



Essai clinique dans l'anomalie du transporteur des hormones thyroïdiennes ou Syndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD)

Compte-rendu de la conférence de Dr Isabelle Oliver-Petit, 15 janvier 2019 dans le cadre du Séminaire « Endocrinologie et Développement », à l'Institut Pasteur

Note : Pour éviter toute redondance, le contexte de la maladie n'a pas été que brièvement rappelé ici. Pour une meilleure compréhension de l'essai ici présenté, il est conseillé de lire ou relire le zoom Xtraordinaire à l'adresse suivante :

http://www.xtraordinaire.org/web/files/Zoom_Xtraordinaire_MCT8.pdf

I. Rappels sur le rôle et les familles de transporteurs d'hormones thyroïdiennes

La thyroïde produit notamment deux hormones : la T3 et la T4, la T4 étant la forme de réserve, pouvant être transformée en T3, la forme active.

Les transporteurs d'hormones thyroïdiennes permettent leur internalisation dans les tissus cible de l'organisme. Il en existe plusieurs familles, plus ou moins spécifiques:

- Les OATP (polypeptides transporteurs d'anions organiques).
- Les MCT (Transporteurs de monocarboxylates)

Les transporteurs OATP1C1, MCT8 et MCT10, spécifiques des hormones thyroïdiennes, sont trouvés dans tout l'organisme, sauf chez l'homme où dans le cerveau, seul MCT8 est identifié !

II. Physiologie, phénotype de la maladie

Les conséquences d'un défaut fonctionnel de MCT8 sont une élévation du taux circulant de T3, qui ne passe pas dans le cerveau, et une T4 normale ou diminuée avec, de façon dissociée :

- Un état « d'hypothyroïdie » au niveau cérébral impliquant un retard psychomoteur,
- Un état « d'hyperthyroïdie » au niveau périphérique, entraînant une hypotrophie avec tachycardie, hypermétabolisme, hyperexcitabilité, augmentation du débit de filtration rénale...

III. Les traitements possibles

Les traitements doivent viser une augmentation de T3 au niveau cérébral, et sa diminution au niveau périphérique.

- Un traitement avec de la T4 isolée ne présente pas d'intérêt, puisque même transformée en T3, elle n'entre pas dans le cerveau, et aggrave l'hyperthyroïdie périphérique.
- Les antithyroïdiens de synthèse (molécules qui inhibent la production des hormones thyroïdiennes) couplés à la lévothyroxine :
 - o Le méthimazole ne semble pas très efficace

- Le PTU (qui empêche la conversion de T3 en T4), même s'il présente un bénéfice sur les marqueurs périphériques, n'a aucun effet du point de vue neurologique. Il présente un risque toxique, notamment au niveau hépatique.
- Les analogues de la T3 :
Ce sont des composés qui miment l'action de la T3, qui passent par les mêmes voies de dégradation, mais dont le transport ne dépend pas de MCT8, pouvant ainsi contrecarrer l'effet de l'altération au niveau neurologique.
 - Le DITPA
Il permet de diminuer le taux de T3, et donc une amélioration du profil des hormones thyroïdiennes et des signes périphériques d'hyperthyroïdie, au prix d'une augmentation des doses de DITPA, mais pas d'effet neurologique probant rapporté sur le seul petit essai clinique réalisé en 2012.
 - Le Triac : c'est un bon candidat car ;
 - Il se lie aux mêmes récepteurs que la T3
 - Il ne dépend pas de MCT8. Chez les patients SHDS, il devrait donc être disponible dans les tissus qui ont besoin d'un MCT8 fonctionnel pour l'internalisation des hormones thyroïdiennes, principalement dans le cerveau.
 - Les études *in vitro* ont montré que les cellules neuronales se différencient aussi bien en présence de Triac que de T3.
 - Chez la souris déficiente en MCT8, le Triac est absorbé par le cerveau, et diminue le taux sérique de TSH, et par conséquent les niveaux d'hormones thyroïdiennes.
 - Le Triac est le traitement de choix chez les patients atteints de résistance aux hormones thyroïdiennes, qui présentent des profils biologiques proches de ceux trouvés chez les patients SAHD.
 - L'expérience déjà acquise avec le Triac indique sa sécurité et sa bonne tolérance.

Il était donc attendu que le traitement au Triac permette la normalisation du taux sérique d'hormones thyroïdiennes chez les patients AHD. De plus, il pourrait remplacer T3 fonctionnellement dans les cellules dépendant de MCT8, c'est-à-dire au niveau du cerveau.

IV. L'essai Triac

L'équipe de Rotterdam (project leader: Edward Visser) a débuté en 2014, un essai thérapeutique international de phase II, d'une durée d'une année, intitulé « Traitement par un analogue des hormones thyroïdiennes des patients porteurs d'un retard psychomoteur sévère secondaire à une mutation du transporteur des hormones thyroïdiennes MCT8 : l'essai TRIAC - MCT8 -1 ».

- **Objectifs :**
 - Déterminer l'effet du Triac sur les taux sériques de T3 et des autres hormones thyroïdiennes, ainsi que sur les signes périphériques d'hyperthyroïdie
 - Evaluer le phénotype neurologique dans le même temps.
- **Patients et méthodes :** En France, deux centres investigateurs ont participé à l'essai thérapeutique : le CHU de Toulouse (promoteur de cet essai pour la France, Dr Oliver-Petit, investigateur principal) et l'hôpital Necker Enfants Malades (Pr Polak, Dr Stoupa, co-investigateurs). Au total sur le plan international, 46 patients ont été inclus, dont 7 patients en France (3 au CHU de Toulouse, 4 à Necker). Chaque patient a été traité pendant un an avec le Triac, en augmentation progressive de la dose jusqu'à normalisation du taux de T3 dans le sang. Un bilan complet (métabolique, osseux et neurocognitif) a été réalisé au début puis après les 12 mois de traitement.
- **Résultats :**

(Ces résultats sont présentés de manière préliminaire, en attendant la parution de la publication en cours de soumission)

- Diminution des taux de T3 sérique chez tous les patients, ainsi que de la TSH
 - Amélioration clinique des signes d'hyperthyroïdie, avec une amélioration de la qualité de vie
 - Un effet stable et prolongé dès la dose atteinte (en 2 mois en moyenne)
 - Pas d'effets secondaires notables
 - Des effets potentiels au niveau neurocognitif, à confirmer chez les patients très jeunes
 - Les patients ont presque tous souhaité continuer le traitement au-delà de l'essai.
- **Perspectives**
- Les patients seront suivis sur le long terme
 - Le Triac a reçu par l'EMA (European Medicines Agency) l'appellation de médicament orphelin sur cette indication (2018)
 - Un deuxième essai focalisé sur l'évolution neurologique à long terme, chez des enfants de moins de 3,5 ans est en cours d'enregistrement, et sera mis en place par la même équipe.

V. Conclusions

- Le SADH est une maladie méconnue. Son dépistage et son diagnostic peut être fait précocement avec une formations des neuropédiatres, néonatalogues, généticiens, et ainsi permettre un conseil génétique des familles (retard mental lié à l'X)
- Le SAHD est une maladie qu'il faut faire connaître, son diagnostic en est très facile, par un simple bilan thyroïdien.
- Au vu des premiers résultats de cet essai, discuter le plus précocement possible de la mise en place d'un traitement au Triac.
- En France, le traitement est accessible puisqu'il existe une AMM pour le téatrois mais le médicament n'est pas remboursé (possibilité de faire une demande de remboursement exceptionnel auprès de la CRAM), et la rédaction d'un PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) est en cours.