**

- **EMG** : neuropathie axonale à prédominance sensitive
  - Potentiels sensitifs altérés tardivement
  - Canal carpien
- Intérêt **Plantar Sympathetic Skin Response** (Se=0,53 **Sp=0,95**)  
(Conceicao 2008)
- **PE Laser**
- **Quantitative Sensory Test** (Heat Pain, Cooling Detection  
Treshold, QSART)

# Examens complémentaires

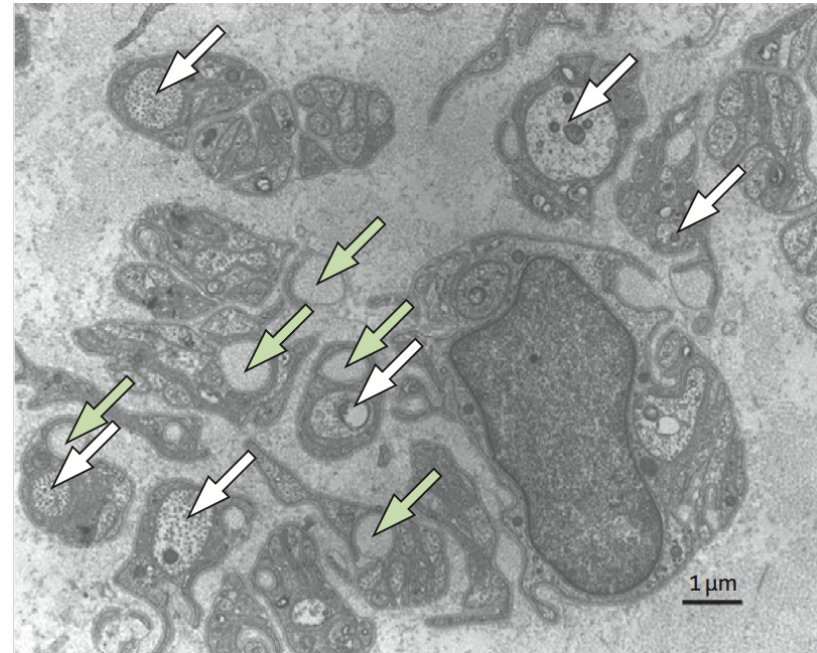
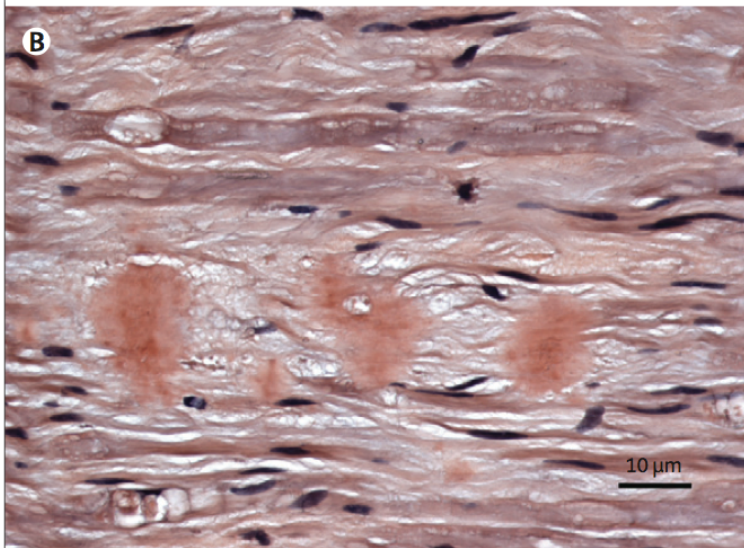
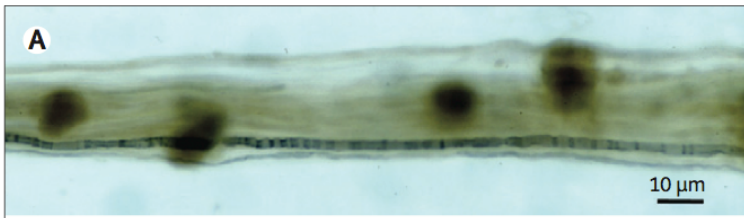
- **Histologie :**

- **Biopsie de peau** (petites fibres intra-épidermique) mais normale chez 10-24%
- **BGSA** : Dépôts amyloïdes, immunomarquage anti-TTR (Se=91%)  
Do Amoral 2009
- **Biopsie de graisse sous-cutanée** (Se=83%) Van Gameren 2005

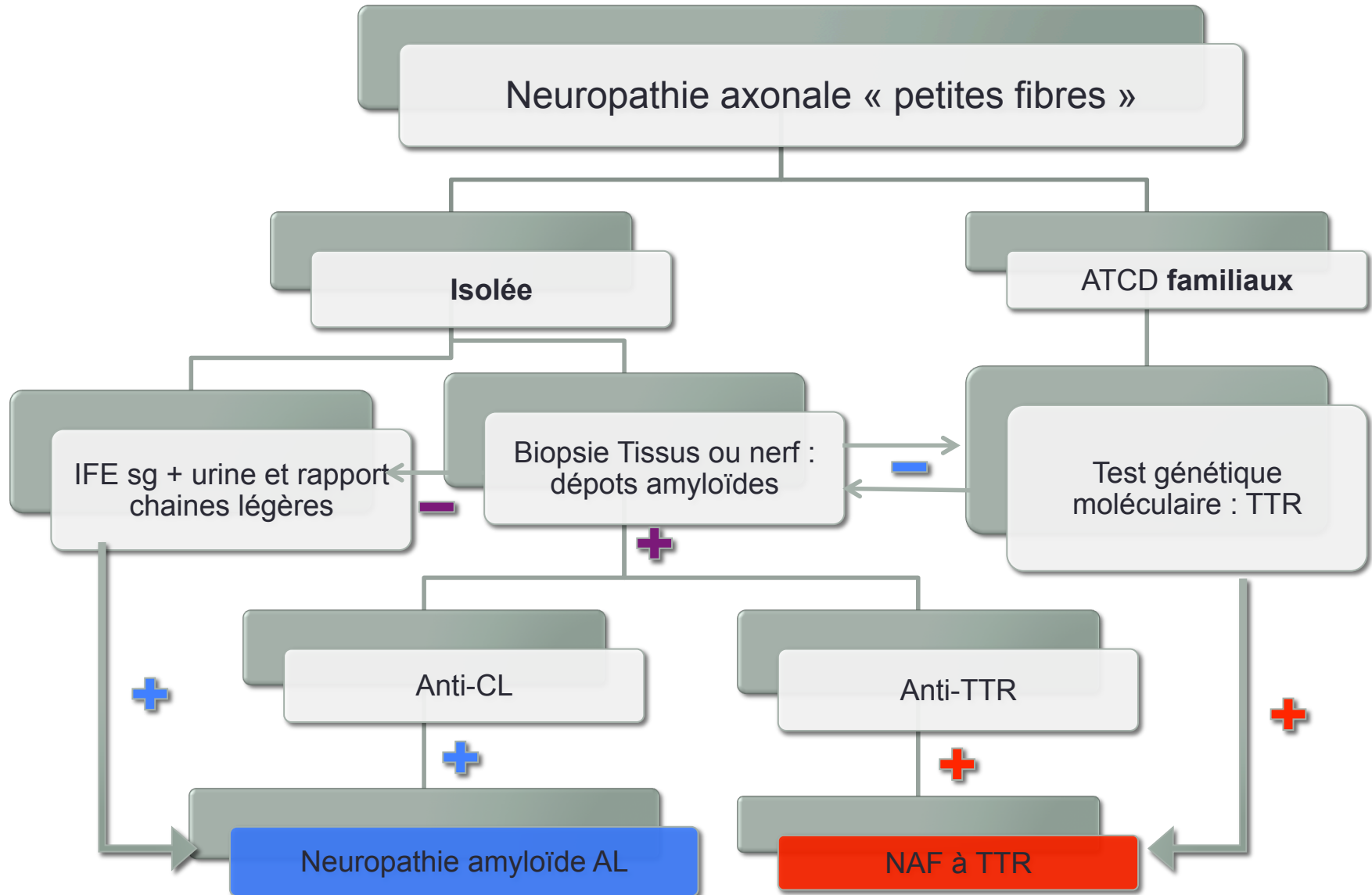
# Examens complémentaires

- **Biopsie nerveuse** :

- Atteinte axonale
- Atteintes des « **petites fibres** » non myélinisées
- **Dépôts amyloïdes** de taille variable, endoneuraux / périvasculaire
  - Absence de dépôt dans ~10% des cas – N'élimine pas le diagnostic +++
- **Immunomarquage** : anti-TTR (anti CL des Ig)



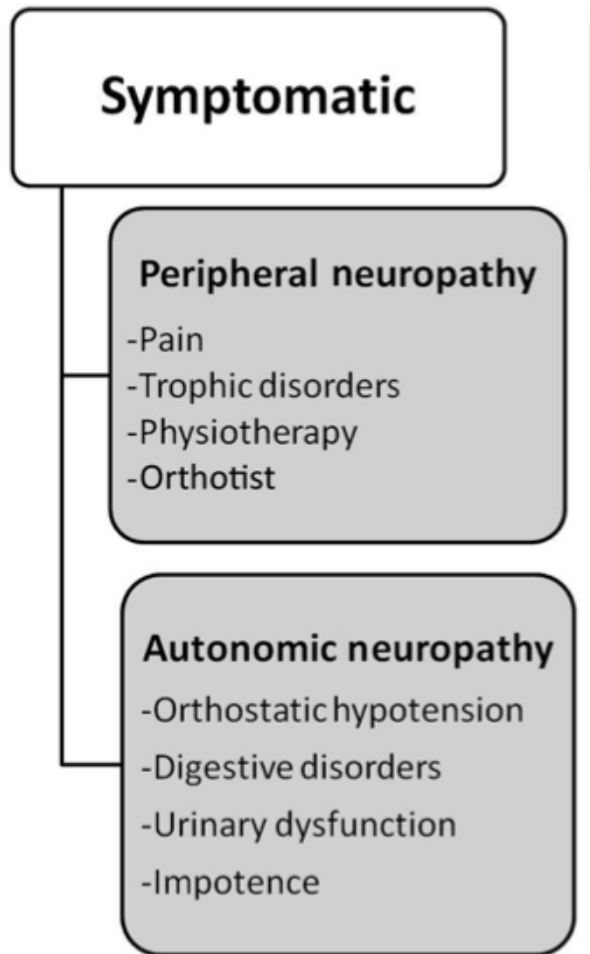
# Arbre diagnostique



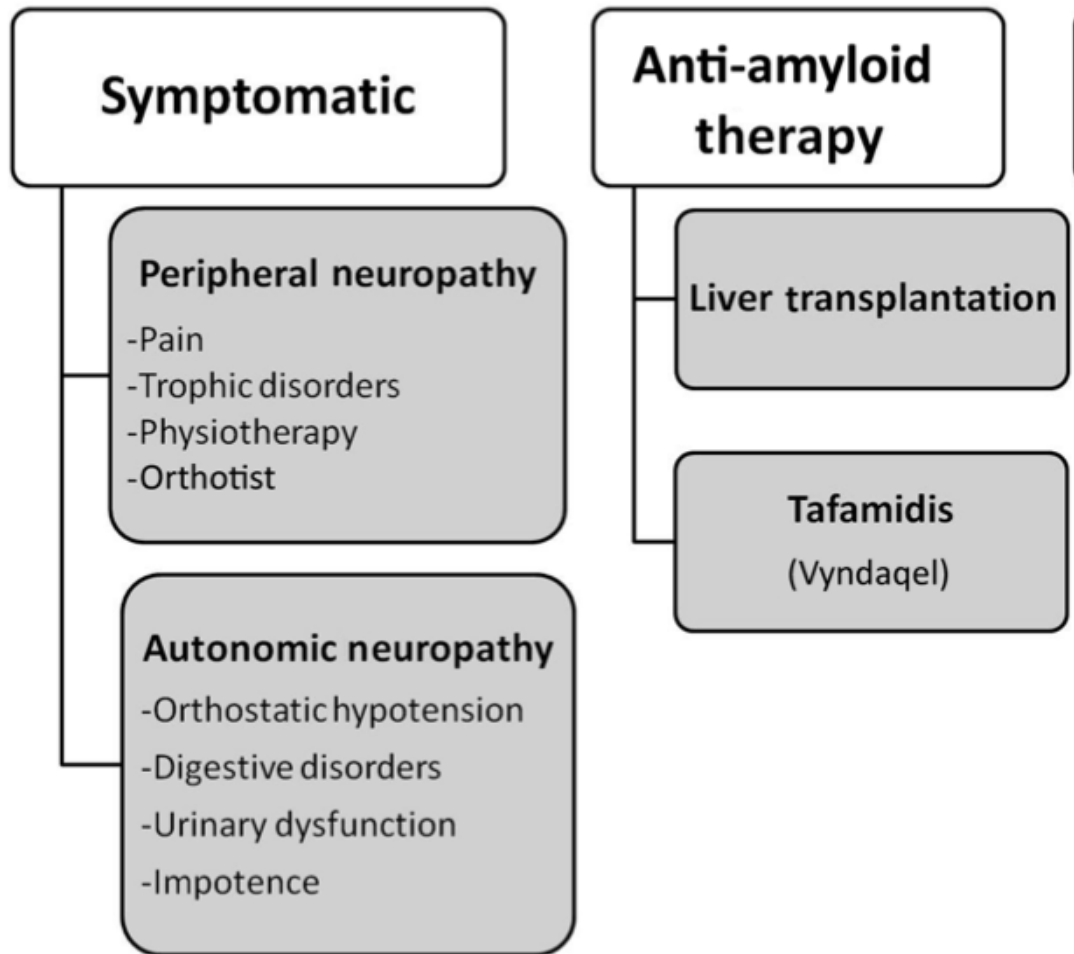
# NAF : prise en charge

- Prise en charge des patients
  - Traitement symptomatique
  - Transplantation hépatique
  - Traitement médicamenteux
- Prise en charge des **familles**
  - Diagnostics moléculaires prédictifs
  - Conseil génétique

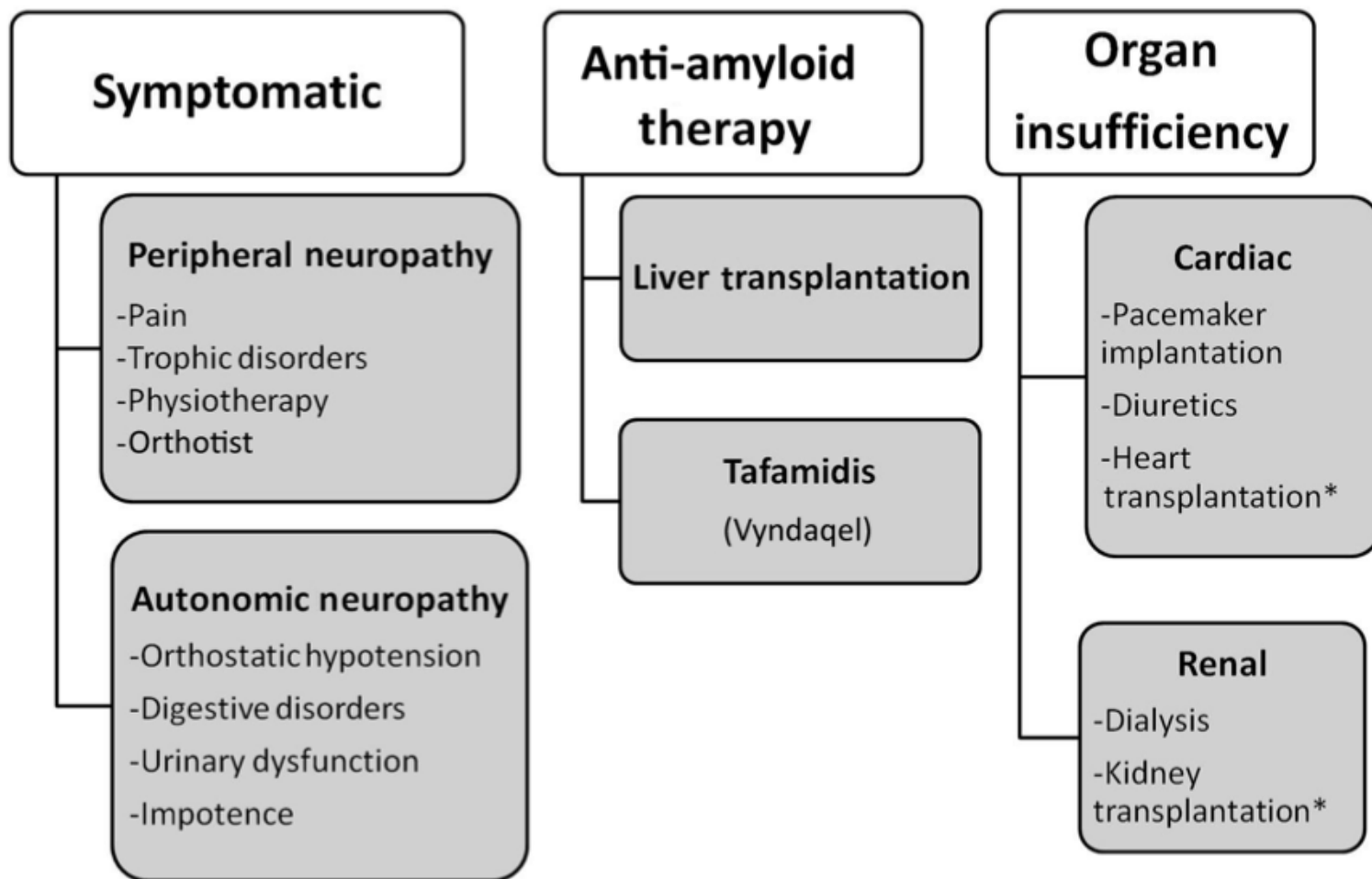
# NAF : PEC du patient



# NAF : PEC du patient



# NAF : PEC du patient





# Traitements spécifiques

# Traitement anti-amyloïde : transplantation hépatique

- Objectifs :
  - « tarir la source principale de TTR anormale »
  - Arrêt de la progression des symptômes
- 1990 : première TH chez 2 patients suédois Val30Met

# Transplantation hépatique



Depuis 1993 : 77 centres  
dans 19 pays

- En 2012 : 2063 LT / FAP
  - 80% patients **Val30Met**
  - Double transplantation : foie / cœur (n=46) ou foie / rein (n=47)  
foie /rein /cœur (n=4)
- Foie transplanté
  - Origine cadavérique (transplantation domino)
  - Donneur vivant (Japon +++)

# Résultats de la TH sur la neuropathie chez les patients Val30Met

- **Stabilisation** dans 70% des cas et **100%** des patients avec neuropathie sensitive isolée
- Manifestations autonomiques **stables**
- **Aucun cas démontré d'amélioration du déficit sensitivo-moteur**
- Facteurs prédictifs négatifs :
  - **amaigrissement** (> 10%),
  - **Type de mutation**
  - **dysautonomie** sévère,
  - **Durée** d'évolution

# Résultats sur les manifestations systémiques

- **Cardiaque** (fonction de l'atteinte cardiaque avt TH, génotype et âge de début)
  - **Stabilité**
  - **Progression** de la cardiomyopathie
    - Rôle de la TTR « sauvage »
  - Trouble du **rythme**
  - Stimulateur cardiaque implanté à visée préventive en pré-TH
- **Rénale** : **stabilisation** après TH
- **Oculaire** : **Pas d'effet** de la TH (rétine)
- Dépôts d'amylose **leptoméningée** post-TH (plexus choroïde)

# Effets sur la survie

- **Double** la durée de vie
- Patient **Val30Met**, début précoce :
  - Taux de survie à 10 ans : 100% chez LT vs 56,1% chez non LT  
(Yamashita 2012)
- Patient **non Val30Met**
  - Après TH, survie à **5ans** : 50% chez non Val30Met vs 82% Val30Met  
(Wilczek 2011)
  - Groupe hétérogène +++
- Mortalité à 1 an : **14%** (21% septicémie, 21% cardiovasculaire...)  
(Adams 2013)

# TH : recommandations « actuelles »

- Chez les patients Val30Met +++
  - Dès les premiers symptômes
  - Urgent si évolution prolongée (> 4 ans)
  - Facteurs prédictifs négatifs :
    - Dysautonomie sévère
    - Perte de poids > 10% (IMC)
    - Durée d'évolution
- Chez les patients non Val30Met ???
- Evaluation cardiaque +++ et rénale préalables
  - Double transplantation ?
- Durée de liste d'attente : **6 à 18 mois**

# Autres stratégies thérapeutiques

- Réduire l'expression de la TTR
- Stabiliser la structure tétramérique de TTR (empêcher la formation d'oligomères et de dépôts amyloïdes)
- Augmenter la clairance des dépôts amyloïdes



# Stabilisateurs de TTR : TAFAMIDIS

Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy

A randomized, controlled trial



## **Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy**

**Teresa Coelho · Luis F. Maia · Ana Martins da Silva · Márcia W. Cruz ·  
Violaine Planté-Bordeneuve · Ole B. Suhr · Isabel Conceição · Hartmut H.-J. Schmidt ·  
Pedro Trigo · Jeffery W. Kelly · Richard Labaudinière · Jason Chan ·  
Jeff Packman · Donna R. Grogan**

# Stabilisateurs de TTR : TAFAMIDIS

**Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy**

P. Lozeron<sup>a,b</sup>, M. Théaudin<sup>a,b,c</sup>, Z. Mincheva<sup>a,b</sup>, B. Ducot<sup>d</sup>, C. Lacroix<sup>b,e</sup> and D. Adams<sup>a,b,c</sup> on behalf of French Network for FAP (CORNAMYL)

# Stabilisateurs de TTR

**Original Investigation**

## Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy A Randomized Clinical Trial

John L. Berk, MD; Ole B. Suhr, MD, PhD; Laura Obici, MD; Yoshiki Sekijima, MD, PhD; Steven R. Zeldenrust, MD, PhD; Taro Yamashita, MD, PhD;

## Diflunisal for ATTR Cardiac Amyloidosis

Adam Castaño, MD; Stephen Helmke, RDCS, MPH; Julissa Alvarez, MD; Susan Delisle, NP; Mathew S. Maurer, MD

## Novel Transthyretin Amyloid Fibril Formation Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation, and X-Ray Structural Analysis

Satheesh K. Palaninathan<sup>1</sup>, Nilofar N. Mohamedmohaideen<sup>1</sup>, Elisabetta Orlandini<sup>2\*</sup>, Gabriella Ortore<sup>2</sup>,  
Susanna Nencetti<sup>2</sup>, Annalina Lapucci<sup>2</sup>, Armando Rossello<sup>2</sup>, Joel S. Freundlich<sup>1</sup>, James C. Sacchettini<sup>1\*</sup>

OPEN ACCESS Freely available online

 PLOS ONE

## Iodine Atoms: A New Molecular Feature for the Design of Potent Transthyretin Fibrillogenesis Inhibitors

Teresa Mairal<sup>1</sup>, Joan Nieto<sup>2</sup>, Marta Pinto<sup>3</sup>, Maria Rosário Almeida<sup>4</sup>, Luis Gales<sup>4</sup>, Alfredo Ballesteros<sup>5</sup>,  
José Barluenga<sup>5</sup>, Juan J. Pérez<sup>3</sup>, Jesús T. Vázquez<sup>6</sup>, Nuria B. Centeno<sup>7</sup>, Maria Joao Saraiva<sup>4</sup>, Ana M.  
Damas<sup>4</sup>, Antoni Planas<sup>2</sup>, Gemma Arsequell<sup>1</sup>, Gregorio Valencia<sup>1\*</sup>

# Inhibiteurs de synthèse de TTR

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Safety and Efficacy of RNAi Therapy for Transthyretin Amyloidosis

Teresa Coelho, M.D., David Adams, M.D., Ph.D., Ana Silva, M.D., Pierre Lozeron, M.D.,

Oligonucléotides antisens : essai en cours

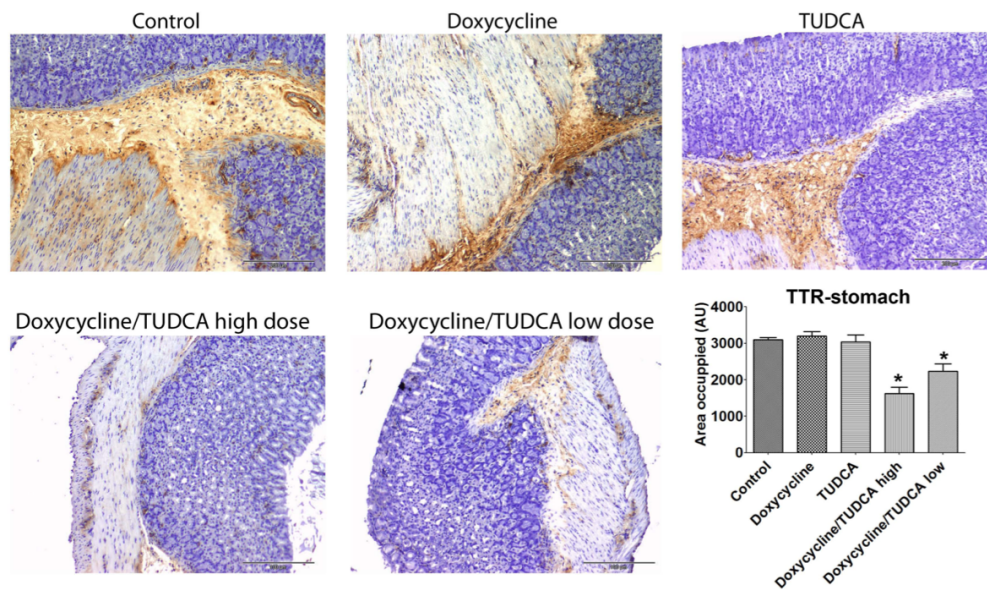
# Augmenter la clairance de la TTR

## Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits

Karl Bodin<sup>1\*</sup>, Stephan Ellmerich<sup>1\*</sup>, Melvyn C. Kahan<sup>1</sup>, Glenys A. Tennent<sup>1</sup>, Andrzej Loesch<sup>1</sup>, Janet A. Gilbertson<sup>1</sup>, Winston L. Hutchinson<sup>1</sup>, Palma P. Mangione<sup>1,2</sup>, J. Ruth Gallimore<sup>1</sup>, David J. Millar<sup>1</sup>, Shane Minogue<sup>3</sup>, Amar P. Dhillon<sup>4</sup>, Graham W. Taylor<sup>1</sup>, Arthur R. Bradwell<sup>5,6</sup>, Aviva Petrie<sup>7</sup>, Julian D. Gillmore<sup>1</sup>, Vittorio Bellotti<sup>1,2</sup>, Marina Botto<sup>8</sup>, Philip N. Hawkins<sup>1</sup> & Mark B. Pepys<sup>1</sup>

## Synergy of combined Doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition and associated biomarkers: studies in FAP mouse models

Isabel Cardoso<sup>1,2</sup>, Diana Martins<sup>1</sup>, Tania Ribeiro<sup>1</sup>, Giampaolo Merlini<sup>3</sup>, Maria João Saraiva<sup>1,4\*</sup>



# Essais en cours

A service of the U.S. National Institutes of Health

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

[Find Studies](#) ▾ [About Clinical Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Search Results](#)

[Text Size](#) ▾

**7 studies found for:** [familial amyloid polyneuropathy](#) | [Open Studies](#) | [Exclude Unknown](#)  
[Modify this search](#) | [How to Use Search Results](#)

List

By Topic

On a Map

Search Details

+ Show Display Options

 Download

 Subscribe to RSS

Include only open studies  Exclude studies with unknown status

Rank	Status	Study
------	--------	-------

1	Recruiting	<a href="#">Efficacy and Safety of ISIS-TTRRx in Familial Amyloid Polyneuropathy</a>
---	------------	--

Condition: Familial Amyloid Polyneuropathy

Interventions: Drug: ISIS TTR Rx; Drug: Placebo

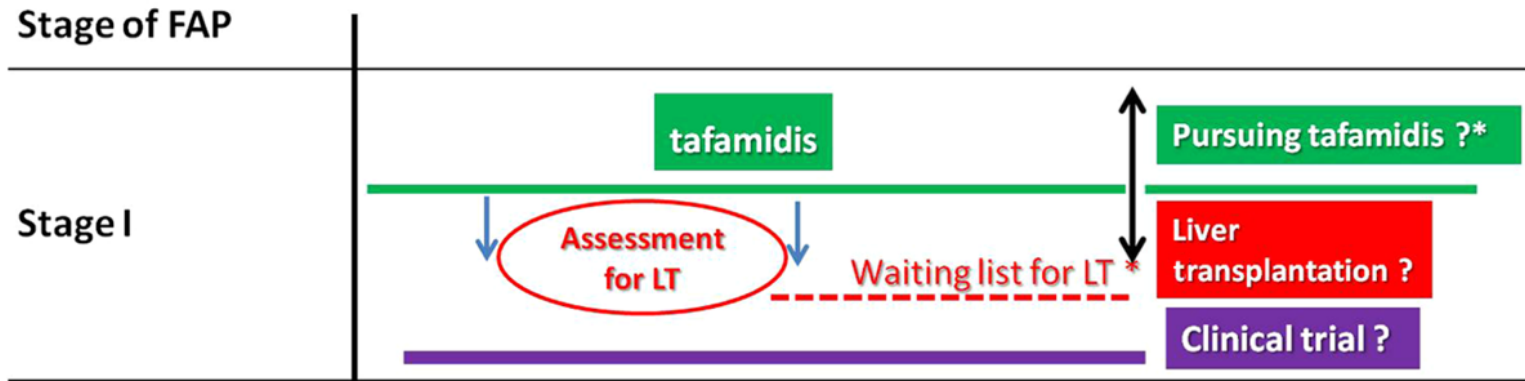
2	Recruiting	<a href="#">The Effect of Diflunisal on Familial Transthyretin Amyloidosis</a>
---	------------	--

Condition: Amyloidosis

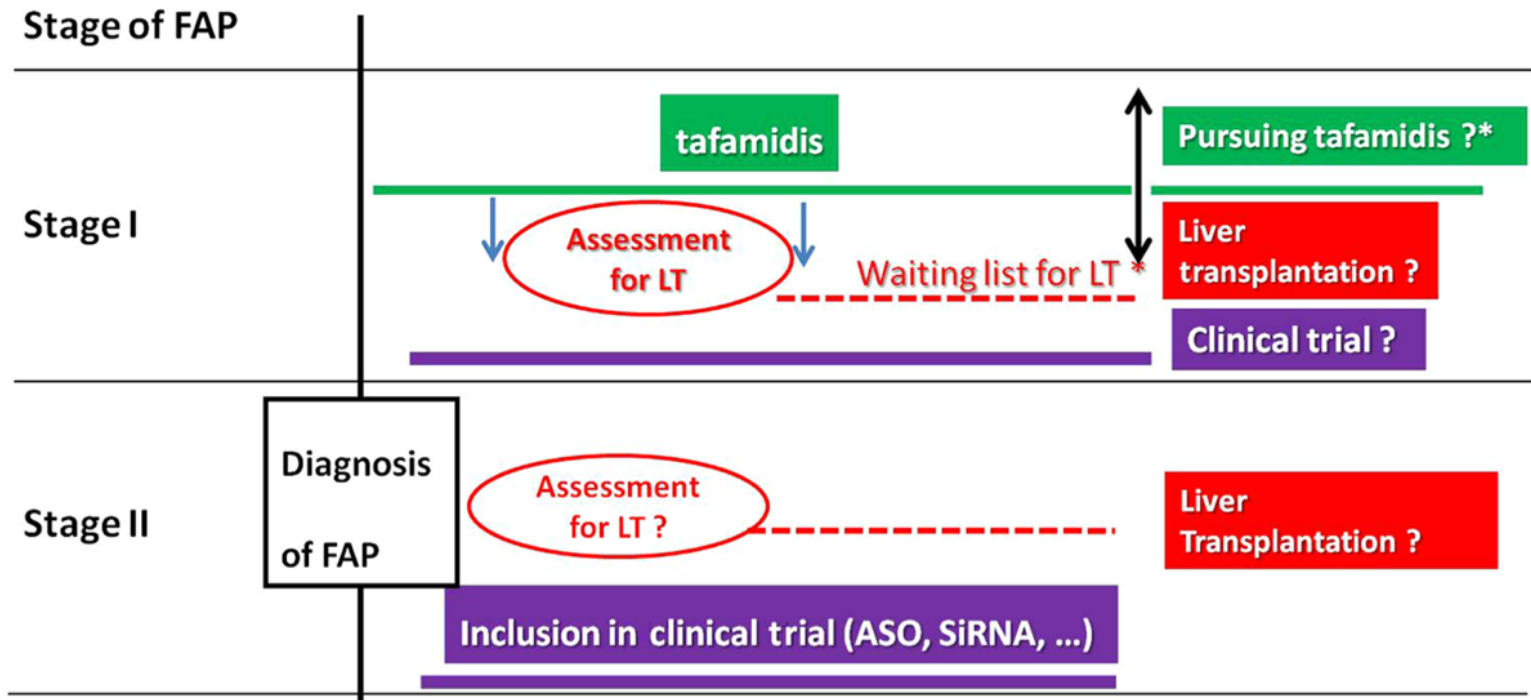
Intervention: Drug: Diflunisal

3	Recruiting	<a href="#">Safety and Efficacy Study of Doxycycline/UrsoDeoxyCholicAcid on Disease Progression in ATTR Amyloidosis</a>
---	------------	---

# Stratégie thérapeutique

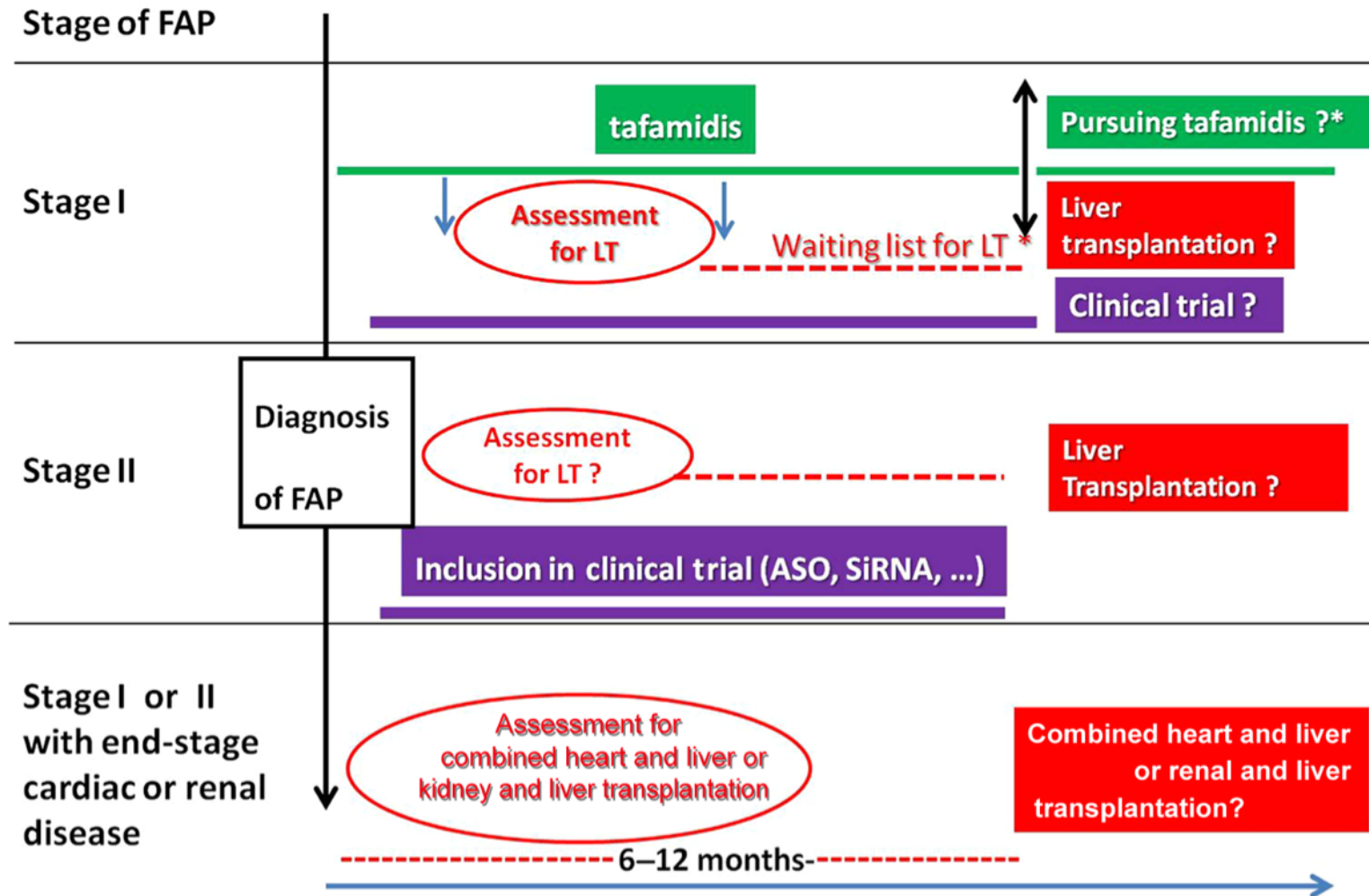


# Stratégie thérapeutique





# Stratégie thérapeutique



# NAF : Prise en charge des familles

## Diagnostic prédictif des NAF à TTR

- Conseil génétique des **apparentés à risque**
- Diagnostic **présymptomatique** chez les sujets demandeurs en tenant compte de :
  - **L'âge de début** / profil génotype
  - La **pénétrance** incomplète
- Diagnostic préimplantatoire / diagnostic prénatal
- Equipe **multidisciplinaire** (médecins spécialistes, généticiens, psychologues ± psychiatre) déclarée et agréée auprès du ministre de la santé

# Conclusions

- **Neuropathie axonale des « petites fibres »**



- Atteinte **systemique** (cœur +++ / rein)
- Démarche du diagnostic : mise en évidence du **dépôt d'amylose** → test génétique ou recherche dyscrasie plasmocytaire
- Affections sévères, **pronostic vital** (atteinte cardiaque +++)

# Conclusions NAF

- Age de début et clinique variables
  - En fonction de la Mutation causale, foyer endémique ou non
- Pronostic transformé par la **transplantation hépatique**
  - À réaliser le plus tôt possible après les premiers symptômes
  - Mais procédé invasif
- Autres thérapeutiques
- Importance du conseil génétique



# Diag différentiels

- Métabolique :
  - diabète – hyperlipidémie (surtout hyper tryglicéridémie)
- Héréditaire :
  - polyneuropathie amyloïde familiale (FAP) -
  - Maladie de Tangier - Neuropathie sensorielle héréditaire dystautonomique (HSAN)
  - Maladie de Fabry
- Auto-immunes et infectieuses :
  - vascularite - Hépatite C
  - VIH post-virale
  - Syndrome de Sjögren
- Toxiques :
  - Ethylisme – Médicamenteuse
- Autres :
  - vitaminiques