

Traiter les neuropathies héréditaires: un rêve qui devient réalité?

Pr ANDONI ECHANIZ-LAGUNA^{a,b}, Pr LAURENT MAGY^c, Dr ALEX VICINO^d, Dr DAMIEN FAYOLLE^e,
Dre ANNEMARIE HÜBERS^e, Dr FRANÇOIS OCHSNER^d et Dre MARIE THÉAUDIN^d

Rev Med Suisse 2022; 18: 813-6 | DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.779.813

Les neuropathies héréditaires ont fait l'objet d'avancées thérapeutiques majeures. Ainsi, des traitements à base d'oligonucléotides antisens (ASO) et d'ARN interférentiels (ARNi) ont récemment été développés et sont maintenant disponibles pour traiter efficacement la neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine (NAF-TTR) et la porphyrie. Encore plus récemment, des traitements d'édition génomique de type CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Cas9) ciblant le gène *TTR* ont été mis au point et sont testés chez des patients avec une NAF-TTR. Forts de leur succès dans la NAF-TTR et la porphyrie, ces traitements innovants ciblant l'ARNm et l'ADN sont en cours d'évaluation dans d'autres neuropathies héréditaires, dont la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

Treating hereditary neuropathies: a dream come true?

Hereditary neuropathies have been the subject of recent major therapeutic advances. Treatments based on antisense oligonucleotides (ASO) and small interfering RNA (siRNA) have been developed and are now commercially available to treat hereditary transthyretin amyloidosis (hTTR) and porphyria. More recently, a CRISPR-Cas9 genomic editing treatment targeting the TTR gene has been developed and is being tested in patients with hTTR. Based on their success in hTTR and porphyria, innovative treatments targeting mRNA and DNA are being evaluated in other hereditary neuropathies, including Charcot-Marie-Tooth disease (CMT).

NEUROPATHIES HÉRÉDITAIRES

Les neuropathies héréditaires (NH) regroupent des entités disparates (figure 1). La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT), la plus fréquente, se présente habituellement comme une neuropathie «pure». Les autres NH sont d'origine métabolique, mitochondriale, dégénérative ou amyloïde et, bien que la neuropathie soit souvent au premier plan, d'autres organes comme les systèmes nerveux central (SNC), nerveux autonome (SNA) ou le muscle peuvent être affectés.

Les NH sont génétiquement hétérogènes, avec une transmission qui peut être autosomique dominante, autosomique récessive ou liée au chromosome X. La physiopathologie des NH est également hétérogène, avec des mutations génétiques qui provoquent soit un gain de fonction protéique toxique (par exemple, amylose, porphyrie, CMT1A), soit une perte de fonction protéique (par exemple, les CMT récessives démyélinisantes, aussi appelées CMT4).

La neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine (NAF-TTR) a fait l'objet d'avancées thérapeutiques majeures: des traitements à base d'oligonucléotides antisens (ASO) et d'ARN interférentiels (ARNi) ciblant spécifiquement l'ARNm *TTR* sont maintenant disponibles. Tout récemment, un traitement d'édition génomique de type CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Cas9) ciblant directement le gène *TTR* a été testé chez des patients NAF-TTR. Forts de leur succès dans la NAF-TTR, ces traitements innovants ciblant l'ARNm et l'ADN sont en développement, voire déjà utilisés, dans d'autres NH comme la porphyrie et certaines CMT dominantes avec gain de fonction toxique. L'objectif de cet article est de faire le point sur les traitements ASO, ARNi et CRISPR-Cas9 des NH.

NEUROPATHIE AMYLOÏDE FAMILIALE À TRANSTHYRÉTINE (NAF-TTR)

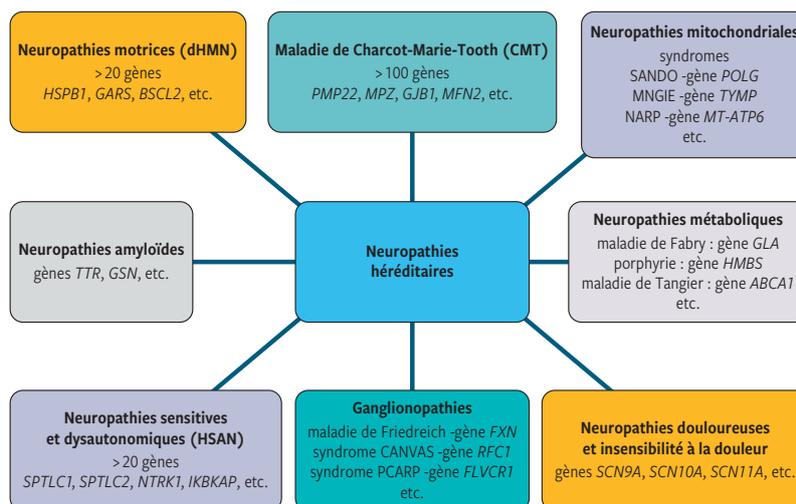
Une neuropathie autosomique dominante résultant d'un gain de fonction toxique

La NAF-TTR est une affection rare provoquée par des mutations sur le gène *TTR* codant pour la TTR, aussi appelée préalbumine.¹ La TTR est une protéine plasmatique tétramérique dont la fonction principale est le transport sanguin de la thyroxine et la vitamine A. La majorité de la TTR (90%) est sécrétée par le foie, le reste par la rétine et les plexus choroïdes. Une centaine de variants *TTR* pathogéniques ont été décrits, dont la mutation Val30Met, fréquente au Portugal. La NAF-TTR est une maladie de l'adulte, de pénétrance variable, avec un début entre 30 et 80 ans. Les mutations *TTR* provoquent l'apparition d'une protéine *TTR* anormale qui a tendance à se dissocier en monomères qui s'accumulent dans les tissus cibles, notamment les nerfs périphériques et le myocarde. La maladie débute souvent par une atteinte des petites fibres nerveuses, avec des troubles de la sensibilité thermo-algique souvent longueur dépendante et d'aggravation progressive. Le SNA est également touché, avec une hypotension orthostatique, des troubles sphinctériens et digestifs. L'évolution est uniformément péjorative, avec altération de l'état général, perte de poids, dysfonction cardiaque, perte de l'ambulation, puis grabatisation et décès en 5 à 10 ans.¹

^aService de neurologie, Centre de référence national pour les neuropathies rares, CHU de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France, ^bUniversité Paris-Saclay, 3, rue Joliot-Curie, 91190 Gif-sur-Yvette, France, ^cService et laboratoire de neurologie, Centre de référence national neuropathies périphériques rares, CHU de Limoges, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges, France, ^dService de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^eService de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
andoni.echaniz-laguna@aphp.fr | laurent.magy@unilim.fr | alex.vicino@chuv.ch
damien.fayolle@hcuge.ch | annemarie.hubers@hcuge.ch | francois.ochsner@chuv.ch
marie.theaudin@chuv.ch

FIG 1 Neuropathies héréditaires

Il s'agit d'un groupe nosologique hétérogène qui inclut de nombreuses entités avec des présentations cliniques et électrophysiologiques très différentes. La plus fréquente des NH est la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A), neuropathie démyélinisante autosomique dominante résultant d'une duplication du gène *PMP22*. *ABCA1*: ATP-Binding Cassette A1; *BSC2L2*: Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy 2; *CANVAS*: Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrome; *FLVCR1*: Feline Leukemia Virus Subgroup C Cellular Receptor; *FXN*: Frataxin; *GARS*: Glycyl-TRNA Synthetase; *GLA*: Galactosidase Alpha; *GJB1*: Gap Junction Protein Beta 1; *GSN*: Gelsolin; *HMBS*: Hydroxymethylbilane Synthase; *HSPB1*: Heat Shock Protein Family B (Small) Member 1; *IKBKAP*: Inhibitor of Kappa Light Polypeptide Gene Enhancer in B-Cells, Kinase Complex-Associated Protein; *MFN2*: Mitofusin 2; *MNGIE*: encéphalopathie mitochondriale neuro-gastro-intestinale; *MPZ*: Myelin Protein Zero; *MT-ATP6*: Mitochondrially Encoded ATP Synthase Membrane Subunit 6; *NARP*: neuropathie, ataxie, rétinite pigmentaire; *NTRK1*: Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 1; *PMP22*: Peripheral Myelin Protein 22; *POLG*: Polymerase Gamma; *RFC1*: Replication Factor C Subunit 1; *SANDO*: Sensory Ataxic Neuropathy, Dysarthria, And Ophthalmoparesis; *SCN9A*: Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 9; *SPTLC*: Serine Palmitoyltransferase Long Chain Base Subunit; *TTR*: transthyréline; *TYMP*: Thymidine Phosphorylase.



Traitements ciblant la protéine TTR: greffe hépatique et tafamidis

Les premiers traitements de la NAF ont historiquement ciblé la protéine TTR. Le premier traitement est la greffe de foie, datant des années 1990. Le postulat de base était de retirer le principal organe sécréteur de TTR et de le remplacer par un foie non muté. Malgré un certain degré de mortalité péri et postopératoire, et l'immunosuppression à vie, ce traitement a prouvé son efficacité puisque 80% des patients avec une mutation Val30Met étaient encore en vie 15 ans après la greffe.¹ Au début des années 2000, Pfizer a développé le tafamidis, molécule analogue de la thyroxine qui stabilise la TTR circulante sous sa forme tétramérique. Les analyses d'efficacité à long terme ont montré les effets suivant sur la progression de la neuropathie: un tiers de patients répondeurs, un tiers de répondeurs partiels et un tiers de non répondeurs. Les facteurs prédictifs de bonne efficacité sont la mutation Val30Met portugaise, le sexe féminin et un traitement débuté à un stade précoce de la maladie.¹ Le tafamidis (Vyndaqel) par os est bien toléré et sans effet secondaire majeur.

Traitements ciblant l'ARNm TTR: ARNi et ASO

Le développement des technologies de manipulation de l'ARN et d'élaboration de vecteurs de transport sériques à partir du début des années 2000 a permis de mettre au point des traitements «silenceurs» du gène *TTR*. La NAF-TTR est le cadre théorique idéal pour un tel traitement car c'est une maladie dominante avec un gain de fonction toxique dans laquelle la répression complète du gène ne semble pas avoir

de répercussion significative. La délétion du gène *TTR* chez la souris ne provoque aucun phénotype et la TTR est un transporteur minoritaire des hormones thyroïdiennes chez l'homme.¹

Alnylam a donc développé des ARNi ciblant l'ARNm TTR. Les études de phase 1 à 3 ont abouti à la commercialisation en 2018 du patisiran (Onpattro), ARNi intégré dans une nanoparticule lipidique ciblant spécifiquement le foie et provoquant la destruction de l'ARNm TTR dans les hépatocytes. Le traitement est administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, avec des bonnes tolérance et efficacité sur l'évolution de la neuropathie et de la qualité de vie.^{2,3} Une prémédication (paracétamol, prednisone, cimétidine et polaramine) est nécessaire pour éviter les réactions allergiques, ainsi qu'une supplémentation en vitamine A.²

En parallèle, Ionis/Akcea a développé un ASO, l'inotersen, lui aussi ciblant spécifiquement l'ARNm TTR des hépatocytes et commercialisé depuis 2018 (Tegsedi). Le traitement est administré par voie sous-cutanée hebdomadaire avec une bonne efficacité sur l'évolution de la neuropathie et de la qualité de vie.⁴ L'inotersen est néanmoins susceptible de provoquer une thrombopénie et des altérations de la fonction rénale, qui nécessitent une surveillance rapprochée.⁴

Traitements ciblant le gène TTR: CRISPR-Cas9

Un traitement d'édition génomique de type CRISPR-Cas9 ciblant directement le gène *TTR* a récemment été testé chez l'homme.⁵ Il s'agit d'un ARN de guidage TTR spécifique associé

à un ARNm Cas9, tous deux incorporés dans une nanoparticule lipidique à ciblage hépatique. Les 6 patients traités ont bien toléré le médicament, sans effet secondaire notable.⁵ Le traitement a permis une réduction drastique des taux sériques de préalbumine, montrant que l'excision définitive du gène *TTR* dans le foie était effective. À l'avenir, la NAF-TTR pourrait donc bénéficier d'un traitement d'excision définitive et irréversible du gène *TTR* en une seule fois. Il faudra d'abord s'assurer de la spécificité génétique et tissulaire de ce traitement et de l'absence d'effets hors cible génétiques et tissulaires potentiellement délétères et/ou génétiquement transmissibles. Les études de phase 1, réservées à des patients sans projet parental, sont en cours (figure 2).

NAF-TTR: les enjeux thérapeutiques du futur

Les enjeux cruciaux sont l'amélioration du ciblage hépatique et la facilitation des conditions d'administration des traitements silencieux. Les vecteurs de première génération font appel à des nanoparticules lipidiques pour cibler le foie. Les progrès récents en matière de biochimie ont permis l'élaboration de vecteurs de seconde génération qui associent la molécule thérapeutique à une molécule de type N-acétylgalactosamine (GalNac), ce qui permet un ciblage hépatique ultrasécifique et une administration sous-cutanée.⁶ Plusieurs molécules sont actuellement à l'essai, dont le vutrisiran, ARNi administré par voie sous-cutanée tous les 3 mois, dont les résultats de l'étude de phase 3 sont attendus début 2022, et l'inotersen-GalNac, un ASO administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, dont les résultats de l'étude de phase 3 sont attendus en 2024.⁶

Un autre enjeu essentiel est le contrôle des sécrétions rétinienne et choroïdienne de TTR, susceptibles de provoquer à long terme une cécité et des complications neurologiques centrales.⁷ Ces sécrétions locales échappent aux traitements actuels, notamment le patisiran et l'inotersen, qui ne franchissent pas la barrière hémato-méningée.⁶ Un enjeu crucial sera de mettre au point des traitements ciblant ces productions locales de TTR, peut-être par voie intra-oculaire et intrathécale, comme cela se fait déjà dans l'amyotrophie

spinale avec l'ASO nusinersen. À noter toutefois que la TTR est une protéine importante du SNC, représentant environ 20% des protéines du liquide céphalorachidien, et semble jouer un rôle important dans le fonctionnement neuronal.^{5,8} Inhiber l'expression TTR dans le SNC pourrait entraîner des conséquences neurologiques délétères et il faudra, peut-être dans le futur, développer des traitements de répression sélective de l'allèle TTR muté afin de maintenir une expression TTR suffisante dans le SNC.^{5,8}

PORPHYRIE

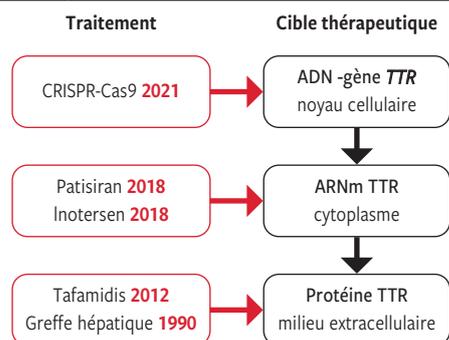
La porphyrie hépatique aiguë est une affection du métabolisme de l'hème qui aboutit à une surexpression de l'enzyme ALAS1 (5'-Aminolevulinate Synthase 1) à l'origine de l'accumulation de métabolites neurotoxiques, par exemple, le porphobilinogène (PBG), sécrétés par le foie.⁹ La maladie se manifeste par des épisodes aigus, potentiellement mortels, associant douleurs abdominales et atteinte neurologique centrale et/ou périphérique, quelquefois de type pseudo-Guillain-Barré ou pseudo-encéphalitique. Il s'agit d'une affection avec un gain de fonction toxique d'origine hépatique et, de ce fait, mécaniquement proche de la problématique posée par la NAF-TTR. Alnylam a développé dans cette indication un ARNi, le givosiran, qui cible l'ARNm ALAS1 au niveau hépatocytaire. L'étude de phase 3 a révélé des bonnes tolérance et efficacité du traitement, avec une réduction drastique des taux urinaires d'ALA (acide delta-aminolévulinique) et PBG et une diminution importante du nombre de crises porphyriques.⁹ Le traitement est inscrit sur la Liste des spécialités (Givlaari).

MALADIE DE CHARCOT-MARIE-TOOTH DE TYPE CMT1A

La CMT1A représente 40 à 60% des CMT et est la NH la plus fréquente. Cette maladie autosomique dominante est provoquée par une duplication du gène *PMP22* qui code pour la protéine PMP22 sécrétée majoritairement par les cellules de Schwann. La duplication du *PMP22* provoque une neuropathie démyélinisante sévère qui peut apparaître pendant l'enfance ou à l'âge adulte.¹⁰ Il s'agit donc d'une maladie autosomique dominante résultant d'un gain de fonction toxique. Néanmoins, des différences majeures distinguent le modèle physiopathologique de la CMT1A de celui de la NAF-TTR: a) un tissu «cible» différent: foie dans la NAF-TTR, cellule de Schwann dans la CMT1A, laquelle est présente dans tout le système nerveux périphérique (SNP) et b) contrairement au gène *TTR*, l'inactivation du gène *PMP22* provoque chez l'homme une NH avec une hypersensibilité à la pression. Un traitement par ARNi de la CMT1A nécessite donc une inhibition contrôlée de l'expression de PMP22 et un ciblage étendu sur tout le SNP. Des études récentes, sur l'animal avec un ARNi PMP22 incorporé dans des nanoparticules à base de lipides de type squalène,¹¹ ont montré une bonne efficacité, avec normalisation de l'expression de PMP22 et une très nette amélioration du phénotype clinique et électrophysiologique. Il s'agit d'une piste thérapeutique prometteuse, peut-être un jour exportable à l'homme, sous réserve d'une bonne tolérance et de l'absence d'effets secondaires.

FIG 2 Historique des traitements de la NAF-TTR

Les premiers traitements développés – greffe hépatique et tafamidis – ciblent la protéine TTR. Plus récemment sont apparus des traitements de type ARNi (patisiran) et ASO (inotersen) qui ciblent l'ARNm TTR. Des traitements de type CRISPR-Cas9, qui ciblent directement le gène *TTR*, sont en développement. ARNi: ARN interférentiel; ASO: oligonucléotide antisens; CRISPR-Cas9: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Cas9.



CONCLUSION

Le traitement des NH a fait l'objet d'avancées thérapeutiques spectaculaires et des traitements de type ARNi et ASO sont maintenant disponibles dans la NAF-TTR et la porphyrie (figure 2). De nouveaux ARNi et ASO, plus efficaces et plus faciles d'utilisation, sont en développement dans la NAF-TTR mais aussi dans d'autres NH comme la CMT1A. Enfin, des traitements de type CRISPR-Cas9 ciblant directement le gène pathologique sont en développement et porteurs d'un immense espoir thérapeutique.

Conflit d'intérêts: Le Pr Echaniz-Laguna déclare recevoir ou avoir reçu ponctuellement des rémunérations des laboratoires Alnylam, Pfizer, en contrepartie de sa participation à des conférences, des réunions de formation, la rédaction d'articles de formation médicale continue ou d'activités de conseil.

Le Pr Magy déclare avoir ou avoir eu au cours des 5 dernières années des liens d'intérêts pour invitation à des congrès, hospitalité, participation à des boards ou activités de conseil avec les laboratoires suivants: Alnylam, Pfizer.

La Dre Théaudin déclare avoir ou avoir eu au cours des 5 dernières années des liens d'intérêts pour invitation à des congrès, hospitalité, participation à des boards ou activités de conseil avec les laboratoires suivants: Alnylam, Sobi.

Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS PUBMED

La recherche de données sur PubMed/Medline a inclus les termes «hereditary transthyretin amyloidosis», «TTR amyloidosis» et «familial amyloid polyneuropathy» en combinaison avec les termes «pathophysiology», «TTR function», «TTR stabilization», «TTR knockdown», «antisense oligonucleotides», et «small-interfering RNA». Nous avons inclus les publications évaluées par des pairs et répertoriées sur PubMed écrites en anglais et publiées entre 2000 et 2021. Les essais cliniques enregistrés ont été évalués sur <https://clinicaltrials.gov>, le registre ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial Number) et le registre <https://clinicaltrialsregister.eu>, et les sociétés pharmaceutiques respectives ont été contactées pour des informations complémentaires. La bibliographie finale a été générée sur la base de la pertinence et de l'originalité. Nous avons mis l'accent sur les articles publiés au cours des 10 dernières années.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Des traitements ARNi (ARN interférentiels) et ASO (oligonucléotides antisens) sont disponibles pour traiter la NAF-TTR (neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine) (patisiran et inotersen) et la porphyrie (givosiran)
- D'autres ARNi et ASO, associés à des vecteurs de deuxième génération plus spécifiques et plus maniables, sont en développement dans la NAF-TTR
- Un traitement CRISPR-Cas9 ciblant spécifiquement le gène *TTR* est également en développement dans la NAF-TTR
- Ces traitements ciblant l'ARN et l'ADN sont potentiellement utilisables dans d'autres neuropathies héréditaires comme la CMT1A

1 **Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary Transthyretin Amyloidosis: A Model of Medical Progress for a Fatal Disease. *Nat Rev Neurol* 2019;15:387-404.

2 **Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11-21.

3 *Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Patisiran for Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy: 12-Month Results of an

Open-Label Extension Study. *Lancet Neurol* 2021;20:49-59.

4 **Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22-31.

5 **Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:493-502.

6 *Dohrn MF, Ihne S, Hegenbart U, et al. Targeting transthyretin. Mechanism-Based Treatment Approaches and Future Perspectives in Hereditary Amyloidosis. *J*

Neurochem 2021;156:802-18.

7 Sousa L, Coelho T, Taipa R. CNS Involvement in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurology* 2021;97:1111-9.

8 Dohrn MF, Medina J, Olaciregui Dague KR, Hund E. Are We Creating a New Phenotype? Physiological Barriers and Ethical Considerations in the Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurol Res Pract* 2021;3:57.

9 **Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med* 2020;382:2289-301.

10 Boutary S, Echaniz-Laguna A, Adams D, et al. Treating PMP22 Gene Duplication-Related Charcot-Marie-Tooth Disease: the Past, the Present and the Future. *Transl Res* 2021;227:100-11.

11 **Boutary S, Caillaud M, El Madani M, et al. Squalenoyl siRNA PMP22 Nanoparticles Are Effective in Treating Mouse Models of Charcot-Marie-Tooth disease Type 1 A. *Commun Biol* 2021;4:317.

* à lire

** à lire absolument